

**UPUTSTVO ZA LEK**

**Nimbex<sup>®</sup>, rastvor za injekciju/infuziju, 2mg/mL**

*Pakovanje: ampula, 5 x 2,5mL*

**Nimbex<sup>®</sup>, rastvor za injekciju/infuziju, 2mg/mL**

*Pakovanje: ampula, 5 x 5mL*

Proizvođač: **1. GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.**  
**2. ASPEN BAD OLDESLOE GMBH**

**1. Strada Provinciale Asolana 90, San Polo di Torrile (Parma), Italija**

Adresa: **2. Industriestrasse 32 – 36, Bad Oldesloe, Nemačka**

Nosilac dozvole: **PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED,**  
**BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**

Adresa: **Omladinskih brigada 88, Beograd**

**Zaštićeno ime, jačina, farmaceutski oblik**

Nimbex<sup>®</sup>, 2 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN cisatrakurijum-besilat

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Nimbex i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Nimbex
3. Kako se upotrebljava lek Nimbex
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Nimbex
6. Dodatne informacije

---

## 1. ŠTA JE LEK Nimbex I ČEMU JE NAMENJEN?

Lek Nimbex sadrži aktivnu supstancu koja se naziva cisatrakurijum. Pripada grupi lekova koji se nazivaju mišićni relaksansi.

Lek Nimbex se primenjuje:

- u cilju relaksacije mišića tokom operacija odraslih osoba i dece starije od mesec dana života, uključujući operacije srca
- za olakšavanje postavljanja tubusa u dušnik (trahealna intubacija) u slučaju kada je potrebno da se pacijentu omogući olakšano disanje
- za relaksaciju mišića odraslih osoba na odeljenju intenzivne nege.

Posavetujte se sa Vašim lekarom ukoliko Vam je potrebno više objašnjenja o ovom leku.

## 2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK Nimbex

**Lek Nimbex ne smete koristiti:**

- ukoliko ste alergični na cisatrakurijum, neki drugi mišićni relaksans ili bilo koju pomoćnu supstancu leka Nimbex (videti Odeljak 6)
- ukoliko ste loše reagovali na prethodnu primenu anestetika

Ne primenjujte lek Nimbex ukoliko se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ukoliko niste sigurni posavetujte se sa Vašim lekarom, medicinskom sestrom ili farmaceutom pre primene leka Nimbex .

**Kada uzimate lek Nimbex , posebno vodite računa:**

**Upozorenja i mere opreza**

Pre primene leka posavetujte se sa Vašim lekarom, medicinskom sestrom ili farmaceutom:

- ukoliko imate mišićnu slabost, iscrpljenost ili otežanu koordinaciju pokreta (myasthenia gravis)
- ukoliko imate oboljenje neuromuskularnog porekla, kao što je oboljenje praćeno gubitkom mišićne mase, paraliza, oboljenje motornog neurona ili cerebralna paraliza
- ukoliko imate opekotinu koja zahteva medicinsko lečenje
- ukoliko ste ikada imali alergijsku reakciju na bilo koji mišićni relaksans, koji Vam je primenjen u okviru operativnog zahvata.

Ukoliko niste sigurni da li se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, posavetujte se sa Vašim lekarom, medicinskom sestrom ili farmaceutom pre nego što Vam bude primenjen lek Nimbex.

**Primena drugih lekova**

Obavestite Vašeg lekara ukoliko koristite ili ste nedavno koristili druge lekove, uključujući i biljne lekove ili lekove koji se mogu dobiti bez lekarskog recepta.

Posebno je važno da obavestite Vašeg lekara ukoliko upotrebljavate neki od dalje navedenih lekova:

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

- 
- anestetike (koji se koriste radi smanjenja osetljivosti i osećaja bola tokom hirurških intervencija)
  - antibiotike (koji se koriste u lečenju infekcija)
  - lekove za lečenje poremećaja srčanog ritma (antiaritmici)
  - lekove za lečenje povišenog krvnog pritiska
  - lekove za izbacivanje tečnosti (diuretici), kao što je furosemid
  - lekove za upalu zglobova, kao što je hlorokin ili d-penicilamin
  - kortikosteroide
  - lekove koji se primenjuju u terapiji napada (epilepsija), kao što je fenitoin ili karbamazepin
  - lekove koji se koriste u terapiji mentalnih oboljenja, kao što je litijum ili hlorpromazin (koji se takođe može primenjivati u terapiji mučnine)
  - lekove koji sadrže magnezijum
  - antiholinesteraze koje se primenjuju u terapiji Alchajmerove bolesti, kao što je donepezil.

### **Uzimanje leka Nimbex sa hranom ili pićima**

Nije primenljivo.

