

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nimbex 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cisatrakuriumbesilat tilsvarende cisatrakurium 2 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Muskelrelaksasjon ved generell anestesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Monitorering: Som for andre muskelrelaksantia anbefales monitorering av muskelfunksjon for å gi individuell dosering.

Intravenøs bolus injeksjon

Voksne: Anbefalt intubasjonsdose er 0,15 mg/kg gitt i løpet av 5-10 sekunder, og intubering kan forsøkes etter 2 minutter. Høyere dose forkorter anslagstiden.

Tabellen nedenfor angir data for doser i området 0,1–0,25 mg/kg hos voksne pasienter under opioid- (tiopental/fentanyl/midazolam) eller propofol-anestesi.

Initial dose i mg/kg	Anestesi	Tid til 90 % blokade (min)	Tid til maksimal blokade (min)	Tid til 25 % spontan recovery (min)
0,1	Opioid	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opioid	2,4	2,9	65
0,25	Opioid	1,6	2,0	78

Nevromuskulær blokade kan opprettholdes med vedlikeholdsdoser av cisatrakurium, og en dose på 0,03 mg/kg gir klinisk effektiv blokade i ytterligere 20 minutter ved opioid- eller propofol-anestesi. Påfølgende vedlikeholdsdoser påvirker ikke recovery-profilen.

Når spontan recovery inntreffer, er den videre recovery-hastigheten uavhengig av dose. Under opioid- eller propofol-anestesi er median tid fra 25 % til 75 % recovery 13 minutter, og 30 minutter fra 5 % til 95 % recovery.

Nevromuskulær blokade med cisatrakurium kan reverseres ved antikolinesteraser.

Administrering av neostigmin ved 10 % T₁-recovery gir 25 % til 75 % recovery i løpet av ca. 4 minutter, og recovery fra 25 % blokade til T₄:T₁ > 0,7 etter ca. 9 minutter.

Barn 1 mnd–12 år: Anbefalt startdose som for voksne; 0,15 mg/kg gitt i løpet av 5–10 sekunder. Denne dosen gir gode intubasjonsforhold 120 sek. etter injeksjon. Dersom kortere virketid er ønsket, vil en dose på 0,1 mg/kg vanligvis gi de samme intubasjonsforhold i løpet av 120-150 sek. Cisatrakurium har kortere virketid og raskere spontan recovery-profil hos barn enn det som er observert hos voksne. Forskjeller i farmakodynamisk profil mellom gruppene 1-11 mnd. og 1-12 år er beskrevet i tabellen nedenfor.

Barn 1-11 mnd.

Initial dose (mg/kg)	Anestesi	Tid til 90 % blokade (min)	Tid til maksimal blokade (min)	Tid til 25 % spontan recovery (min)
0,15	Halotan	1,4	2,0	52
0,15	Opioid	1,4	1,9	47

Barn 1-12 år

Initial dose (mg/kg)	Anestesi	Tid til 90 % blokade (min)	Tid til maksimal blokade (min)	Tid til 25 % spontan recovery (min)
0,08	Halotan	1,7	2,5	31
0,1	Opioid	1,7	2,8	28
0,15	Halotan	2,3	3,0	43
0,15	Opioid	2,6	3,6	38

Halotan ventes å øke virketiden for cisatrakurium med 20 %. Data foreligger ikke for isofluran eller enflurananestesi, men det er sannsynlig at disse også øker virketid for cisatrakurium med inntil 20 %.

Cisatrakurium er ikke studert ved intubering av barn i ASA klasse III-IV. Det finnes begrensede data på barn under 2 år som gjennomgår langvarig eller større operasjon. Bruk av cisatrakurium etter suxameton er ikke studert hos barn.

En vedlikeholdsdose på 0,02 mg/kg ved halotananestesi gir klinisk effektiv nevromuskulær blokade i ytterligere 9 minutter. Påfølgende doser påvirker ikke selve recovery-profilen.

Når spontan recovery inntreffer, er den videre recovery-hastigheten uavhengig av dose. Mediantid fra 25 % til 75 % og fra 5 % til 95 % recovery under opioid- eller halotananestesi er henholdsvis 11 og 28 minutter.

Reversering med neostigmin ved 13 % T₁-recovery gir fra 25 % til 75 % recovery i løpet av ca. 2 minutter og recovery fra 25 % blokade til T₄:T₁ >0,7 etter ca. 5 minutter.

