

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nimbex 2 mg/ml injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje cisatracurium 2 mg, ve formě cisatracurii besilas 2,68 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Bezbarvý až slabě žlutý nebo zelenožlutý roztok bez viditelných částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nimbex je středně dlouho působící nedepolarizující blokátor nervosvalového přenosu určený k nitrožilnímu (i.v.) podávání. Je indikován k použití při chirurgických a jiných výkonech a v rámci intenzivní péče. Používá se jako doplněk celkové anestezie nebo sedace na jednotce intenzivní péče, k relaxaci kosterního svalstva a k usnadnění endotracheální intubace a mechanické ventilace.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Nimbex se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce ani podávat souběžně stejnou jehlou jako injekční emulze propofolu nebo alkalické roztoky jako např. sodná sůl thiopentalu (viz bod 6.2).

Přípravek Nimbex neobsahuje žádné protimikrobní konzervační přísady a je určen k jednorázovému podání.

#### Doporučení k monitoraci

Aby bylo možné individualizovat dávkování podle potřeb pacienta, doporučuje se (stejně jako u ostatních blokátorů nervosvalového přenosu) během použití přípravku Nimbex pravidelně sledovat neuromuskulární funkce.

#### Aplikace nitrožilní bolusovou injekcí

##### *Dávkování u dospělých*

*Endotracheální intubace:* Doporučená dávka přípravku Nimbex k endotracheální intubaci u dospělých činí 0,15 mg/kg a má se podat rychle, během 5 až 10 sekund. Po indukci anestézie propofolem navodí tato dávka za 120 sekund po injekci dobré až výborné podmínky pro endotracheální intubaci.

Vyšší dávky urychlují nástup nervosvalové blokády. Průměrné farmakodynamické údaje získané od „zdravých“ dospělých pacientů během opioidní (thiopental/fentanyl/midazolam) nebo propofolové anestezie při aplikaci přípravku Nimbex v dávkách 0,1 až 0,4 mg/kg shrnuje Tabulka 1:

**Tabulka 1: Průměrné farmakodynamické údaje po podání různých dávek cisatrakuria**

| Iniciální dávka cisatrakuria [mg/kg] | Typ anestezie | Doba do dosažení 90% suprese T <sub>1</sub> * [minuty] | Doba do dosažení maximální suprese T <sub>1</sub> * [minuty] | Doba do 25% spontánního zotavení T <sub>1</sub> * [minuty] |
|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 0,1                                  | Opioidní      | 3,4                                                    | 4,8                                                          | 45                                                         |
| 0,15                                 | Propofolová   | 2,6                                                    | 3,5                                                          | 55                                                         |
| 0,2                                  | Opioidní      | 2,4                                                    | 2,9                                                          | 65                                                         |
| 0,4                                  | Opioidní      | 1,5                                                    | 1,9                                                          | 91                                                         |

\* T<sub>1</sub> = záškrbová odezva *musculus adductor pollicis* na jednorázovou stimulaci *nervus ulnaris*, popř. záškrbová odezva *musculus adductor pollicis* na první ze čtyř opakovaných supramaximálních elektrostimulací („train-of-four“) *nervus ulnaris*.

Enfluranová nebo isofluranová anestezie může prodloužit klinicky účinné působení iniciální dávky přípravku Nimbex až o 15 %.

*Udržování relaxace:* Blokádu nervosvalového přenosu lze prodlužovat opakovanými udržovacími dávkami přípravku Nimbex. Dávka 0,03 mg/kg prodlouží klinicky účinnou nervosvalovou blokádu při opioidní nebo propofolové anestezii asi o 20 minut.

Opakované udržovací dávky nevedou k progresivní prolongaci účinku.

*Spontánní zotavení:* Jakmile začne být patrné spontánní zotavování z nervosvalové blokády, je jeho další rychlost nezávislá na velikosti podané dávky přípravku Nimbex. Při opioidní nebo propofolové anestezii činí medián doby od 25% do 75% zotavení asi 13 minut a od 5% do 95% zotavení asi 30 minut.

