

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nimbex, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg cisatrakurium (*Cisatracurium*), w postaci benzenosulfonianu cisatrakurium.

Jedna ampłka 2,5 ml zawiera 5 mg cisatrakurium.

Jedna ampłka 5 ml zawiera 10 mg cisatrakurium.

Jedna ampłka 10 ml zawiera 20 mg cisatrakurium.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Roztwór bezbarwny do jasnożółtego lub zielonawożółtego. Nie zawiera widocznych cząstek stałych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

Produkt Nimbex jest środkiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, o średnio długim czasie działania, wywołującym blok niedepolaryzacyjny (polaryzacyjny, konkurencyjny), przeznaczonym do podawania dożylnego.

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniami do stosowania produktu Nimbex są zabiegi chirurgiczne i zabiegi diagnostyczno-terapeutyczne. Może być stosowany także u osób dorosłych wymagających intensywnej terapii. Może być on stosowany podczas znieczulenia ogólnego lub razem z lekami uspokajającymi w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT) w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia stosowania intubacji dotchawiczej i wentylacji kontrolowanej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Nimbex nie powinien być mieszany w tej samej strzykawce ani podawany przez tę samą igłę razem z propofolem lub z roztworami zasadowymi, np. tiopentalem sodu (patrz punkt 6.2).

Produkt Nimbex nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Wskazówki dotyczące monitorowania

W celu indywidualnego dostosowania dawki, podczas podawania produktu Nimbex zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, podobnie jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Podanie we wstrzyknięciach dożylnych:

Dawkowanie u dorosłych

Intubacja dotchawicza. Zalecana dawka cisatrakurium wynosi u dorosłych 0,15 mg/kg mc., podawana we wstrzyknięciu trwającym 5-10 sekund. Ta dawka stwarza dobre do doskonałych warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania produktu Nimbex po indukcji znieczulenia propofolem.

Większe dawki skracają czas rozpoczęcia bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Tabela nr 1 podsumowuje farmakodynamikę cisatrakurium podanego zdrowym, dorosłym pacjentom w dawkach 0,1-0,4 mg/kg mc. podczas znieczulenia złożonego przy użyciu opioidu (tiopental/fentanyl/midazolam) lub propofolu.

Tabela nr 1. Farmakodynamika cisatrakurium w zależności od wielkości stosowanej dawki

Początkowa dawka cisatrakurium mg/kg mc.	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T ₁ ^a (minuty)	Czas do maksymalnego zniesienia T ₁ ^a (minuty)	Czas do 25% samoistnego powrotu T ₁ ^a (minuty)
0,1	Opioid	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioid	2,4	2,9	65
0,4	Opioid	1,5	1,9	91

^a Pojedyncza odpowiedź skurczowa, a także pierwsza składowa odpowiedzi mięśnia przywodziciela kciuka na ciąg czterech bodźców wywołana supramaksymalną stymulacją elektryczną nerwu łokciowego.

Znieczulenie enfluranem lub izofluranem może wydłużyć czas skutecznego klinicznie działania początkowej dawki cisatrakurium nawet o 15%.

Podtrzymanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć stosując podtrzymujące dawki cisatrakurium. Dawka 0,03 mg/kg mc., podana podczas znieczulania opioidami lub propofolem, przedłuża klinicznie skuteczny blok o około 20 minut.

Stosowanie kolejnych dawek podtrzymujących nie wydłuża czasu ich działania.

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Szybkość samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest niezależna od wielkości podanej dawki produktu Nimbex. Podczas znieczulania opioidami lub propofolem średni czas ustępowania od 25% do 75% i od 5% do 95% bloku wynosi odpowiednio około 13 i 30 minut.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany przez produkt Nimbex można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Po podaniu środka powodującego odwrócenie bloku w momencie powrotu średnio 10% odpowiedzi T₁, średni czas ustępowania od 25% do 75% bloku oraz do pełnego ustąpienia klinicznych objawów bloku (T₄ : T₁ ≥ 0,7) wynosi odpowiednio 4 i 9 minut.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Intubacja dotchawicza (dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat): Podobnie jak u dorosłych początkowa dawka produktu Nimbex wynosi 0,15 mg/kg mc., podawana w szybkim wstrzyknięciu trwającym 5-10 sekund. Ta dawka stwarza dobre do doskonałych warunki do intubacji dotchawiczej po upływie 120 sekund od podania. Dane farmakodynamiczne dotyczące tej dawki przedstawiono w tabelach nr 2 i 3.