### **Primena leka Nimbex u periodu trudnoće i dojenja**

Ukoliko ste u drugom stanju ili dojite, smatrate da je moguće da ste u drugom stanju ili ukoliko planirate trudnoću, posavetujte se sa Vašim lekarom pre primene leka Nimbex .

### **Uticaj leka Nimbex na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama**

Ukoliko ostajete u bolnici samo tokom jednog dana, Vaš lekar će Vas obavestiti kada ćete napustiti bolnicu ili kada ćete biti u stanju da vozite kola. Može biti opasno da vozite neposredno nakon operacije.

### **Važne informacije o nekim sastojcima leka Nimbex**

Nije primenljivo.

### **3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK Nimbex**

Nikada nećete biti u prilici da sami sebi primenite ovaj lek. Uvek će Vam biti primenjen od strane za to kvalifikovane osobe.

Lek Nimbex može biti primenjen kao:

- pojedinačna injekcija u venu (intravenska bolus injekcija)
- kontinuirana venska infuzija. Na ovaj način se lek primenjuje postepeno tokom dužeg vremenskog perioda.

Vaš lekar će odlučiti o načinu primene leka i dozi koja Vam je potrebna, što će zavisi od:

- Vaše telesne mase
- intenziteta i trajanja potrebne mišićne relaksacije

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)  
Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

- 
- očekivanog odgovora na lek.

Lek ne treba primenjivati kod dece mlađe od mesec dana života.

### **Ako ste uzeli više leka Nimbex nego što je trebalo**

Lek Nimbex će Vam uvek biti primenjen pod pažljivo kontrolisanim uslovima. Međutim, ukoliko smatrate da Vam je primenjeno više leka nego što bi trebalo, odmah se posavetujte sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom.

Za sve dodatne informacije o primeni leka Nimbex, potražite savet Vašeg lekara.

### **Ako ste zaboravili da uzmete lek Nimbex**

Nije primenljivo.

### **Ako naglo prestanete da uzimate lek Nimbex**

Nije primenljivo.

## **4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA**

Kao i prilikom primene svih lekova, primena leka Nimbex može uzrokovati pojavu neželjenih dejstava, iako se ona ne moraju javiti kod svih osoba koje primenjuju lek.

Ukoliko dođe do pojave neželjenih dejstava obavestite Vašeg lekara, medicinsku sestru ili farmaceuta. Navedeno uključuje i neželjena dejstva koja nisu navedena u Uputstvu za lek.

### **Alergijske reakcije (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek)**

Ukoliko Vam se javi alergijska reakcija, odmah obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru. Znaci mogu da uključuju:

- iznenadno zviždanje pri disanju, bol u grudima ili stezanje u grudima
- otok očnih kapaka, lica, usana, usta ili jezika
- grudvasti osip na koži ili koprivnjača na bilo kom delu tela
- kolaps.

Posavetujte se sa Vašim lekarom, medicinskom sestrom ili farmaceutom ukoliko primetite nešto od navedenog:

### **Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)**

- usporen rad srca (bradikardija)
- sniženje krvnog pritiska.

### **Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)**

- osip
- crvenilo kože
- suženje disajnih puteva što dovodi do pojave kašlja ili zviždanja tokom disanja

### **Retka neželjena dejstva (javljaju se kod manje od 1 na 10 000 osoba)**

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

- 
- mišićna slabost, oboljenje mišića.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 5. KAKO ČUVATI LEK Nimbex

### Rok upotrebe

2 godine.

Lek ne koristiti nakon isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju leka. Datum isteka roka upotrebe odnosi se na poslednji dan naznačenog meseca.

### Čuvanje

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Pokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora za injekciju/infuziju nakon razblaženja u toku 24 sata na temperaturi od 5°C i 25°C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba koristiti odmah po rastvaranju. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 časa na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko se razblaživanje izvrši u kontrolisanim i validiranim antiseptičnim uslovima.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine. Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

---

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Šta sadrži lek Nimbex ?

- Aktivna supstanca je cisatrakurijum (u obliku cisatrakurijum-besilata).
- Pomoćne supstance leka su benzensulfonska kiselina (32% m/V) i voda za injekcije.

### Kako izgleda lek Nimbex i sadržaj pakovanja

Bezbojan do bledo žut ili zelenkasto žut rastvor, praktično bez vidljivih čestica.

*Nimbex, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL):*

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od bezbojnog stakla tip I u kojoj se nalazi 2,5 mL rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 ampula i Uputstvo za lek.

*Nimbex, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)*

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od bezbojnog stakla tip I u kojoj se nalazi 5 mL rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 ampula i Uputstvo za lek.

### Nosilac dozvole i Proizvođač

#### Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih brigada 88, Beograd

#### Proizvođač:

1. GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A.  
Strada Provinciale Asolana 90, San Polo di Torrile (Parma), Italija
2. ASPEN BAD OLDESLOE GMBH  
Industriestrasse 32 – 36, Bad Oldesloe, Nemačka

*Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.*

### Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Avgust, 2016.

### Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

### Broj i datum dozvole:

*Nimbex, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL):* 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016.

*Nimbex, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL):* 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016.

---

---

## SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

### Terapijske indikacije

Lek Nimbex je indikovano za primenu kod odraslih osoba i dece uzrasta od mesec dana i starije, u toku hirurških i drugih zahvata. Takođe, indikovano je za primenu kod odraslih osoba na odeljenju intenzivne nege. Lek Nimbex se može primenjivati kao dodatak opštoj anesteziji ili sedaciji na odeljenju intenzivne nege u cilju relaksacije skeletne muskulature i olakšavanja trahealne intubacije i mehaničke ventilacije.

### Doziranje i način primene

Lek Nimbex treba primenjivati isključivo pod nadzorom anesteziologa ili drugih kliničkih lekara, koji imaju iskustva sa primenom i dejstvom neuromuskularnih blokatora. Neophodno je da prilikom primene leka budu dostupna sredstva za olakšavanje trahealne intubacije, održavanje pulmonarne ventilacije i adekvatne arterijske oksigenacije.

Lek Nimbex ne treba mešati u istom injekcionom špricu ili primenjivati istovremeno kroz istu iglu sa emulzijom propofola za parenteralnu primenu niti sa alkalnim rastvorima kao što je natrijum tiopenton (videti Odeljak Lista pomoćnih supstanci).

Lek Nimbex ne sadrži antimikrobne konzervanse i namenjen je za jednokratnu upotrebu.

#### Savet za praćenje neuromuskularne funkcije

Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, tokom primene leka Nimbex preporučuje se praćenje neuromuskularne funkcije u cilju određivanja individualne šeme doziranja.

#### Primena putem intravenske bolus injekcije

#### Doziranje kod odraslih osoba

Trahealna intubacija. Preporučena doza leka Nimbex za intubaciju kod odraslih osoba iznosi 0,15 mg/kg telesne mase. Navedena doza obezbeđuje dobre uslove za trahealnu intubaciju 120 sekundi posle primene leka Nimbex, a nakon indukcije anestezije uz pomoć propofola.

Više doze će skratiti vreme nastupanja neuromuskularne blokade.

Tabela 1 daje sažet prikaz srednjih vrednosti farmakodinamskih podataka kada se lek Nimbex primenjuje u dozama od 0,1 do 0,4 mg/kg telesne mase kod zdravih, odraslih pacijenata za vreme opioidne (tiopenton/fentanil/midazolam) ili propofolske anestezije.

Tabela 1: Srednje vrednosti farmakodinamskih podataka nakon primene cisatrakurijuma u doznom opsegu od 0.1 do 0.4 mg/kg telesne mase

Početa doza leka Nimbex mg/kg telesne	Vrsta anestezije	Vreme do 90% supresije T1* (minuti)	Vreme do maksimalne supresije	Vreme do 25% spontanog oporavka
---------------------------------------	------------------	-------------------------------------	-------------------------------	---------------------------------

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

mase			T1* (minuti)	T1* (minuti)
0,1	opioidna	3,4	4,8	45
0,15	propofolska	2,6	3,5	55
0,2	opioidna	2,4	2,9	65
0,4	opioidna	1,5	1,9	91

\* T1 Jednokratni nadražaj kao i prva komponenta u nizu od četiri impulsa (train of four response) mišića aduktora palca posle supramaksimalne električne stimulacije ulnarnog živca. Enfluranska ili izofluranska anestezija može produžiti klinički efikasno trajanje inicijalne doze leka Nimbox za čak 15%.

Održavanje. Neuromuskularna blokada se može produžiti dozama održavanja leka Nimbox. Doza od 0,03 mg/kg telesne mase obezbeđuje približno 20 minuta dodatne, klinički efikasne neuromuskularne blokade u toku opioidne ili propofolske anestezije.

Uzastopna primena doze održavanja nema za posledicu progresivno produženje dejstva.

Spontani oporavak. Kada započne spontani oporavak njegova brzina neće zavisiti od primenjene doze leka Nimbox. U toku opioidne ili propofolske anestezije, mediana vrednosti vremena oporavka od 25% do 75% i od 5% do 95% iznose približno 13, odnosno 30 minuta.

Poništavanje dejstva. Neuromuskularna blokada posle primene leka Nimbox je lako reverzibilna uz pomoć standardnih doza antiholinesteraznih lekova. Srednje vrednosti vremena oporavka od 25% do 75%, kao i do potpunog kliničkog oporavka (odnos  $T4:T1 \geq 0,7$ ) iznose približno 4, odnosno 9 minuta posle primene leka za poništavanje dejstva uz prosečni oporavak od 10% T1.