*Zrušení nervosvalové blokády:* Nervosvalovou blokádu navozenou přípravkem Nimbex lze snadno zrušit standardními dávkami inhibitorů cholinesteráz. Po podání inhibitoru cholinesteráz při přibližně 13% zotavení T<sub>1</sub> činí průměrná doba od 25% zotavení do 75% zotavení přibližně 2 minuty a doba do plného klinického zotavení (T<sub>4</sub> : T<sub>1</sub> > 0,7) přibližně 5 minut.

#### *Dávkování u dětí*

*Endotracheální intubace (u dětí od 1 měsíce do 12 let):* Doporučená úvodní dávka přípravku Nimbex k endotracheální intubaci činí, stejně jako u dospělých, 0,15 mg/kg. Dávka se má podat rychle, během 5 až 10 sekund. Tato dávka navodí dobré až výborné podmínky pro endotracheální intubaci za 120 sekund po injekci přípravku Nimbex. Farmakodynamické údaje pro tuto dávku jsou shrnuty v Tabulkách 2 a 3. Jestliže je požadována kratší doba trvání klinického účinku, je možné, jak vyplývá z farmakodynamických údajů, použít dávku 0,1 mg/kg, která navodí srovnatelné podmínky pro intubaci za 120 až 150 sekund.

U dětí ve věku od 1 měsíce do 12 let trvá klinicky účinné působení přípravku Nimbex kratší dobu a spontánní zotavení je rychlejší než u dospělých při anestezii za podobných podmínek. Byly pozorovány malé rozdíly mezi věkovou skupinou od 1 měsíce do 11 měsíců a věkovou skupinou od 1 roku do 12 let. Tyto rozdíly jsou patrné z Tabulek 2 a 3:

**Tabulka 2: Děti ve věku od 1 měsíce do 11 měsíců**

| Iniciální dávka<br>cisatrakuria<br>[mg/kg] | Typ anestezie | Doba do dosažení<br>90% suprese<br>[minuty] | Doba do dosažení<br>maximální<br>suprese<br>[minuty] | Doba do 25%<br>spontánního<br>zotavení T <sub>1</sub><br>[minuty] |
|--------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 0,15                                       | Halotanová    | 1,4                                         | 2,0                                                  | 52                                                                |
| 0,15                                       | Opioidní      | 1,4                                         | 2,0                                                  | 47                                                                |

**Tabulka 3: Děti ve věku od 1 roku do 12 let**

| Iniciální dávka<br>cisatrakuria<br>[mg/kg] | Typ anestezie | Doba do dosažení<br>90% suprese<br>[minuty] | Doba do dosažení<br>maximální<br>suprese<br>[minuty] | Doba do 25%<br>spontánního<br>zotavení T <sub>1</sub><br>[minuty] |
|--------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 0,08                                       | Halotanová    | 1,7                                         | 2,5                                                  | 31                                                                |
| 0,1                                        | Opioidní      | 1,7                                         | 2,8                                                  | 28                                                                |
| 0,15                                       | Halotanová    | 2,3                                         | 3,0                                                  | 43                                                                |
| 0,15                                       | Opioidní      | 2,6                                         | 3,6                                                  | 38                                                                |

Lze očekávat, že halotan prodlouží klinicky účinné působení přípravku Nimbex až o 20 %. Nejsou dostupné informace o použití přípravku Nimbex při isofluranové nebo enfluranové anestezii u dětí, ale i u těchto léčiv lze očekávat, že prodlouží klinicky účinné působení dávky přípravku Nimbex až o 20 %.

*Udržování relaxace:* Blokádu nervosvalového přenosu lze prodlužovat opakovanými udržovacími dávkami přípravku Nimbex. Dávka 0,02 mg/kg prodlouží klinicky účinnou nervosvalovou blokádu při halotanové anestezii asi o 9 minut. Opakované udržovací dávky nevedou k progresivní prolongaci účinku.

*Spontánní zotavení:* Jakmile začne být patrné spontánní zotavování z nervosvalové blokády, je jeho další rychlost nezávislá na velikosti podané dávky přípravku Nimbex. Při opioidní nebo halotanové anestezii činí medián doby od 25% do 75% zotavení asi 11 minut a od 5% do 95% zotavení asi 28 minut.

