

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nimbex[®], 2 mg/mL, rastvor za injekciju/infuziju
INN: cisatrakurijum-besilat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 2mg cisatrakurijuma u obliku cisatrakurijum-besilata.

Ampula od 2,5mL sadrži 5mg cisatrakurijuma.

Ampula od 5mL sadrži 10mg cisatrakurijuma.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Bezbojan do bledožut ili zelenkastožut rastvor, bez vidljivih mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aktivna supstanca leka Nimbex je nedepolarizujući neuromuskularni blokator srednje dugog trajanja dejstva namenjen za intravensku primenu.

Lek Nimbex je indikovao za primenu kod odraslih osoba i dece uzrasta od mesec dana i više, u toku hirurških i drugih zahvata. Takođe, indikovao 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.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Nimbex se primenjuje isključivo od strane ili pod nadzorom anesteziologa ili drugih lekara, koji imaju iskustva sa primenom i dejstvom neuromuskularnih blokatora. Neophodno je da prilikom primene leka budu dostupna oprema za trahealnu intubaciju, održavanje pulmonarne ventilacije i adekvatne arterijske oksigenacije.

Lek Nimbex ne sme se 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 6.2).

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 individualnog režima 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 mase	Vrsta anestezije	Vreme do 90% supresije T1* (minuti)	Vreme do maksimalne supresije T1* (minuti)	Vreme do 25% spontanog oporavka 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 pojedinačni trzaj, kao i prva komponenta u nizu od četiri impulsa (*train of four response*) mišića aduktora palca (lat. *Musculus adductor pollicis*) posle supramaksimalne električne stimulacije ulnarnog živca.

Enfluranska ili izofluranska anestezija može produžiti trajanje kliničkog efekta inicijalne doze leka Nimbex za čak 15%.

Održavanje. Neuromuskularna blokada se može produžiti dozama održavanja leka Nimbex. 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 doza održavanja nema za posledicu progresivno produženje dejstva.

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

Poništavanje dejstva. Neuromuskularna blokada nakon primene leka Nimbex je lako reverzibilna uz standardne doze 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, preporučena doza leka Nimbex 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 Nimbex. Farmakodinamski podaci za ovu dozu prikazani su u tabelama 2, 3 i 4.

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

Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 meseca do 12 godina, lek Nimbex ispoljava kraće kliničko dejstvo i brži spontani oporavak u odnosu na odrasle pacijente, pod sličnim 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
0,15	opioidna	1,4	1,9	47

Tabela 3: Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 1 godine do 12 godina 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	2,3	3,0	43
0,15	opioidna	2,6	3,6	38

Kad se lek Nimbox ne koristi za intubaciju, 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 Nimbox mg/kg telesne mase	Vrsta anestezije	Vreme do 90% supresije (minuti)	Vreme do maksimalne supresije (minuti)	Vreme do 25% spontanog oporavka T1 (minuti)
0,08	halotanska	1,7	2,5	31
0,1	opioidna	1,7	2,8	28

Primena leka Nimbox posle primene suksametonijuma nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.5).

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

Održavanje (pedijatrijski pacijenti uzrasta od 2 godine do 12 godina): Neuromuskularna blokada se može produžiti dozama održavanja leka Nimbox. Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 - 12 godina, doza 0,02 mg/kg telesne mase obezbeđuje približno 9 minuta dodatne neuromuskularne blokade u toku halotanske anestezije. Uzastopne 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 na to da doza održavanja 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 Nimbox. U toku halotanske ili opioidne anestezije, medijana vremena oporavka od 25% do 75% i od 5% do 95% iznose približno 11, odnosno 28 minuta.

Poništavanje dejstva: Posle primene leka Nimbox, neuromuskularna blokada je lako reverzibilna pomoću standardnih doza antiholinesteraznih lekova. Srednje vreme oporavka od 25% do 75%, kao i do potpunog kliničkog oporavka (odnos $T4:T1 \geq 0,7$) 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 i dece uzrasta od 2. do 12. godine života

Održavanje neuromuskularne blokade može se postići infuzijom leka Nimbex. Početna brzina infuzije 3 mikrograma/kg telesne mase/minut (0,18 mg/kg/sat) preporučuje se za uspostavljanje 89% do 99% T1 supresije nakon pojave znakova spontanog oporavka. Posle inicijalnog perioda stabilizacije neuromuskularne blokade, brzina infuzije 1 do 2 mikrograma/kg telesne mase/minut (0,06 do 0,12 mg/kg/sat) adekvatna je za održavanje blokade u tom opsegu kod većine pacijenata.