Zastosowanie produktu Nimbex do intubacji u dzieci w klasie ASA III-IV nie było badane. Są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Nimbex u dzieci w wieku poniżej 2 lat, poddawanych długotrwałym lub rozległym zabiegom operacyjnym.

U dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat cisatrakurium wykazuje krótszy czas efektywnego zwiotczenia i szybsze spontaniczne ustępowanie bloku w porównaniu z obserwowanymi u dorosłych w podobnych warunkach znieczulenia ogólnego. Zostały zaobserwowane niewielkie różnice w profilu farmakodynamicznym między dziećmi w wieku 1-11 miesięcy i 1-12 lat. Szczegóły zostały przedstawione w tabelach nr 2, 3a i 3b:

Tabela nr 2: Dzieci w wieku 1 miesiąca do 11 miesięcy

Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T ₁ (minuty)	Czas do maksymalnego zniesienia T ₁ (minuty)	Czas do 25% samoistnego powrotu T ₁ (minuty)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Tabela nr 3a: Dzieci w wieku od 1 roku do 12 lat

Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T ₁ (minuty)	Czas do maksymalnego zniesienia T ₁ (minuty)	Czas do 25% samoistnego powrotu T ₁ (minuty)
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Jeżeli Nimbex nie jest wymagany do intubacji: można zastosować dawki mniejsze niż 0,15 mg/kg mc. Dane farmakodynamiczne dotyczące dawek 0,08 i 0,1 mg/kg mc. u dzieci w wieku 2 – 12 lat zostały przedstawione w tabeli nr 3b:

Tabela nr 3b: Dzieci w wieku od 2 do 12 lat

Dawka cisatrakurium (mg/kg mc.)	Rodzaj znieczulenia	Czas do 90% zniesienia T ₁ (minuty)	Czas do maksymalnego zniesienia T ₁ (minuty)	Czas do 25% samoistnego powrotu T ₁ (minuty)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28

Podawanie produktu Nimbex po zastosowaniu suksametonium nie było badane u dzieci (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania halotanu można oczekiwać przedłużenia o 20% klinicznie skutecznego działania dawki produktu Nimbex. Nie są dostępne informacje dotyczące stosowania produktu Nimbex u dzieci podczas znieczulenia innymi środkami znieczulającymi z grupy chlorowcowanych węglowodorów, ale można się spodziewać, że te środki również przedłużają klinicznie skuteczne działanie dawki produktu Nimbex.

Podtrzymanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (dzieci w wieku od 2 do 12 lat). Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego można przedłużyć podając podtrzymujące dawki produktu Nimbex. U dzieci w wieku od 2 do 12 lat dawka 0,02 mg/kg mc., podana podczas znieczulenia halotanem, przedłuża klinicznie skuteczny blok o około 9 minut. Stosowanie kolejnych dawek podtrzymujących nie wydłuża czasu ich działania.

Nie ma wystarczających danych, aby przedstawić specyficzne zalecenia dotyczące podtrzymującego dawkowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Niemniej jednak, bardzo ograniczone dane z badań klinicznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat sugerują, że dawka podtrzymująca 0,03 mg/kg mc. może przedłużać klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego do 25 minut, podczas opioidowego znieczulenia ogólnego.