*Zrušení nervosvalové blokády:* Nervosvalovou blokádu navozenou přípravkem Nimbex lze snadno zrušit standardními dávkami inhibitorů cholinesteráz. Po podání inhibitoru cholinesteráz při přibližně 13% zotavení T<sub>1</sub> činí průměrná doba od 25% zotavení do 75% zotavení v průměru přibližně 2 minuty, do plného klinického zotavení (T<sub>4</sub> : T<sub>1</sub> ≥ 0,7) přibližně 5 minut.

#### Aplikace nitrožilní infuze

##### *Dávkování u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 měsíce do 12 let*

Nervosvalová blokáda může být udržována infuzí přípravku Nimbex. Po prvních známkách spontánního zotavování se k obnovení 89% až 99% suprese T<sub>1</sub> doporučuje iniciální rychlost infuze 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h). Po iniciálním období stabilizace nervosvalové blokády by u většiny pacientů měla být k udržení blokády v tomto rozmezí dostačující rychlost 1 až 2 µg/kg/min (0,06 až 0,12 mg/kg/h).

Je-li přípravek Nimbex podáván v průběhu isofluranové nebo enfluranové anestezie, může být zapotřebí snížení rychlosti infuze až o 40 % (viz bod 4.5).

Rychlost infuze závisí na koncentraci cisatrakuria v infuzním roztoku, na požadovaném stupni nervosvalové blokády a na tělesné hmotnosti pacienta. Doporučené podání nezředěného roztoku přípravku Nimbex (o koncentraci 2 mg/ml) udává Tabulka 4:

**Tabulka 4: Rychlost podávání injekčního/infuzního roztoku cisatrakuria 2 mg/ml**

| Tělesná hmotnost [kg] | Dávka ( $\mu\text{g/kg/min}$ ) |     |     |     | Rychlost infuze |
|-----------------------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----------------|
|                       | 1,0                            | 1,5 | 2,0 | 3,0 |                 |
| 20                    | 0,6                            | 0,9 | 1,2 | 1,8 | ml/hod          |
| 70                    | 2,1                            | 3,2 | 4,2 | 6,3 | ml/hod          |
| 100                   | 3,0                            | 4,5 | 6,0 | 9,0 | ml/hod          |

Kontinuální infuze konstantní rychlostí není spojena s progresivním vzestupem ani poklesem účinku blokujiícího nervosvalový přenos.

Po zastavení infuze přípravku Nimbex probíhá spontánní zotavování z nervosvalové blokády srovnatelnou rychlostí jako po podání bolusové dávky.

Podávání cisatrakuria dětem mladším 2 let nebylo specificky studováno, extrapolace farmakodynamických dat pro bolusové dávky však naznačuje, že rychlost infuze cisatrakuria má být obdobná.

#### *Dávkování u novorozenců ve věku do 1 měsíce*

Pro dávkování přípravku Nimbex u novorozenců nelze dát žádné doporučení, protože u této skupiny pacientů nebylo jeho podávání studováno.

#### *Dávkování u starších pacientů*

U starších pacientů nejsou změny v dávkování zapotřebí. Farmakodynamický profil přípravku Nimbex u starších pacientů je podobný jako u mladších dospělých pacientů, avšak u starších pacientů může být nástup účinku poněkud opožděn.

#### *Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin*

Porucha funkce ledvin není důvodem pro změny v dávkování. Farmakodynamický profil cisatrakuria u pacientů s poruchou funkce ledvin je podobný jako u pacientů s normální funkcí ledvin, avšak u pacientů s poruchou funkce ledvin může být nástup účinku poněkud opožděn.

#### *Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater*

Důvodem pro změny v dávkování není ani terminální hepatopatie. Farmakodynamický profil přípravku Nimbex u pacientů s terminální hepatopatií je podobný jako u pacientů s normální funkcí jater, avšak u pacientů s poruchou funkce jater může být nástup účinku poněkud urychlen.

#### *Dávkování u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním*

Cisatrakurium bylo účinné v navození nervosvalové blokády u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon. Při podání rychlou bolusovou injekcí (trvajících 5 až 10 sekund) dospělým pacientům s těžkým kardiovaskulárním onemocněním nebyla zaznamenána spojitost s klinicky významným kardiovaskulárním účinkem v žádné ze zkoumaných dávek [do dávky 0,4 mg/kg včetně (8x ED 95)].

#### *Dávkování u pacientů na jednotce intenzivní péče*

Dospělým pacientům na jednotce intenzivní péče může být Nimbex podáván v bolusových dávkách a/nebo kontinuální infuzí.