Smanjenje brzine infuzije do 40% od prvobitne brzine može se zahtevati kada se lek Nimbex primenjuje tokom izofluranske ili enfluranske anestezije (videti odeljak 4.5).

Brzina infuzije zavisiće 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 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

U ravnotežnom stanju kontinuirana infuzija lekom Nimbex nije udružena sa progresivnim povećanjem ili smanjenjem neuromuskularne blokade.

Posle prekida infuzije lekom Nimbex, spontani oporavak od neuromuskularne blokade odvija se brzinom koja se može porediti sa onom nakon primene pojedinačne bolus injekcije.

Doziranje kod novorođenčadi (uzrasta do 1 meseca života)

Ne preporučuje se primena leka Nimbex kod novorođenčadi, s obzirom na to da lek nije ispitivan u ovoj populaciji.

Doziranje kod starijih pacijenata

Ne zahteva se korekcija doze kod starijih pacijenata. 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

Ne zahteva se prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

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 ne zahteva se 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 kardiovaskularnim oboljenjem (*NYHA-New York Heart Association Class I-III*) podvrgnutih operaciji koronarnog arterijskog bajpas grafta (eng. *Coronary Artery Bypass graft - CABG*) primena leka Nimbex nije bila udružena sa klinički značajnim kardiovaskularnim efektima ni pri jednoj od ispitivanih doza (sve do, i

uključujući i dozu 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.

Početna brzina infuzije leka Nimbex 3 mikrograma/kg telesne mase/minut (0,18 mg/kg/sat) preporučuje se kod odraslih pacijenata u jedinici intenzivne nege. Mogu postojati velike varijacije među pacijentima u pogledu zahtevanog režima doziranja, koje se tokom vremena mogu povećavati ili smanjivati. U kliničkim ispitivanjima, prosečna brzina infuzije bila je 3 mikrograma/kg/minut [(opseg 0,5 do 10,2 mikrograma/kg telesne mase/min (0,03 do 0,6 mg/kg/sat)].

Tabela 6 prikazuje smernice za brzinu primene nerazblaženog leka Nimbex 2 mg/mL putem intravenske infuzije.

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

Tabela 6: Brzina primene leka Nimbex 2 mg/mL putem intravenske infuzije

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

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

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. 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. Lek Nimbex se primenjuje isključivo od strane ili pod nadzorom anesteziologa ili drugih lekara koji imaju iskustva sa primenom i dejstvom neuromuskularnih blokatora. Neophodno je da prilikom primene leka bude dostupna oprema za trahealnu intubaciju, održavanje plućne ventilacije i adekvatne arterijske oksigenacije.

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 4.3).

Cisatrakurijum nema značajno dejstvo na vagus kao ni na ganglijsku blokadu i posledično nema klinički značajan efekat na srčanu frekvencu i ne utiče na bradikardiju izazvanu mnogim anestetским lekovima ili stimulacijom vagusa tokom hiruškog 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 ravnoteže 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 ispitivana 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 (JIN):

Primenjen u visokim dozama kod laboratorijskih životinja, laudanozin, metabolit cisatrakurijuma i atrakurijuma bio je povezan sa prolaznom hipotenzijom i kod nekih vrsta, cerebralnim ekscitatornim efektima. Kod najosetljivijih životinjskih vrsta, navedeni efekti su se javljali pri koncentraciji laudanozina u plazmi sličnoj koncentracijama koje su zabeležene kod nekih JIN 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 konvulzijakod 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 veza sa laudanozinom nije utvrđena.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Pokazano je da mnogi lekovi imaju uticaj na intenzitet i/ili trajanje dejstva nedepolarišućih neuromuskularnih blokatora, uključujući sledeće:

- Pojačanje dejstva:
Anestetici kao što su enfluran, izofluran, halotan (videti odeljak 4.2) 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 cisatrakurijumom.

- 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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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 5.3). Potencijalni rizik primene kod ljudi je nepoznat.

Lek Nimbex ne treba koristiti tokom trudnoće.

Dojenje

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

Rizik za dojeno dete se ne može isključiti. Međutim, zbog kratkog poluvremena eliminacije leka, uticaj na dojeno dete se ne očekuje ako majka ponovo počne da doji nakon što je prestalo delovanje leka. Kao mera predostrožnosti, dojenje treba prekinuti tokom primene leka, i preporučuje se uzdržavanje od sledećeg dojenja tokom perioda u trajanju od pet poluvremena eliminacije leka, odnosno oko 3 sata nakon primene poslednje doze ili završetka infuzije cisatrakurijuma.