Samoistne ustępowanie bloku. Szybkość samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego jest niezależna od wielkości podanej dawki produktu Nimbex. Podczas znieczulenia opioidami lub halotanem mediana czasu ustępowania od 25% do 75% i od 5% do 95% bloku wynosi odpowiednio około 11 i 28 minut.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany produktem Nimbex można łatwo odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów acetylocholinoesterazy. Po podaniu środka powodującego odwrócenie bloku w momencie powrotu średnio 13% odpowiedzi T_1 , średni czas ustępowania od 25% do 75% bloku oraz do pełnego ustąpienia klinicznych objawów bloku ($T_4 : T_1 \geq 0,7$) wynosi odpowiednio około 2 i 5 minut.

Podanie w postaci infuzji

Dawkowanie u dorosłych i dzieci w wieku od 2 do 12 lat

W celu podtrzymania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego produkt Nimbex można stosować w postaci infuzji. Po wystąpieniu objawów samoistnego ustępowania bloku, zalecana początkowa szybkość infuzji 3 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (0,18 mg/kg mc./h) pozwala przywrócić zahamowanie 89-99% odpowiedzi T_1 . Po początkowym okresie, potrzebnym do ustabilizowania się bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, szybkość infuzji od 1 do 2 $\mu\text{g/kg mc./min}$ (od 0,06 do 0,12 mg/kg mc./h) powinna być wystarczająca by utrzymać zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w podanym zakresie u większości pacjentów.

Zmniejszenie szybkości infuzji nawet o 40% może być konieczne, jeśli produkt Nimbex jest podawany podczas znieczulenia izofluranem lub enfluranem (patrz punkt 4.5).

Szybkość infuzji zależy od stężenia cisatrakurium w roztworze do infuzji, od niezbędnego stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz od masy ciała pacjenta. W tabeli nr 4 podane są zalecenia co do szybkości infuzji nierozcieńczonego produktu Nimbex.

Tabela nr 4: Szybkość podawania produktu Nimbex (2 mg/ml) w postaci infuzji

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka ($\mu\text{g/kg mc./min}$)			
	1,0	1,5	2,0	3,0
	Szybkość infuzji ml/h			
20	0,6	0,9	1,2	1,8
70	2,1	3,2	4,2	6,3
100	3,0	4,5	6,0	9,0

Podawanie produktu Nimbex w infuzji ciągłej nie wiązało się z postępującym zwiększeniem lub zmniejszeniem stopnia zablokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po zaprzestaniu infuzji produktu Nimbex zachodzi z szybkością porównywalną do jego ustępowania po podaniu we wstrzyknięciu dożylnym.

Dawkowanie u noworodków (w wieku poniżej 1 miesiąca)

Stosowanie produktu Nimbex u noworodków nie jest zalecane, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów parametry farmakodynamiczne produktu Nimbex są podobne do występujących u osób młodszych, chociaż tak jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, początek działania leku może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z niewydolnością nerek nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne produktu Nimbex są podobne do występujących u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ale początek działania może wystąpić nieco później.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci w krańcowych stadiach niewydolności wątroby nie wymagają zmiany dawkowania. U tych pacjentów właściwości farmakodynamiczne produktu Nimbex są podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, ale początek działania może wystąpić nieco wcześniej.

Dawkowanie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi

Podawanie produktu Nimbex w szybkim pojedynczym wstrzyknięciu (trwającym 5-10 sek.) pacjentom z poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi (Klasa I-III wg skali New York Heart Association) poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. CABG - Coronary Artery Bypass Graft –nie było związane z klinicznie istotną zmianą parametrów sercowo-naczyniowych po żadnej z badanych dawek (do 0,4 mg/kg mc. włącznie (8 x ED₉₅). Jednakże dane dotyczące zastosowania dawek powyżej 0,3 mg/kg mc. w tej populacji pacjentów są ograniczone).

Zastosowanie produktu Nimbex u dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym nie było badane.

Dawkowanie u pacjentów w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)

Produkt Nimbex może być podawany we wstrzyknięciach dożylnych i (lub) w postaci infuzji dorosłym pacjentom w OIT.