U dospělých pacientů na jednotce intenzivní péče se doporučuje iniciální rychlost infuze 3  $\mu\text{g/kg/min}$  (0,18 mg/kg/h). Požadavky na dávkování u jednotlivých pacientů mohou být interindividuálně značně rozdílné a postupem času se mohou měnit (stoupat nebo klesat).

Průměrná rychlost infuze v klinických studiích byla 3 µg/kg/min (rozmezí od 0,5 do 10,2 µg/kg/min, tj. 0,03 až 0,6 mg/kg/h).

Medián doby do plného zotavení po dlouhodobé (až šestidenní) infuzi přípravku Nimbex u pacientů v intenzivní péči činila přibližně 50 minut.

Průběh zotavování po infuzích přípravku Nimbex u pacientů v intenzivní péči nezávisí na délce trvání infuze.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, atakurium nebo kyselinu besylovou.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Údaje specifické pro tento přípravek

**Cisatrakurium paralyzuje spolu s ostatními kosterními svaly také svaly dýchací, ale pokud je známo, nemá účinky na vědomí ani na práh vnímání bolesti. Nimbex má být podáván pouze pod dozorem anesteziologa nebo jiného lékaře dobře obeznámeného s aplikací a působením blokátorů nervosvalového přenosu. Přitom musí být k dispozici náležité vybavení pro tracheální intubaci a pro udržování plicní ventilace a adekvátní oxygenace arteriální krve.**

Podává-li se Nimbex pacientům, u kterých se v minulosti vyskytla reakce přecitlivělosti na jiné blokátory nervosvalového přenosu, je nutné zachovávat zvláštní opatrnost, protože mezi blokátory nervosvalového přenosu byla popsána zkřížená senzitivita ve zvýšené míře (více než 50 %) (viz bod 4.3).

Cisatrakurium nemá významné vagolytické ani ganglioplegické vlastnosti, a proto Nimbex nemá klinicky významný účinek na srdeční frekvenci a nepůsobí proti bradykardii vyvolávané mnohými anestetiky nebo vagovou stimulací během chirurgického výkonu.

Pacienti s myasthenia gravis nebo s jinými onemocněními postihujícími nervosvalový přenos se vyznačují výrazně zvýšenou citlivostí vůči nedepolarizujícím blokátorům nervosvalového přenosu. Doporučuje se, aby u těchto pacientů nebyla iniciační dávka přípravku Nimbex větší než 0,02 mg/kg.

Citlivost pacientů vůči blokátorům nervosvalového přenosu může být větší nebo menší v důsledku přítomnosti silných acidobazických a/nebo elektrolytových dysbalancí v krevním séru.

Neexistují žádné informace o použití přípravku Nimbex u novorozenců mladších než jeden měsíc, neboť podání přípravku Nimbex nebylo u této věkové skupiny hodnoceno.

Nebyla studována aplikace přípravku Nimbex u pacientů s maligní hypertermií v anamnéze. Studie u prasat náchylných k maligní hypertermii naznačují, že cisatrakurium nepůsobí jako spouštěč tohoto syndromu.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící podání cisatrakuria pacientům podstupujícím chirurgické výkony v řízené hypotermii (25 až 28 °C). Lze očekávat, že rychlost infuze potřebná k udržení adekvátní chirurgické relaxace bude (podobně jako je tomu u jiných blokátorů nervosvalového přenosu) významně nižší.

Nebyla studována aplikace cisatrakuria u popálených pacientů; nicméně (stejně jako u jiných nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu) podává-li se Nimbex těmto pacientům, je nutné brát v úvahu možnost potřeby vyšších nároků na dávkování a kratšího trvání účinku.

Nimbex je hypotonický roztok, a nesmí se proto podávat stejným žilním přístupem jako krevní transfuze.

#### Pacienti na jednotkách intenzivní péče

Podání laudanosinu, metabolitu cisatrakuria a atrakuria, ve vysokých dávkách laboratorním zvířatům bylo spojeno s tranzitorní hypotenzí a u některých živočišných druhů s excitačními účinky na CNS. U nejcitlivějších druhů zvířat se tyto účinky objevily při plazmatických koncentracích laudanosinu podobných koncentracím zaznamenaným u některých pacientů po dlouhodobé infuzi atrakuria.