Fertilitet

Nisu sprovedene studije koje ispituju uticaj leka na fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima 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.

4.8. 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 često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$).

Podaci iz kliničkih studija

Kardiološki poremećaji

Često bradikardija

Vaskularni poremećaji

Često hipotenzija

Povremeno crvenilo kože

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno bronhospazam

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno osip

Postmarketinški podaci

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko Anafilaktička reakcija, anafilaktički šok

Nakon primene neuromuskularnih blokatora uočena je pojava anafilaktičkih reakcija različitog stepena i težine, uključujući anafilaktički šok. Veoma retko bilo je izveštaja o pojavi ozbiljnih anafilaktičkih reakcija kod pacijenata koji su primali lek Nimbex u kombinaciji sa jednim ili više anestetika.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva

Veoma retko 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 dovođeni 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

faks: +381 (0)11 39 51 131

vebsajt: www.alims.gov.rs

i-mejl: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Miorelaksansi sa perifernim delovanjem: Ostala kvaternerna amonijum jedinjenja.

ATC šifra: M03AC11

Farmakodinamska svojstva

Mehanizam dejstva

Cisatrakurijum je nedepolarizujući, benzil-izohinolonski relaksans skeletnih mišića srednje dugog trajanja dejstva.

Farmakodinamsko dejstvo

Klinička ispitivanja kod ljudi ukazuju da primena leka Nimbex nije udružena sa dozno zavisnim oslobađanjem histamina, čak ni kod primene doza do i uključujući 8 x ED₉₅.

Cisatrakurijum se vezuje za holinergičke receptore na motornoj ploči antagonizujući dejstvo acetilholina, što dovodi do kompetitivne blokade neuromuskularne transmisije. Ovo dejstvo se lako poništava pomoću antiholinesteraznih lekova kao što su neostigmin ili edrofonijum.

Procenjuje se da je ED₉₅ (doza potrebna da dovede do 95% depresije trzaja (*twitch response*) mišića aduktora palca kao odgovor na stimulaciju ulnarnog nerva) cisatrakurijuma 0,05 mg/kg telesne mase u toku opioidne anestezije (tiopenton/fentanil/midazolam).

ED₉₅ cisatrakurijuma kod dece u toku halotanske anestezije iznosi 0,04 mg/kg telesne mase.

5.2. Farmakokinetički podaci

Biotransformacija/eliminacija

Cisatrakurijum u organizmu podleže degradaciji putem Hofmanove eliminacije (hemijski proces) pri fiziološkim vrednostima pH i temperature pri čemu dolazi do stvaranja laudanozina i monokvaternog akrilatnog metabolita. Monokvaterni akrilatni metabolit podleže hidrolizi od strane nespecifičnih esteraza plazme, pri čemu nastaje monokvaterni alkoholni metabolit. Eliminacija cisatrakurijuma ne zavisi u velikoj meri od organa, ali jetra i bubrezi predstavljaju primarne puteve eliminacije njegovih metabolita.

Navedeni metaboliti ne poseduju aktivnost neuromuskularne blokade.

Farmakokinetika kod odraslih pacijenata

Farmakokinetika cisatrakurijuma je nezavisna od doze u okviru ispitivanog opsega (0,1 do 0,2 mg/kg telesne mase, odnosno 2 do 4 x ED₉₅).

Modeliranje populacione farmakokinetike potvrđuje i proširuje ove nalaze do 0,4 mg/kg telesne mase (8 x ED₉₅). Farmakokinetički parametri posle doza leka Nimbex od 0,1 i 0,2 mg/kg telesne mase primenjenih kod zdravih odraslih hirurških pacijenata sumirani su u tabeli u nastavku:

Parametar	Opseg srednjih vrednosti
Klirens	4,7 do 5,7 mL/min/kg
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže	121 do 161 mL/kg
Poluvreme eliminacije	22 do 29 min

Farmakokinetika kod starijih pacijenata

Ne postoje klinički značajne razlike u farmakokinetici cisatrakurijuma kod starijih pacijenata i mladih odraslih pacijenata. Profil oporavka je takođe nepromenjen.

Farmakokinetika kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici cisatrakurijuma kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije ili terminalnim stadijumom oboljenja jetre i kod zdravih odraslih pacijenata. Profil oporavka je takođe nepromenjen.