Doziranje kod pedijatrijskih pacijenata

Trahealna intubacija (pedijatrijski pacijenti uzrasta od 1. meseca do 12. godine): Kao i kod odraslih osoba, preporučena doza leka Nimbox za intubaciju iznosi 0.15 mg/kg telesne mase primenjena u toku 5 do 10 sekundi. Ova doza obezbeđuje dobre do odlične uslove za trahealnu intubaciju 120 sekundi posle primene leka Nimbox. Farmakodinamski podaci za ovu dozu prikazani su u tabelama 2, 3 i 4.

Primena leka Nimbox nije ispitivana pri intubaciji pedijatrijskih pacijenata ASA klase III–IV. Ograničeni su podaci o primeni leka Nimbox kod pacijenata mlađih od 2 godine života koji se podvrgavaju dugotrajnim ili velikim hirurškim zahvatima.

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 meseca do 12 godina, lek Nimbox ispoljava kraće kliničko dejstvo i brži spontani oporavak u odnosu na odrasle pacijente, pod istim uslovima anestezije. Zapažene su male razlike u farmakodinamskom profilu kod dece uzrasta od 1 meseca do 11 meseci u odnosu na decu uzrasta od 1 godine do 12 godina, koje su sumarno prikazane u tabelama 2 i 3.

Tabela 2: Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 1 meseca do 11 meseci života

Doza leka Nimbox mg/kg telesne mase	Vrsta anestezije	Vreme do 90% supresije (minuti)	Vreme do maksimalne supresije (minuti)	Vreme do 25% spontanog oporavka T1 (minuti)
0,15	halotanska	1,4	2,0	52

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbox®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbox®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

0,15	opioidna	1,4	1,9	47
------	----------	-----	-----	----

Tabela 3: Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 1 godine do 12 godina života

Doza leka Nimbex mg/kg telesne mase	Vrsta anestezije	Vreme do 90% supresije (minuti)	Vreme do maksimalne supresije (minuti)	Vreme do 25% spontanog oporavka T1 (minuti)
0,15	halotanska	2,3	3,0	43
0,15	opioidna	2,6	3,6	38

Kad se lek Nimbex ne koristi pri intubaciji može se primeniti doza manja od 0,15 mg/kg telesne mase. Farmakodinamski podaci za doze od 0,08 i 0,1 mg/kg kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 godine do 12 godina života dati su u tabeli 4:

Tabela 4: Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 2 godine do 12 godina

Doza leka Nimbex mg/kg telesne mase	Vrsta anestezije	Vreme do 90% supresije (minuti)	Vreme do maksimalne supresije (minuti)	Vreme do 25% spontanog oporavka T1 (minuti)
0,08	halotanska	1,7	2,5	31
0,1	opioidna	1,7	2,8	28

Primena leka Nimbex posle primene suksametonijuma nije proučavana kod pedijatrijskih pacijenata (videti Odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Može se očekivati da halotan produžava kliničko dejstvo primenjene doze leka Nimbex do 20%. Nema podataka o primeni leka Nimbex kod dece tokom anestezije drugim halogenim fluorougljovodoničnim lekovima za anesteziju, ali se i kod navedenih lekova takođe može očekivati da produžavaju kliničko trajanje doze leka Nimbex.

Održavanje (pedijatrijski pacijenti uzrasta od 2 godine do 12 godina): Neuromuskularna blokada se može produžiti dozama održavanja leka Nimbex. Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 12 godina, doza od 0,02 mg/kg telesne mase obezbeđuje približno 9 minuta dodatne neuromuskularne blokade u toku halotanske anestezije. Dalje doze održavanja nemaju za posledicu progresivno produžavanje dejstva.

Ne postoji dovoljno podataka da bi se mogle dati specifične preporuke u pogledu doza održavanja kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 2 godine. Međutim, veoma ograničeni podaci iz kliničkih studija kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 2 godine ukazuju da doza održavanja od 0,03 mg/kg telesne mase može produžiti neuromuskularnu blokadu za period do 25 minuta u toku opioidne anestezije. Spontani oporavak. Kada započne spontani oporavak njegova brzina neće zavisiti od primenjene doze leka Nimbex. U toku halotanske ili opioidne anestezije, srednje vrednosti vremena oporavka od 25% do 75% i od 5% do 95% iznose približno 11, odnosno 28 minuta.

Poništavanje dejstva: Posle primene leka Nimbex, neuromuskularna blokada je lako reverzibilna pomoću standardnih doza antiholinesteraznih lekova. Srednje vreme oporavka od 25% do 75%, kao i do potpunog kliničkog oporavka (odnos  $T_4:T_1 \geq 0,7$ ) iznosi približno 2, odnosno 5 minuta posle primene leka za poništavanje dejstva, uz prosečan oporavak od 13% T1.