Ve shodě s menšími nároky na rychlost infuze cisatrakuria v porovnání s atrakuriem jsou plazmatické koncentrace laudanosinu po infuzi cisatrakuria přibližně třetinové v porovnání s těmito koncentracemi po infuzi atrakuria.

U pacientů na jednotkách intenzivní péče, kteří dostávali atrakurium spolu s jinými léčivými, byl vzácně hlášen výskyt křečí. U těchto pacientů obvykle byla přítomna jedna nebo více okolností predisponujících ke křečím (např. kraniální trauma, hypoxická encefalopatie, edém mozku, virová encefalitida, urémie). Příčinná souvislost s laudanosinem nebyla dokázána.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ovlivnění intenzity a/nebo trvání účinku nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu bylo zjištěno u mnoha léčiv, mezi něž patří:

#### Zesílení účinku

- anestetika:
  - inhalační, jako enfluran, isofluran a halothan (viz bod 4.2);
  - ketamin;
- jiné nedepolarizující blokátory nervosvalového přenosu;
- další léčiva:
  - antibiotika, včetně aminoglykosidů, polymyxinů, spektinomycinu, tetracyklinů, linkomycinu a klindamycinu;
  - antiarytmika, včetně propranololu, blokátorů vápníkových kanálů, lidokainu, prokainamidu a chinidinu;
  - diuretika, včetně furosemidu a možná thiazidů, mannitolu a acetazolamidu;
  - hořčnaté soli;
  - lithné soli;
- ganglioplegika: trimetafan, hexamethonium.

Vzácně mohou některé léčivé přípravky zhoršit nebo odhalit latentní myasthenia gravis nebo dokonce navodit myastenický syndrom; může dojít ke zvýšení citlivosti na nedepolarizující blokátory nervosvalového přenosu. Takové léčivé přípravky zahrnují různá antibiotika, betablokátory (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, chinidin), antirevmatika (chlorochin, D-penicilamin), trimetafan, chlorpromazin, steroidy, fenitoin a lithium.

Podání suxamethonia k prodloužení účinku nedepolarizujících blokátorů nervosvalového přenosu může vést k prodloužení a komplexní blokádě, která může být obtížně odstranitelná inhibitory cholinesteráz.

#### Zeslabení účinku

- předchozí chronická aplikace fenytoinu nebo karbamazepinu.
- Inhibitory cholinesteráz, které se běžně používají k léčbě Alzheimerovy choroby (např. donepezil), mohou zkracovat délku trvání nebo snižovat nervosvalovou blokádu vyvolanou cisatrakuriem.

#### Bez účinku

- Předchozí podání suxamethonia nemělo vliv na trvání nervosvalové blokády po bolusových dávkách přípravku Nimbex, ani na nároky na rychlost jeho infuze.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Fertilita

Studie fertility nebyly provedeny.

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici adekvátní informace o použití přípravku Nimbex u těhotných žen. Studie prováděné na zvířatech nejsou dostatečné z pohledu vlivu na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod a postnatální vývoj (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Přípravek Nimbex by neměl být v těhotenství podáván.

#### Kojení

Není známo, zda se cisatrakurium/jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Vzhledem ke krátkému poločasu se však neočekává vliv na kojené dítě, pokud matka znovu zahájí kojení až po odeznění účinků látky. Jako preventivní opatření má být kojení během léčby přerušeno a doporučuje se zdržet se dalšího kojení po dobu pěti eliminačních poločasů cisatrakuria, tj. přibližně 3 hodiny po poslední dávce nebo po ukončení infuze cisatrakuria.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Řízení vozidel ani obsluha strojů nepřipadají při použití přípravku Nimbex v úvahu. Nimbex je vždy podáván při celkové anestézii, a proto je nutné dodržovat obvyklá bezpečnostní opatření při vykonávání všech činností po celkové anestezii.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Při určování frekvence velmi častých až méně častých nežádoucích účinků se vycházelo z údajů získaných v klinických studiích.

K určování frekvence se užívá následující klasifikace: velmi časté  $\geq 1/10$ , časté  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , méně časté  $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ , vzácné  $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ , velmi vzácné  $< 1/10\,000$ .