Pasienter med kardiovaskulære sykdommer: Cisatrakurium gitt som bolusinjeksjon (mindre enn 5-10 sekunder) til voksne pasienter med kardiovaskulær sykdom (NYHA klasse I-III)

som gjennomgår koronar-bypass operasjon, har ikke vist klinisk relevante kardiovaskulære effekter i de doser som er studert (opp t.o.m. 0,4 mg/kg). Erfaringer er dog begrenset for doser over 0,3 mg/kg til disse pasientene. Cisatrakurium er ikke undersøkt i barn som gjennomgår hjertekirurgi.

Intravenøs infusjon

Voksne og barn i alderen 2 år til 12 år: Nevromuskulær blokade kan opprettholdes ved infusjon. Initial infusjonshastighet på 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/time) anbefales for å gi ca. 89–99 % T₁-suppresjon etter tegn på spontan recovery. Etter en initial periode med stabilisering av nevromuskulær blokade vil infusjonshastigheter på 1–2 µg/kg/min (0,06–0,12 mg/kg/time) vanligvis være tilstrekkelig for å opprettholde tilfredsstillende blokade.

Infusjonshastigheten vil avhenge av konsentrasjonen av cisatrakurium i infusjonsløsningen, ønsket grad av nevromuskulær blokade og pasientens vekt. Tabell under gir retningslinjer for bruk av ufortynnet cisatrakurium 2 mg/ml.

Infusjonshastighet for cisatrakurium 2 mg/ml

Pasientens vekt (kg)	Dose (µg /kg/min)				Infusions-hastighet
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/time
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/time
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/time

Jevn kontinuerlig infusjon av cisatrakurium er ikke assosiert med en progressiv økning eller nedgang i effekt av nevromuskulær blokade.

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne gi en doseringsanbefaling for vedlikeholdsbehandling av barn under 2 år. Meget begrensede data fra kliniske studier av barn under 2 år tyder imidlertid på at en vedlikeholdsdose på 0,03 mg/kg kan forlenge klinisk effektiv nevromuskulær blokade med inntil 25 minutter under opioidanestesi.

Ved isofluran- eller enfluran-anestesi kan det være nødvendig å redusere infusjonshastigheten med opptil 40 %.

Etter avsluttet infusjon vil spontan recovery skje med omtrent samme hastighet som observert etter en bolusinjeksjon.

Dosering til spesielle pasientgrupper

Eldre: Det er ikke nødvendig med dosejusteringer hos eldre, men som for andre muskelrelaksantia, kan anslagstiden være lengre.

Pasienter med nyresvikt: Det er ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med nyresvikt, men anslagstiden kan være lengre.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Det er ikke nødvendig med dosejusteringer hos pasienter med alvorlig leversykdom.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor cisatrakurium, atrakurium eller benzensulfonsyre.
Skal ikke gis til barn under 1 mnd. da data for denne aldersgruppen ikke foreligger.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Cisatrakurium lammer åndedrettsmuskulaturen i tillegg til skjelettmuskulatur, men har ingen kjent effekt på bevissthet eller smerteterskel. Preparatet bør kun brukes under overvåkning av anestesilege eller klinikere som er kjent med bruken og virkningen av nevromuskulære blokkere. Utstyr for intubasjon, opprettholdelse av kunstig ventilering og tilstrekkelig oksygenering skal være tilgjengelig.

Anafylaktiske reaksjoner kan forekomme etter administrering av nevromuskulære blokkere. Forholdsregler for å behandle slike tilfeller må alltid tas. Forsiktighet må utvises ved administrering av Nimbex til pasienter som tidligere har vært overfølsomme overfor andre nevromuskulære blokkere fordi en høy andel kryss-sensitivitet (mer enn 50 %) er rapportert (se pkt. 4.3).

Cisatrakurium har ingen signifikante vagolytiske eller ganglieblokkerende egenskaper. Dette gjør at cisatrakurium ikke har noen klinisk effekt på hjerterytme, og vil derfor ikke motvirke en eventuell bradykardi forårsaket av enkelte anestesimidler eller vagus-stimulering under operasjonen.

Lavere doser initialt anbefales til pasienter med myastenia gravis eller andre nevromuskulære sykdommer, da de har utvist økt sensitivitet overfor ikke-depolariserende blokkere. Initial dose bør ikke overskride 0,02 mg/kg hos disse pasientene.