## Primena putem intravenske infuzije

Doziranje kod odraslih osoba i dece uzrasta od 2. do 12. godine života

Održavanje neuromuskularne blokade može se postići infuzijom leka Nimbex. Početna brzina infuzije od 3 mikrograma/kg telesne mase/min (0,18 mg/kg/čas) preporučuje se za uspostavljanje 89% do 99% T1 supresije posle registrovanja spontanog oporavka. Posle inicijalnog perioda stabilizacije neuromuskularne blokade, brzina infuzije od 1 do 2 mikrograma/kg telesne mase/min (0,06 do 0,12 mg/kg/čas) treba da bude adekvatna za održavanje blokade u tom opsegu kod većine pacijenata.

Smanjenje brzine infuzije do 40% od prvobitne brzine može biti potrebno kada se lek Nimbex primenjuje tokom izofluranske ili enfluranske anestezije (videti Odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Brzina infuzije zavisice od koncentracije cisatrakurijuma u infuzionom rastvoru, željenog stepena neuromuskularne blokade kao i telesne mase pacijenta. Tabela 5 daje smernice za primenu nerazblaženog leka Nimbex.

Tabela 5: Brzina primene leka Nimbex 2 mg/mL putem intravenske infuzije

Pacijent (telesna masa) (kg)	Doza (mikrogram/kg/min)				Brzina davanja infuzije
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	mL/sat
70	2,1	3,2	4,2	6,3	mL/sat
100	3,0	4,5	6,0	9,0	mL/sat

Kontinuirana infuzija u stanju dinamičke ravnoteže lekom Nimbex nije udružena sa progresivnim povećanjem ili smanjenjem neuromuskularne blokade.

Posle prekida primene infuzije leka Nimbex, spontani oporavak od neuromuskularne blokade odvija se brzinom koja se može porediti sa onom koja se registruje posle primene jednokratne bolus injekcije.

Doziranje kod novorođenčadi (uzrasta do 1 meseca života)

Kako primena leka Nimbex kod novorođenčadi, uzrasta do 1 meseca, nije proučavana, ne preporučuje se primena ovog leka u navedenoj starosnoj grupi.

Doziranje kod starijih pacijenata

Kod starijih pacijenata nije potrebna korekcija doze. Kod ove grupe pacijenata lek Nimbex ima sličan farmakodinamski profil kao kod mladih odraslih pacijenata, međutim kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora, početak dejstva može biti nešto sporiji.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom nije potrebna korekcija doze.

Kod ove grupe pacijenata lek Nimbex ima sličan farmakodinamski profil kao kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, ali početak dejstva može biti nešto sporiji.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa terminalnim stadijumom oboljenja jetre nije potrebna korekcija doze. Kod ovih pacijenata lek Nimbex ima sličan farmakodinamski profil kao kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre, ali početak dejstva može biti nešto brži.

Doziranje kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima

Kada je primenjivan putem brze bolus injekcije (od 5 do 10 sekundi) kod odraslih pacijenata sa ozbiljnim

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

kardiovaskularnim oboljenjem (NYHA-New York Heart Association Class I – III) podvrgnutih operaciji koronarnog arterijskog bajpas grafa (CABG = Coronary Artery Bypass graft) primena leka Nimbex nije bila udružena sa klinički značajnim kardiovaskularnim događajima ni pri jednoj od ispitivanih doza (sve do, i uključujući 0,4 mg/kg telesne mase, odnosno 8 x ED95). Međutim, postoje ograničeni podaci o primeni doza većih od 0,3 mg/kg telesne mase kod navedene populacije pacijenata.

Lek Nimbex nije ispitivan kod dece koja su podvrgavana kardiohirurškim zahvatima.

Doziranje kod pacijenata u jedinici intenzivne nege

Lek Nimbex se može primeniti putem bolus injekcije i/ili infuzije kod odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege.

Preporučuje se početna brzina infuzije leka Nimbex od 3 mikrograma/kg telesne mase/min (0,18 mg/kg/čas) kod odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege. Mogu postojati velike varijacije među pacijentima u pogledu doznog režima, koje se tokom vremena mogu povećavati ili smanjivati. U kliničkim ispitivanjima, prosečna brzina davanja infuzije bila je 3 mikrograma/kg/min [(opseg 0,5 do 10,2 mikrograma/kg telesne mase/min (0,03 do 0,6 mg/kg/čas)]. Tabela 6 prikazuje smernice za brzinu primene nerazblaženog leka Nimbex 5 mg/mL putem intravenske infuzije.

Nakon dugotrajne (do 6 dana) infuzije leka Nimbex kod pacijenata u jedinici intenzivne nege, mediana vrednosti vremena do potpunog spontanog oporavka iznosila je približno 50 minuta.