Początkowo zaleca się podawanie dorosłym pacjentom w OIT cisatrakurium w postaci infuzji z szybkością 3 µg/kg mc./min (0,18 mg/kg mc./h). U pacjentów mogą wystąpić duże różnice osobnicze w wielkości koniecznej dawki i mogą one ulegać zmniejszeniu lub zwiększeniu w miarę upływu czasu. Szybkość infuzji w badaniach klinicznych wynosiła średnio 3 µg/kg mc./min [zakres od 0,5 do 10,2 µg/kg mc./min (0,03 do 0,6 mg/kg mc./h)].

Po długotrwałym (do 6 dni) podawaniu produktu Nimbex w postaci infuzji u pacjentów w OIT, średni czas samoistnego całkowitego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wynosił 50 minut.

Profil samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po stosowaniu cisatrakurium w postaci infuzji u pacjentów w OIT jest niezależny od czasu trwania infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Nimbex jest przeciwwskazany u pacjentów o stwierdzonej nadwrażliwości na cisatrakurium, atrakurium lub kwas benzenosulfonowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia wynikające z właściwości produktu

Cisatrakurium poraża mięśnie oddechowe podobnie jak inne mięśnie szkieletowe, nie wpływając, według obecnego stanu wiedzy, na świadomość i próg odczuwania bólu. Produkt Nimbex powinien być podawany wyłącznie przez anestezjologa lub lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu i działaniu środków wywołujących zablokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub pod ich nadzorem, w warunkach umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej, zastosowanie wentylacji kontrolowanej oraz odpowiednie wysycenie krwi tętniczej tlenem.

Należy zachować dużą ostrożność podczas podawania produktu Nimbex pacjentom, u których wystąpiła nadwrażliwość na inne środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ istnieją doniesienia o dużej częstości występowania nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.3).

Cisatrakurium nie wykazuje istotnych właściwości wagołitycznych lub właściwości blokowania zwojów nerwowych. Z tego powodu produkt Nimbex nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na częstość akcji serca i nie przeciwdziała bradykardii wywoływanej przez wiele leków stosowanych w celu wywołania znieczulenia ogólnego lub przez pobudzenie nerwu błędnego w czasie zabiegu chirurgicznego.

Pacjenci z miastenią lub z innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wykazują znacznie większą wrażliwość na działanie środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny (polaryzacyjny, konkurencyjny). U tych pacjentów zaleca się podawanie produktu Nimbex w początkowej dawce nie większej niż 0,02 mg/kg masy ciała.

Ciężkie zaburzenia kwasowo-zasadowe lub elektrolitowe w surowicy mogą zwiększać lub zmniejszać wrażliwość pacjentów na działanie środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Nie są dostępne informacje o zastosowaniu produktu Nimbex u noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca, ponieważ nie był on badany w tej populacji pacjentów.

Nie badano działania cisatrakurium u pacjentów z hipertermią złośliwą w wywiadzie. Badania przeprowadzone u świń z predyspozycją do wystąpienia hipertermii złośliwej wykazują, że cisatrakurium nie wyzwala tego zespołu.

Brak badań dotyczących stosowania cisatrakurium u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym w warunkach indukowanej hipotermii (25-28°C). Tak jak w przypadku innych środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, można spodziewać się, że szybkość infuzji niezbędna do utrzymania odpowiedniego zwiotczenia będzie w tych warunkach znacznie mniejsza.

Nie badano działania produktu Nimbex u pacjentów z oparzeniami. Podobnie jednak jak w przypadku innych środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny (polaryzacyjny, konkurencyjny), u pacjentów z oparzeniami czas działania produktu Nimbex może być krótszy, a dawki niezbędne do zastosowania większe.

Produkt Nimbex jest roztworem hipotonicznym i nie wolno podawać go łącznie z przetaczaną krwią w jednym cewniku dożylnym.