Farmakokinetika tokom primene infuzije

Farmakokinetika cisatrakurijuma posle infuzije leka Nimbex slična je onoj posle jednokratne bolus injekcije. Profil oporavka posle infuzije leka Nimbex ne zavisi od dužine trajanja infuzije i sličan je onome posle jednokratne bolus injekcije.

Farmakokinetika kod pacijenata u jedinici intenzivne nege (JIN)

Farmakokinetika cisatrakurijuma kod JIN pacijenata na dugotrajnoj infuziji slična je onoj kod zdravih odraslih hirurških pacijenata koji primaju infuziju ili jednokratnu bolus injekciju. Profil oporavka posle infuzija leka Nimbex kod JIN pacijenata ne zavisi od dužine trajanja infuzije.

Kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre (videti odeljak 4.4) više su koncentracije metabolita. Ovi metaboliti ne doprinose neuromuskularnoj blokadi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Značajne studije akutne toksičnosti nisu mogle da budu sprovedene. U vezi simptoma toksičnosti videti odeljak 4.9.

Subakutna toksičnost

Studije sa ponavljanom primenom u toku tri nedelje kod pasa i majmuna nisu pokazale specifične znake toksičnosti povezane sa lekom.

Mutagenost

Cisatrakurijum nije ispoljio mutagena svojstva u *in vitro* testu mutagenosti na mikrobima pri koncentracijama do 5000 mikrograma/ploča.

U *in vivo* citogenetskoj studiji na pacovima, nisu zapažene značajne anomalije hromozoma pri s.c. dozama do 4 mg/kg.

Cisatrakurijum je pokazao mutagena svojstva u *in vitro* analizi mutagenosti ćelija mišjeg limfoma, pri koncentracijama do i većim od 40 mikrograma/mL.

Postojanje jedne pozitivne mutagene reakcije za lek koji se primenjuje retko i/ili u kratkom vremenskom intervalu, nije klinički značajno.

Karcinogenost

Studije ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedene.

Reproduktivna toksikologija

Studije ispitivanja uticaja na fertilitet nisu sprovedene. Studije ispitivanja reproduktivne toksičnosti na pacovima nisu ukazale na negativan uticaj primene cisatrakurijuma na razvoj fetusa.

Lokalna podnošljivost

Rezultati ispitivanja pri intra-arterijskoj primeni leka na kunićima su pokazali da se injekcija leka Nimbex dobro podnosi i nisu zapažene promene koje bi se mogle dovesti u vezu sa lekom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Rastvor benzensulfonske kiseline 32% m/V
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Pokazano je da se degradacija cisatrakurijum besilata odvija brže u laktatnoj Ringerovoj injekciji i 5% dekstrozi i laktatnoj Ringerovoj injekciji, nego u infuzionim rastvorima navedenim u Odeljku 6.6.

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.

6.3. 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 6.6 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.

6.4. Posebne mere opreza 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 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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 2,5mL 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 5mL rastvora za injekciju/infuziju.

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

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstva za upotrebu/rukovanje

Lek Nimbex je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Koristiti samo bistre 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.

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 6.3.

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 primenjuju 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%).

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Uputstvo za otvaranje ampule

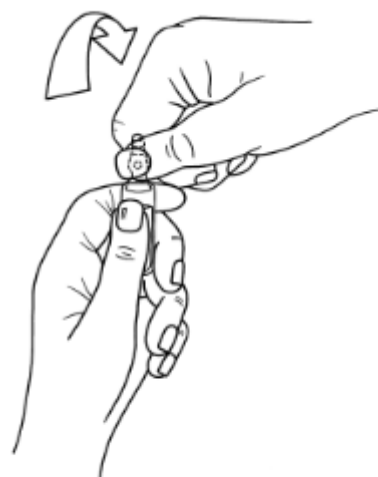
Ampule su snabdevene sa OPC (mesto preseka u jednoj tački) sistemom otvaranja i moraju se otvoriti u skladu sa uputstvima u daljem tekstu:

- Držati jednom rukom donji deo ampule kao što je prikazano na slici 1.
- Staviti drugu ruku na vrh ampule, postavljajući palac iznad obojene tačke i pritisnuti kao što je prikazano na slici 2.

Slika 1



Slika 2



7. NOSILAC DOZVOLE

CLINRES FARMACIJA D.O.O. BEOGRAD
Beogradskog bataljona 4, Beograd-Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Nimbex, 5 x 2,5mL (2mg/mL):515-01-02424-21-001

Nimbex, 5 x 5mL (2mg/mL): 515-01-02425-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

13.01.2000.

Datum poslednje obnove dozvole:

16.08.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust,2022.