Tabela 6: Brzina primene leka Nimbex 5 mg/mL putem intravenske infuzije

Pacijent (telesna masa) (kg)	Doza (mikrogram/kg/min)				Brzina primene infuzije
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	mL/sat
100	1,2	1,8	2,4	3,6	mL/sat

Profil oporavka pacijenata u jedinici intenzivne nege nakon infuzije leka Nimbex ne zavisi od dužine trajanja infuzije.

## Kontraindikacije

Primena leka Nimbex je kontraindikovana kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na cisatrakurijum, atrakurijum ili benzensulfonsku kiselinu.

## Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Cisatrakurijum dovodi do paralize respiratornih i drugih skeletnih mišića, ali nije poznato da utiče na svest ili prag za bol. Samo anesteziolozi ili drugi kliničari koji su upoznati sa primenom i dejstvom lekova za neuromuskularnu blokadu treba da primenjuju ili nadgledaju primenu leka Nimbex. Uređaji za trahealnu

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

---

intubaciju i održavanje plućne ventilacije, kao i za adekvatnu arterijsku oksigenaciju treba da budu na raspolaganju.

Potreban je oprez prilikom primene leka Nimbex kod pacijenata koji su pokazali alergijsku preosetljivost na druge lekove za neuromuskularnu blokadu, pošto ima izveštaja o visokom stepenu (preko 50%) unakrsne preosetljivosti između neuromuskularnih blokatora (videti Odeljak Kontraindikacije).

Cisatrakurijum nema značajno dejstvo na vagus kao ni na ganglijsku blokadu i posledično nema kliničko značajno dejstvo na srčanu frekvencu i ne utiče na bradikardiju izazvanu drugim anestetiskim lekovima ili stimulacijom vagusa tokom hirurškog zahvata.

Pacijenti sa mijastenijom gravis i ostalim neuromuskularnim oboljenjima pokazali su značajno veću osetljivost na nedepolarišuće neuromuskularne blokatore. Kod navedene grupe pacijenata se ne preporučuje početna doza leka Nimbex veća od 0,02 mg/kg telesne mase.

Teški poremećaji acido-bazne ravnože i/ili serumskih elektrolita mogu povećati ili smanjiti osetljivost pacijenata na neuromuskularne blokatore.

Nema podataka o primeni leka Nimbex kod novorođenčadi mlađe od mesec dana pošto lek nije ispitivan u navedenoj grupi pacijenata.

Primena cisatrakurijuma nije ispitivan kod pacijenata sa malignom hipertermijom u anamnezi. Studije maligne hipertermije kod svinja prijemčivih za ovaj poremećaj pokazale su da cisatrakurijum ne aktivira pojavu ovog sindroma.

Nisu sprovedene studije sa cisatrakurijumom kod pacijenata podvrgnutih hirurškim zahvatima u uslovima indukovane hipotermije (25 do 28°C). Kao i kod drugih neuromuskularnih blokatora u datim uslovima može se očekivati značajno smanjenje brzine primene infuzije u cilju održavanja adekvatne relaksacije tokom hirurškog zahvata.

Primena cisatrakurijuma nije ispitivana kod pacijenata sa opekotinama, međutim kao i kod drugih nedepolarišućih neuromuskularnih blokatora treba imati na umu mogućnost povećanih zahteva u pogledu doza kao i skraćenja trajanja dejstva ukoliko se lek Nimbex primenjuje kod navedene grupe pacijenata.

Lek Nimbex je hipotonik i ne sme se primenjivati u infuzionu liniju transfuzije krvi.

Pacijenti u jedinici intenzivne nege (ICU):

Primenjen u visokim dozama kod laboratorijskih životinja, laudanozin, metabolit cisatrakurijuma i atrakurijuma bio je udružen sa prolaznom hipotenzijom i kod nekih vrsta, cerebralnim ekscitatornim efektima. Kod najosetljivijih životinjskih vrsta, navedeni efekti su se javljala pri koncentraciji laudanozina u plazmi sličnoj koncentracijama koje su zabeležene kod nekih ICU pacijenata posle produžene infuzije atrakurijuma.

Kao posledica manje brzine primene infuzije cisatrakurijuma, koncentracija laudanozina u plazmi iznosi približno jednu trećinu koncentracije posle infuzije atrakurijuma.

Retki su izveštaji o pojavi konvulzija kod pacijenata u jedinici intenzivne nege koji su dobijali atrakurijum i druge lekove. Kod navedenih pacijenata je postojao jedan ili više predisponirajućih faktora za pojavu konvulzija (na primer, kranijalna trauma, hipoksična encefalopatija, cerebralni edem, virusni encefalitis, uremija). Uzročna

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

---

---

veza sa laudanozinom nije utvrđena.

## **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Pokazano je da mnogi lekovi imaju uticaj na intenzitet i/ili trajanje dejstva nedepolarišućih neuromuskularnih blokatora.