Pacjenci w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)

Podczas podawania zwierzętom laboratoryjnym laudanozyny (metabolit cisatrakurium i atrakurium) w dużych dawkach, obserwowano przemijający spadek ciśnienia krwi, a u niektórych gatunków wzmożenie efektów pobudzeniowych mózgu. U najbardziej wrażliwych gatunków zwierząt, działanie to wystąpiło przy stężeniach laudanozyny w osoczu podobnych do tych, które obserwowano u niektórych pacjentów w OIT po podaniu długotrwałej infuzji atrakurium.

W związku z mniejszą wymaganą szybkością infuzji cisatrakurium, stężenia laudanozyny w osoczu wynoszą około 1/3 stężeń obserwowanych po infuzji atrakurium.

Pojawiły się nieliczne doniesienia, że u pacjentów w OIT, którym podawano atrakurium i inne leki, obserwowano drgawki. Pacjenci ci mieli zwykle jedno lub więcej schorzeń predysponujących do drgawek (np. uraz czaszki, hipoksyjna encefalopatia, obrzęk mózgu, wirusowe zapalenie mózgu, mocznica). Nie ustalono związku przyczynowego tych obserwacji z laudanozyną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiele leków wpływa na siłę i czas działania środków wywołujących blok niedepolaryzacyjny (polaryzacyjny, konkurencyjny) przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Są to na przykład:

Zwiększające działanie:

Anestetyki:

- środki znieczulające: enfluran, izofluran i halotan (patrz punkt 4.2),
- ketamina,
- inne środki wywołujące blok niedepolaryzacyjny przewodnictwa nerwowo-mięśniowego,

Inne leki:

- antybiotyki (w tym aminoglikozydy, polimyksyny, spektynomycyna, tetracykliny, linkomycyna i klindamycyna),
- leki przeciwaritmiczne (w tym propranolol, leki blokujące kanały wapniowe, lidokaina, prokainamid i chinidyna),
- diuretyki (w tym furosemid i prawdopodobnie tiazydy, mannitol, acetazolamid),
- sole magnezu,
- sole litu,
- leki blokujące zwoje nerwowe (trimetafan, heksametonium).

W rzadkich przypadkach niektóre leki mogą zaostrzyć lub ujawnić ukrytą miastenię lub nawet wywołać zespół miasteniczny, czego następstwem może być zwiększona wrażliwość na działanie środków wywołujących niedepolaryzacyjny (polaryzacyjny, konkurencyjny) blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Do leków takich należą różne antybiotyki, β -adrenolityki (propranolol, oksprenolol), leki przeciwaritmiczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwreumatyczne (chlorochina, D-penicylamina), trimetafan, chlorpromazyna, steroidy, fenytoina i sole litu.

Podanie suksametonium w celu przedłużenia czasu trwania zwiócenia wywołanego przez środki powodujące blok niedepolaryzacyjny (polaryzacyjny, konkurencyjny) może spowodować wystąpienie przedłużonego i złożonego bloku, którego usunięcie za pomocą antagonistów acetylocholinoesterazy może być trudne.

Zmniejszające działanie:

- uprzednie długotrwałe podawanie fenytoiny lub karbamazepiny,
- leczenie z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy, powszechnie wykorzystywanych w terapii choroby Alzheimera (takich jak donepezyl) może skrócić czas trwania oraz zmniejszyć nasilenie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez cisatrakurium.

Brak wpływu na czas działania:

- uprzednie podanie suksametonium nie wpływa ani na czas trwania bloku niedepolaryzacyjnego wywołanego podaniem produktu Nimbex we wstrzyknięciu dożylnym, ani nie wymaga zmian w szybkości podawania infuzji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Nimbex u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka, płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu Nimbex nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy cisatrakurium lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Jednak ze względu na krótki okres półtrwania nie jest spodziewany wpływ na dziecko karmione piersią, jeśli matka wznowi karmienie piersią po ustąpieniu działania substancji. W celu zachowania ostrożności należy przerwać karmienie piersią na czas leczenia i zalecane jest powstrzymanie się od następnego karmienia piersią na czas odpowiadający pięciu okresom półtrwania cisatrakurium w fazie eliminacji, tj. na około 3 godziny od przyjęcia ostatniej dawki lub zakończenia infuzji cisatrakurium.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy stosowania produktu Nimbex. Cisatrakurium jest zawsze stosowane jednocześnie ze środkami wywołującymi znieczulenie ogólne. Należy zachować środki ostrożności związane z wpływem znieczulenia ogólnego na zdolność wykonywania czynności przez pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Opierając się na danych z badań klinicznych określono częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych bardzo często, często i niezbyt często.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Dane z badań klinicznych