Følsomheten overfor nevromuskulære blokkere kan endres ved alvorlig syre/base- og/eller serumelektrolyttavvik.

Cisatrakurium er ikke undersøkt hos pasienter predisponert for malign hypertermi. Studier på malign hypertermi-følsomme griser indikerer at cisatrakurium ikke trigger dette syndromet.

Det er ikke gjort studier av cisatrakurium i pasienter som gjennomgår kirurgi med indusert hypotermi (25-28 °C). Som ved bruk av andre nevromuskulære blokkere under slike forhold, kan det antas at infusjonsraten som er nødvendig for å opprettholde adekvat kirurgisk avspenning signifikant reduseres.

Cisatrakurium er ikke undersøkt hos pasienter med brannskader, men som for andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere, kan det forventes økt doseringsbehov og kortere virketid hos disse pasientene.

Nimbex er hypotont og må ikke anvendes i samme infusjonsledning som en blodoverføring.

På grunn av fare for uforlikelighet må forsiktighet utvises ved samtidig bruk av andre legemidler via samme kanyle, se pkt 6.2.

Intensivpasienter:

Laudanosin, en metabolitt av cisatrakurium og atracurium, er i høye doser hos dyr assosiert med forbigående hypotensjon og i enkelte arter også cerebrale eksitatoriske effekter. I de mest sensitive dyreartene, forekom dette ved plasmakonsentrasjoner av laudanosin tilsvarende de observert hos intensivpasienter etter lengre tids infusjon av atracurium.

Samsvarende med behov for redusert infusjonsrate av cisatrakurium, er plasmakonsentrasjon av laudanosin etter infusjon av cisatrakurium omtrent en tredjedel av den etter infusjon av atracurium.

Det har i sjeldne tilfeller blitt rapportert om krampeanfoll hos intensivpasienter behandlet med atracurium og andre legemidler. Disse pasientene har vanligvis hatt en eller flere predisponerende risikofaktorer for kramper (f.eks. kranietraume, hypoksisk encefalopati, cerebralt ødem, viral encefalitt, uremi). Det er ikke etablert en årsakssammenheng til laudanosin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Flere legemidler har vist å kunne påvirke størrelsen på eller varigheten av virkningen til ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere, inkludert følgende:

Økt effekt:

- anestesimidler som: enfluran, isofluran, halotan (se pkt. 4.2) og ketamin
- andre ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere eller andre legemidler som antibiotika (inkludert aminoglykosider, polymyxiner, spektinomycin, tetracykliner, lincomycin og klindamycin), antiarytmika (inkludert propranolol, kalsiumantagonister, lidokain, prokainamid og kinidin), diuretika (inkludert furosemid, tiazider, mannitol og acetazolamid), magnesium- og litiumsalter og ganglieblokkere (trimetafan, heksameton).

Redusert effekt:

- kronisk behandling med fenytoin eller karbamazepin kan gi redusert effekt av cisatrakurium.

Administrering av suksametonium for å forlenge effekten av ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere kan resultere i en forlenget og kompleks blokade som vanskelig kan reverseres med antikolinesteraser.

Enkelte legemidler kan i sjeldne tilfeller forverre eller demaskere latent myastenia gravis eller indusere et myastenialignende syndrom, og øke følsomheten overfor ikke-depolariserende nevromuskulære blokkere. Slike legemidler kan være forskjellige typer antibiotika, betablokkere (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, kinidin), antireumatiske midler (klorokin, D-penicillinamin), trimetafan, klorpromazin, steroider, fenytoin og litium.

Behandling med antikolinesteraser, vanlig brukt i behandling av Alzheimers sykdom (eksempelvis donepezil), kan redusere varighet og omfang av nevromuskulær blokade med cisatrakurium.

Ingen effekt:

Forhåndsadministrering av suksametonium har ingen innvirkning på varigheten av nevromuskulær blokade etter en bolusdose Nimbex, eller på nødvendig infusjonsrate.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det finnes ikke tilfredsstillende data for bruk av Nimbex hos gravide. Dyrestudier er utilstrekkelig med hensyn til effekter på svangerskapet, fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling. Teratogen effekt er ikke sett i dyrestudier. Mengde cisatrakurium i foster er ca. 10 % av mengden i moren. Fertilitetsstudier er ikke utført. Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Nimbex bør ikke brukes under graviditet.

Det er ikke kjent om cisatrakurium eller dets metabolitter går over i morsmelk.

Risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. På grunn av den korte halveringstiden, forventes ingen påvirkning av barnet som ammes hvis moren starter amming igjen etter at virkningen av legemidlet har opphørt. Som en forholdsregel bør amming avbrytes under behandling, og det anbefales å unngå amming i fem eliminasjonshalveringstider for cisatrakurium, dvs. i ca. 3 timer etter siste dose eller slutten av infusjonen av cisatrakurium.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Denne forholdsregelen er ikke relevant ved bruk av cisatrakurium. Cisatrakurium vil alltid bli brukt i kombinasjon med generell anestesi. De generelle forholdsreglene for påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner etter generell anestesi gjelder.

4.8 Bivirkninger

Data samlet fra interne kliniske studier ble brukt til å fastsette frekvensen på svært vanlige til mindre vanlige bivirkninger.

Følgende konvensjon er benyttet for klassifiseringen av frekvens: svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$, og svært sjeldne $< 1/10\ 000$.

Data fra kliniske studier:

MedDRA Systemorganklasse	Vanlige	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Bradykardi	
Karsykdommer	Hypotensjon	Rødme i huden
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Bronkospasme
Hud-og underhudssykdommer		Utslett

Data etter markedsføring:

MedDRA Systemorganklasse	Sjeldne	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myopati, muskelsvekkelse

Anafylaktiske reaksjoner i varierende alvorlighetsgrad er observert etter administrasjon av nevro-muskulære blokkere, inkludert anafylaktisk sjokk. I svært sjeldne tilfeller har alvorlige anafylaktiske reaksjoner blitt rapportert hos pasienter som fått cisatrakurium i sammen med ett eller flere anestetiske legemidler.

Det har vært enkelte rapporter på muskelsvekkelse og/eller myopati etter forlenget bruk av muskelrelaksantia hos alvorlig syke pasienter som får intensivbehandling. De fleste pasientene fikk samtidig kortikosteroider. Rapporter på disse hendelsene i assosiasjon med cisatrakurium er sjeldne, og det er ikke etablert noen årsakssammenheng.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer:

Forlenget muskelparalyse og konsekvenser av dette antas å være de viktigste tegnene på overdosering av Nimbex.

Behandling:

Det er essensielt å opprettholde pulmonal ventilasjon og arteriell oksygenering inntil tilstrekkelig spontan respirasjon kommer tilbake. Full sedasjon er nødvendig, da bevisstheten ikke påvirkes av Nimbex. Tilfriskning kan akselereres ved administrering av antikolinesteraser når tegn til spontan bedring er tilstedeværende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Perifert virkende muskelrelakserende midler, andre kvartære ammoniumforbindelser, ATC-kode: M03A C11

Klassifisering: Ikke-depolariserende muskelrelaksantium med middels lang virketid.

Cisatrakurium er en benzylikinolin-forbindelse. *Virkningsmekanisme:* Blokkerer kolinerge reseptorer på den motoriske endeplate. Effekten kan reverseres av antikolinesteraser, f.eks. neostigmin.

Dosen som gir 95 % T₁-suppresjon, ED₉₅, er 0,05 mg/kg kroppsvekt ved opioidanestesi. ED₉₅ hos barn under halotananestesi er 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ved fysiologisk pH og temperatur undergår cisatrakurium Hofmann eliminasjon og danner laudanosin og en monokvartær akrylatmetabolitt. Monokvartærakrylatet hydrolyseres videre av ikke-spesifikke plasmaesteraser, og det dannes en monokvartær alkohol-forbindelse. Eliminasjon av cisatrakurium er hovedsakelig organ-uavhengig, men metabolittene elimineres primært via lever og nyre. Metabolittene har ingen nevromuskulær aktivitet.

Farmakokinetikk hos voksne: Cisatrakuriums farmakokinetikk er lineær i området 0,1–0,4 mg/kg. Data for doser i området 0,1–0,2 mg/kg angis i tabellen nedenfor:

Parameter	Gjennomsnittsverdier
-----------	----------------------

Clearance (CL)	4,7–5,7 ml/min/kg
Distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss})	121–161 ml/kg
Eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2\beta}$)	22–29 min

Det er ikke observert klinisk viktige forskjeller i farmakokinetikken av cisatrakurium hos eldre, intensivpasienter, pasienter med alvorlig leversykdom eller nyresvikt.