### Pojačanje dejstva:

Anestetici kao što su enfluran, izofluran, halotan (videti Odeljak Doziranje i način primene) i ketamin, drugih nedepolarišućih neuromuskularnih blokatora ili drugih lekova kao što su antibiotici (uključujući aminoglikozide, polimiksine, spektinomycin, tetracikline, linkomicin i klindamicin), antiaritmici (uključujući propranolol, blokatore kalcijumskih kanala, lidokain, prokainamid i hinidin), diuretici (uključujući furosemid i možda tiazide, manitol i acetazolamid), soli magnezijuma i litijuma i ganglijski blokatori (trimetafan, heksametonijum).

Retko, izvesni lekovi mogu pogoršati ili demaskirati latentnu mijasteniju gravis ili indukovati mijastenični sindrom. Može se javiti i povećana osetljivost na nedepolarišuće neuromuskularne blokatore. U te lekove spadaju različiti antibiotici, beta-blokatori (propranolol, oksprenolol), antiaritmici (prokainamid, hinidin), antireumatici (hlorohin, D-penicilamin), trimetafan, hlorpromazin, steroidi, fenitoin i litijum.

Primena suksametonijuma u cilju produženja dejstva nedepolarišućih neuromuskularnih blokatora može imati za posledicu produženu i kompleksnu blokadu koja se teško može neutralisati primenom antiholinesteraza.

### Smanjenje dejstva:

Smanjenje dejstva se zapaža nakon prethodne hronične primene fenitoina ili karbamazepina.

Terapija antiholinesterazama, koje se često primenjuju u terapiji Alchajmerove bolesti, npr. donepezil, mogu skratiti trajanje i oslabiti neuromuskularnu blokadu cisatracurijomom.

### Bez uticaja na dejstvo:

Prethodna primena suksametonijuma nema uticaja na trajanje neuromuskularne blokade nakon primene bolus doze leka Nimbex kao ni na brzinu davanja infuzije.

## **Primena u periodu trudnoće i dojenja**

### Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primeni leka Nimbex kod trudnica. Studije na životinjama su nedovoljne kada je reč o uticaju na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj i postnatalni razvoj (videti Odeljak Predklinički podaci o bezbednosti leka u Sažetku karakteristika leka). Potencijalni rizik primene kod ljudi je nepoznat.

Lek Nimbex ne treba koristiti tokom trudnoće.

### Dojenje

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

Nije poznato da li se cisatrakurijum ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko.

#### Fertilitet

Nisu sprovedene studije koje ispituju uticaj leka na fertilitet.

### Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Navedena mera predostrožnosti nije od značaja za primenu leka Nimbex. Lek Nimbex će uvek biti primenjen u kombinaciji sa opštim anestetecima, i stoga je potrebno primeniti uobičajene mere predostrožnosti u vezi sa obavljanjem određenih aktivnosti nakon opšte anestezije.

#### Neželjena dejstva

Za određivanje učestalosti pojave veoma čestih do povremenih neželjenih dejstava korišćeni su podaci iz internih kliničkih studija.

U cilju klasifikacije učestalosti korišćena je dalje navedena podela: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ).

Podaci iz kliničkih studija	
<u>Kardiološki poremećaji</u>	
Česta	bradikardija
<u>Vaskularni poremećaji</u>	
Česta	hipotenzija
Povremena	crvenilo kože
<u>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</u>	
Povremena	bronhospazam
<u>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva</u>	
Povremena	osip
Postmarketinški podaci	
<u>Imunološki poremećaji</u>	
Veoma retka	Anafilaktička reakcija
<p>Nakon primene neuromuskularnih blokatora uočena je pojava anafilaktičkih reakcija različitog stepena i težine. Veoma retko bilo je izveštaja o pojavi ozbiljnih anafilaktičkih reakcija kod pacijenata koji su primali lek Nimbex u kombinaciji sa jednim ili više anestetika.</p>	

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)

Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	
Veoma retka	Miopatija, mišićna slabost
Bilo je izveštaja o mišićnoj slabosti i/ili miopatiji kod pacijenata sa teškim oboljenjima u jedinici intenzivne nege posle dugotrajne primene mišićnih relaksanasa. Najveći broj ovih pacijenata je istovremeno primao i kortikosteroide. Navedeni događaji su retko dovodeni u vezu sa lekom Nimbex i uzročna povezanost nije utvrđena.	

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **Predoziranje**

Simptomi i znaci

Produžena paraliza mišića i njene posledice se očekuju kao glavni znaci predoziranja lekom Nimbex.

Postupak kod predoziranja

Neophodno je održati plućnu ventilaciju i arterijsku oksigenaciju do uspostavljanja adekvatne spontane respiracije. Biće neophodna potpuna sedacija, s obzirom da primena leka Nimbex ne utiče na nivo svesti. Oporavak se može ubrzati primenom antiholinesteraznih lekova u trenutku kada budu prisutni znaci spontanog oporavka.