Zaburzenia serca

Często bradykardia

Zaburzenia naczyniowe

Często hipotensja
Niezbyt często zaczerwienienie skóry

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często skurcz oskrzeli

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często wysypka

Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny

Po podaniu leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe obserwowano występowanie

reakcji anafilaktycznych o różnym stopniu ciężkości, w tym wstrząs anafilaktyczny. Istnieją doniesienia o bardzo rzadkim występowaniu ciężkich reakcji anafilaktycznych u pacjentów otrzymujących produkt Nimbex w połączeniu z jednym lub kilkoma innymi lekami anestetycznymi.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko miopatia, osłabienie siły mięśniowej

Nieliczne prace donoszą o występowaniu u ciężko chorych pacjentów w oddziałach intensywnej terapii osłabienia siły mięśniowej i (lub) miopatii po przedłużonym podawaniu leków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Większość pacjentów otrzymywała równocześnie leki kortykosteroidowe. Nie zostało potwierdzone, że występowanie tych objawów było związane przyczynowo ze stosowaniem produktu Nimbex.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Przedłużające się porażenie mięśni i jego następstwa są przypuszczalnie głównymi objawami przedmiotowymi przedawkowania produktu Nimbex.

Postępowanie

Do chwili powrotu samoistnej, wydolnej czynności oddechowej niezbędne jest utrzymanie wentylacji płuc i odpowiedniego wysycenia krwi tętniczej tlenem. Należy stosować środki wywołujące pełną sedację, ponieważ produkt Nimbex nie powoduje zniesienia świadomości. Po wystąpieniu objawów samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, podanie inhibitorów acetylocholinoesterazy może przyspieszyć powrót przewodnictwa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo: inne czwartorzędowe związki amoniowe.

Kod ATC: M 03 AC 11.

Cisatrakurium jest środkiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe, o strukturze benzylizochinolinowej, wywołującym blok niedepolaryzacyjny (polaryzacyjny, konkurencyjny), o średnio długim czasie działania.

Badania kliniczne u ludzi wykazały, że cisatrakurium w dawkach do 8 x ED₉₅ włącznie nie wywołuje zależnego od dawki uwalniania histaminy.

Mechanizm działania

Cisatrakurium wiąże się z receptorami cholinergicznymi płytki motorycznej, antagonizując działanie acetylocholino, czego rezultatem jest konkurencyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Działanie to można łatwo odwrócić stosując odwracalne inhibitory acetylocholinoesterazy, takie jak neostygmina lub edrofonium.

Dawka potrzebna do usunięcia 95% odpowiedzi skurczowej mięśnia przywodziciela kciuka na stymulację nerwu łokciowego (ED₉₅), podczas znieczulenia złożonego przy użyciu opioidu (tiopental/fentanyl/midazolam) wynosi 0,05 mg/kg masy ciała.

ED₉₅ cisatrakurium u dzieci podczas znieczulania halotanem wynosi 0,04 mg/kg masy ciała.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W organizmie człowieka cisatrakurium podlega degradacji w fizjologicznym zakresie wartości pH i temperatury poprzez eliminację Hofmanna (proces chemiczny), tworząc laudanozynę i monoczwartorzędowy metabolit akrylanowy. Monoczwartorzędowy metabolit akrylanowy jest hydrolizowany przez nieswoiste esterazy osocze do monoczwartorzędowego alkoholu. Eliminacja cisatrakurium jest w dużym stopniu niezależna od czynności narządów wewnętrznych, ale wątroba i nerki są głównymi drogami eliminacji jego metabolitów.