Det er observert høyere metabolittkonsentrasjoner hos pasienter med unormal nyre- eller leverfunksjon sammenlignet med andre pasienter. (se 4.4)

Høye doser laudanosin gitt til forsøksdyr medførte hypotensjon, og i enkelte dyrearter cerebral eksitasjon. Men, det foreligger ikke data som tyder på at laudanosin har forårsaket slike effekter hos f.eks. intensivpasienter med svekket organfunksjon etter infusjon av cisatrakurium over lengre tid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen funn av klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Benzensulfonsyre til pH 3,0–3,8
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Preparatet er ikke kjemisk stabil ved fortynning med Ringer laktat-infusjonsvæske. Skal ikke blandes i samme sprøyte eller administreres samtidig gjennom samme kanyler som alkaliske oppløsninger, f.eks. tiopental. Cisatrakurium er uforlikelig med ketorolac, trometamol og propofol.

Cisatrakurium er hypoton og må ikke tilsettes blod som transfunderes.

6.3 Holdbarhet

To år ved 2–8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved 2–8 °C (i kjøleskap).
Skal ikke fryses.
Beskyttes mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassampulle:

2 mg/ml: 2,5 ml x 5
5 ml x 5
10 ml x 5

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Fortynnet Nimbex i konsentrasjoner mellom 0,1– 2 mg/ml er stabil i minst 24 timer ved 5-25 °C i følgende infusjonsvæsker:

-natriumklorid 9 mg/ml

-glukose 50 mg /ml

Infusjonsvæskene skal ha en inneremballasje av PVC eller polypropylen.

Legemidlet inneholder ikke konserveringsmiddel, og må eventuelt fortynnes rett før bruk. Ubrukt oppløsning kasseres.

Nimbex er blandbar med følgende legemidler (når de gis intravenøst via et Y-sett):

-alfentanil

-droperidol

-fentanyl

-midazolam

-sufentanil

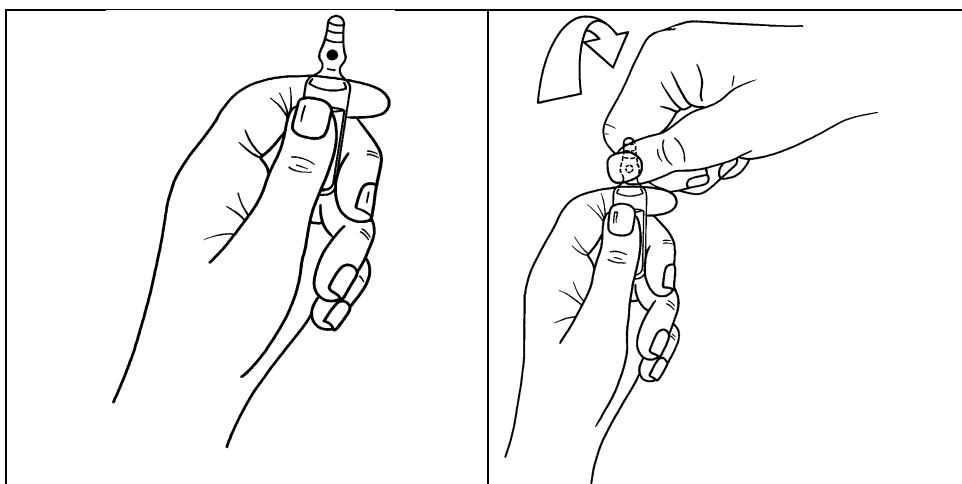
Når andre legemidler skal gis gjennom samme kanyle som Nimbex, anbefales det at hvert legemiddel skylles gjennom med egnet intravenøs væske, f.eks. natriumklorid 9 mg/ml.

Dersom en liten vene velges som injeksjonssted bør Nimbex skylles gjennom venen med egnet intravenøs væske, f.eks. natriumklorid 9 mg/ml.

Instruksjon for åpning av ampullen:

Ampullene er utstyrt med OPC (One Point Cut) åpningssystem og må åpnes på følgende måte:

- Hold rundt den nederste delen av ampullen med en hånd som vist på tegning 1.
- Med tommelen på den andre hånden presses det på det fargede punktet til ampullen knekker som vist på tegning 2.



Tegning 1	Tegning 2
-----------	-----------

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

2 mg/ml: 95-02231

9. MT-DATO FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

02.12.1996/02.12.2006

10. OPPDATERINGSDATO

10.08.2021