#### **FARMACEUTSKI PODACI**

##### **Lista pomoćnih supstanci**

Rastvor benzensulfonske kiseline 32% m/V  
Voda za injekcije

Broj rešenja: 515-01-01125-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL)  
Broj rešenja: 515-01-01128-16-001 od 26.09.2016. za lek Nimbex®, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

---

### **Inkompatibilnost**

Pokazano je da se degradacija cisatracurijum besilata odvija brže u laktatnoj Ringerovoj injekciji i 5% dekstrozi i laktatnoj Ringerovoj injekciji, nego u infuzionim rastvorima navedenim u Odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka .

Stoga se preporučuje da se laktatna Ringerova injekcija i 5% dekstroza i laktatna Ringerova injekcija ne koriste kao rastvarači kod pripreme rastvora, leka Nimbex, za infuziju.

Kako je lek Nimbex stabilan samo u kiselim rastvorima, ne treba ga mešati sa alkalnim rastvorima, kao na primer sa natrijum tiopentonom u istom špricu ili istovremeno primenjivati kroz istu iglu. Lek nije kompatibilan sa ketorolak trometamolom ili emulzijom propofola za parenteralnu primenu.

### **Rok upotrebe**

Rok upotrebe i uslovi čuvanja neotvorenog leka: 2 godine.

Pokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora za injekciju/infuziju nakon razblaženja sa rastvorima navedenim u odeljku Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka u toku 24 sata na temperaturi od 5°C i 25°C.

Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba koristiti odmah po rastvaranju. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja nakon razblaženja i uslovi pre primene su odgovornost korisnika i ne treba da budu duži od 24 časa na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko se razblaživanje izvrši u kontrolisanim i validiranim antiseptičnim uslovima.

### **Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Čuvati ampule u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja leka nakon razblaženja videti odeljak Lista pomoćnih supstanci.

### **Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Nimbex, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 2,5mL (2mg/mL):

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od bezbojnog stakla tip I u kojoj se nalazi 2,5 mL rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 ampula i Uputstvo za lek.

Nimbex, rastvor za injekciju/infuziju, 5 x 5mL (2mg/mL)

Unutrašnje pakovanje leka je ampula od bezbojnog stakla tip I u kojoj se nalazi 5 mL rastvora za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 ampula i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

---

## Uputstva za upotrebu/rukovanje

Lek Nimbex je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Koristiti samo bistro i gotovo bezbojne do blago žuto/zelenkasto žuto obojene rastvore. Neposredno pre primene potrebno je vizuelno proveriti izgled leka i u slučaju izmene izgleda ili oštećenja pakovanja, potrebno je odbaciti proizvod.

Rastvor leka Nimbex je fizički i hemijski stabilan najmanje 24 sata na temperaturi od 5°C i 25°C pri koncentracijama od 0,1 do 2 mg/mL u sledećim infuzionim tečnostima u kontejnerima od polivinil hlorida ili polipropilena.

Natrijum-hlorid (0,9%) intravenska infuzija.

Glukoza (5%) intravenska infuzija.

Natrijum-hlorid (0,18%) i glukoza (4%) intravenska infuzija.

Natrijum-hlorid (0,45%) i glukoza (2,5%) intravenska infuzija.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Kako lek ne sadrži antimikrobne konzervanse, rastvor treba izvući ili razblažiti neposredno pre upotrebe ili ako se to ne učini, treba ga čuvati u skladu sa uslovima datim u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Dokazano je da je lek Nimbex kompatibilan sa sledećim lekovima koji se koriste perioperativno, kada se meša pod uslovima koji simuliraju aplikaciju u tekuću intravensku infuziju preko otvora Y-nastavka za ubrizgavanje: alfentanil hidrohloridom, droperidolom, fentanil citratom, midazolam hidrohloridom i sufentanil citratom. Kada se drugi lekovi apliciraju kroz istu, trajno postavljenu iglu ili kanilu kao i lek Nimbex, preporučuje se da se svaki lek ispere odgovarajućom zapreminom pogodnog rastvora za intravensku primenu, na primer rastvorom natrijum-hlorida za intravensku infuziju (0.9%).

Kao što je slučaj i sa drugim lekovima koji se primenjuju intravenski, kada se za mesto ubrizgavanja odabere mala vena, lek Nimbex treba isprati iz vene putem nekog pogodnog rastvora za intravensku primenu, na primer, rastvor natrijum-hlorida za intravensku infuziju (0.9%).

## Uputstvo za otvaranje ampule

Ampule su snabdevene sa OPC (mesto preseka u jednoj tački) sistemom otvaranja i moraju se otvoriti u skladu sa uputstvima u daljem tekstu:

- Držati jednom rukom donji deo ampule.
- Staviti drugu ruku na vrh ampule, postavljajući palac iznad obojene tačke i pritisnuti.