Metabolity te nie wykazują właściwości blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Farmakokinetyka u osób dorosłych

Ogólne właściwości farmakokinetyczne cisatrakurium, oceniane przy użyciu modelu niekompartimentowego, nie były zależne od dawki w badanych zakresach (0,1-0,2 mg/kg masy ciała, tj. 2-4 x ED₉₅).

Metoda farmakokinetyki populacyjnej potwierdziła to w rozszerzonym zakresie dawek do 0,4 mg/kg masy ciała (8 x ED₉₅). Tabela nr 5 przedstawia parametry farmakokinetyczne cisatrakurium po stosowaniu dawek 0,1 i 0,2 mg/kg masy ciała u zdrowych dorosłych osób.

Tabela nr 5: Parametry farmakokinetyczne cisatrakurium po podaniu określonych dawek

Parametr	Zakres wartości średnich
Klirens	4,7 do 5,7 ml/min/kg mc.
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym	121 do 161 ml/kg mc.
Okres półtrwania	22 do 29 minut

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Nie wykazano klinicznie istotnych różnic między parametrami farmakokinetycznymi cisatrakurium u pacjentów w podeszłym wieku, a parametrami u młodych osób dorosłych. Profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego jest również nie zmieniony.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Nie wykazano klinicznie istotnych różnic między parametrami farmakokinetycznymi cisatrakurium u pacjentów z końcową niewydolnością nerek lub z końcową niewydolnością wątroby, a parametrami u zdrowych osób dorosłych. Profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego jest również nie zmieniony.

Farmakokinetyka podczas infuzji

Parametry farmakokinetyczne cisatrakurium są podobne zarówno po podaniu produktu Nimbex w postaci infuzji, jak i w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym. Profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego po podaniu cisatrakurium w postaci infuzji nie zależy od czasu trwania infuzji i jest podobny do profilu ustępowania po jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym.

Farmakokinetyka u pacjentów w Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT)

Parametry farmakokinetyczne cisatrakurium u pacjentów w OIT otrzymujących produkt w postaci długotrwałej infuzji są podobne do parametrów farmakokinetycznych u zdrowych osób dorosłych poddawanych zabiegom chirurgicznym, otrzymujących lek dożylnie w postaci infuzji lub w pojedynczych wstrzyknięciach. Po stosowaniu produktu Nimbex w postaci infuzji u pacjentów w OIT profil ustępowania bloku niedepolaryzacyjnego nie zależy od czasu trwania infuzji.

U pacjentów w OIT z nieprawidłową czynnością nerek i (lub) wątroby, stężenia metabolitów są większe (patrz punkt 4.4). Metabolity te nie biorą udziału w blokowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Istotne badania dotyczące ostrej toksyczności nie mogły być przeprowadzone. Objawy toksyczne zostały opisane w punkcie 4.9.

Toksyczność podostra

Badania po podawaniu wielokrotnym przez trzy tygodnie, przeprowadzone na psach i małpach, nie wykazały oznak toksyczności specyficznych dla produktu.

Mutagenność

Cisatrakurium nie wykazywało działania mutagennego w mikrobiologicznych testach mutagenności *in vitro* w stężeniach do 5000 µg/płytkę.

W badaniach cytogenetycznych *in vivo* na szczurach nie zaobserwowano istotnych nieprawidłowości chromosomalnych podczas stosowania podskórnie dawek do 4 mg/kg mc.

W badaniu mutagenności *in vitro* z zastosowaniem mysich komórek chłoniaka, wykazano mutagenne działanie cisatrakurium w stężeniu 40 µg/ml i większym.

Pojedyncza pozytywna odpowiedź mutagenna na produkt używany rzadko i (lub) krótkotrwale ma wątpliwe znaczenie kliniczne.

Rakotwórczość

Nie prowadzono badań nad rakotwórczym działaniem produktu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność. W badaniach na szczurach nie stwierdzono negatywnego wpływu cisatrakurium na rozwój płodu.

Tolerancja miejscowa

W badaniach dotyczących podania dotętniczego u królików produkt Nimbex był dobrze tolerowany i nie stwierdzono zmian spowodowanych działaniem produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwasu benzenosulfonowego roztwór 32% w/v, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt Nimbex nie jest trwały chemicznie po rozcieńczeniu płynem Ringera stabilizowanym mleczanem.

Ponieważ produkt Nimbex jest trwały tylko w kwaśnych roztworach, nie powinien być mieszany w tej samej strzykawce lub podawany przez tę samą igłę razem z roztworami zasadowymi, np. tiopentalem sodu. Produkt Nimbex wykazuje niezgodności farmaceutyczne z ketorolakiem z trometamolem oraz z propofolem w emulsji do wstrzyknięć.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

Po rozcieńczeniu w płynach infuzyjnych 24 godziny.

Wykazano fizyczną i chemiczną trwałość produktu Nimbex po otwarciu ampułki przez przynajmniej 24 godziny, jeżeli przechowywany jest w temperaturze 5°C – 25°C (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty bezpośrednio po otwarciu ampułki. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio po otwarciu ampułki, użytkownik jest odpowiedzialny za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu przed podaniem. Okres przechowywania rozcieńczonych roztworów produktu Nimbex nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że roztwór został przygotowany w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Chronić od światła. Nie zamrażać.

Patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ampulek po 2,5 ml

5 ampulek po 5 ml

5 ampulek po 10 ml

Ampułki z bezbarwnego szkła (typ I) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Nimbex jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Należy stosować wyłącznie roztwory przezroczyste i niemal bezbarwne z tolerancją do jasnożółtych lub zielonawożółtych (patrz punkt 3). Przed zastosowaniem należy skontrolować wygląd roztworu. Jeżeli wygląd roztworu uległ zmianie albo ampłka jest uszkodzona, produkt należy usunąć.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Produkt Nimbex, rozcieńczony do stężeń 0,1 do 2,0 mg/ml, jest fizycznie i chemicznie trwały w wymienionych poniżej płynach infuzyjnych przez przynajmniej 24 h, jeżeli przechowywany jest w temperaturze 5 do 25 °C w pojemnikach wykonanych z polichlorku winylu (PVC) lub polipropylenu:

- 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji,
- 5% roztwór glukozy do infuzji,
- 0,18% roztwór chlorku sodu i 4% roztwór glukozy do infuzji,
- 0,45% roztwór chlorku sodu i 2,5% roztwór glukozy do infuzji.

Ponieważ produkt Nimbex nie zawiera środków konserwujących, należy rozcieńczać go bezpośrednio przed zastosowaniem. W innym przypadku należy stosować się do zaleceń dotyczących przechowywania produktu po otwarciu ampułki, zawartych w punkcie 6.3.

W warunkach symulujących infuzję przez końcówkę w kształcie litery Y wykazano, że produkt Nimbex nie wykazuje niezgodności farmaceutycznych z następującymi, powszechnie stosowanymi w okresie okołoperacyjnym, lekami: chlorowodorkiem alfentanilu, droperidolem, cytrynianem fentanilu, chlorowodorkiem midazolamu i cytrynianem sufentanilu. Jeżeli inne leki są podawane przez tę samą co produkt Nimbex, założoną na stałe, igłę lub kaniulę, zaleca się żeby po wstrzyknięciu każdego leku przepłukać układ stosowną ilością odpowiedniego płynu do infuzji, np. 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji.

Podobnie, jak w przypadku innych leków podawanych dożylnie, jeśli jako miejsce wstrzyknięcia wybiera się małą żyłę, po podaniu produktu Nimbex należy przepłukać ją odpowiednim płynem do infuzji, np. 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24, Irlandia

8. NUMERPOZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4128

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.04.1999

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.06.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2021