#### Údaje z klinických studií

##### *Srdeční poruchy*

Časté                      bradykardie

##### *Cévní poruchy*

Časté                      hypotenze

Méně časté              prchavý erytém (flush)

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*  
Méně časté      bronchospasmus

*Poruchy kůže a podkožní tkáň*  
Méně časté      vyrážka

#### Údaje získané po uvedení přípravku na trh

##### *Poruchy imunitního systému*

Velmi vzácné      anafylaktická reakce, anafylaktický šok

Po podání blokátorů nervosvalového přenosu byly pozorovány anafylaktické reakce různé závažnosti, anafylaktický šok. Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných anafylaktických reakcí u pacientů, kteří dostali Nimbex spolu s jedním nebo více anestetiky.

##### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň*

Velmi vzácné      myopatie, svalová slabost

Existují hlášení o svalové slabosti a/nebo myopatii po prolongované aplikaci myorelaxancií u těžce nemocných pacientů na jednotkách intenzivní péče. Většina těchto pacientů byla souběžně léčena kortikosteroidy. Ve spojitosti s přípravkem Nimbex byly tyto příhody hlášeny zřídka a příčinná souvislost nebyla prokázána.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Jako hlavní příznak předávkování cisatrakuriem lze očekávat prolongovanou svalovou paralýzu a její následky.

### Terapie

Dokud se neobnoví dostatečné spontánní dýchání, je nezbytné udržovat plicní ventilaci a oxygenaci arteriální krve. Protože Nimbex nenarušuje vědomí, je nutná plná sedace. Jakmile se objeví známky spontánního zotavování, lze jej urychlit podáním inhibitoru cholinesteráz.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Periferní myorelaxancia ze skupiny kvarterních amoniových sloučenin, ATC kód: M03AC11

### Mechanismus účinku

Cisatrakurium je středně dlouho působící nedepolarizující relaxans kosterního svalstva ze skupiny benzylisochinolinových derivátů.

### Farmakodynamické účinky

Klinické studie u lidí ukázaly, že při podávání přípravku Nimbex není uvolňování histaminu závislé na velikosti dávky ani při dávkách odpovídajících osminásobku ED<sub>95</sub>.

Cisatrakurium se váže na cholinergní receptory motorické nervosvalové ploténky, čímž antagonizuje působení acetylcholinu a kompetitivně blokuje nervosvalový přenos. Výsledkem je kompetitivní blokáda nervosvalového přenosu. Tento účinek lze snadno zrušit inhibitory cholinesteráz, např. neostigminem nebo edrofoniem.

ED<sub>95</sub> (dávka potřebná k vyvolání 95% suprese záškrbové reakce *musculus adductor pollicis* na stimulaci *nervus ulnaris*) cisatrakuria při opioidní anestezii (thiopental/fentanyl/midazolam) se odhaduje na 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti.

ED<sub>95</sub> cisatrakuria u dětí při halotanové anestezii je 0,04 mg/kg tělesné hmotnosti.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Nekompartmentová farmakokinetika cisatrakuria je ve studovaném dávkovém rozmezí (0,1 až 0,2 mg/kg, tj. dvojnásobek až čtyřnásobek ED<sub>95</sub>) nezávislá na velikosti dávky.

Populační farmakokinetické modelování potvrzuje a rozšiřuje tato zjištění až na dávky 0,4 mg/kg (osminásobek ED<sub>95</sub>).

### Distribuce

Po injekčním podání cisatrakuria v dávkách 0,1 a 0,2 mg/kg „zdravým“ dospělým chirurgickým pacientům byl distribuční objem v ustáleném stavu 121 až 161 ml/kg.

### Biotransformace

Cisatrakurium se za fyziologického pH a fyziologické teploty v organismu odbourává chemickým pochodem – Hofmannovou eliminací – za vzniku laudanosinu a monokvarterního akrylátového metabolitu. Tento monokvarterní akrylát podléhá hydrolýze nespecifickými plazmatickými esterázami za vzniku monokvarterního alkoholového metabolitu.

Tyto metabolity nejsou účinné v blokádě nervosvalového přenosu.

### Eliminace

Eliminace cisatrakuria je z valné části orgánově nezávislá, ovšem jeho metabolity jsou vylučovány hlavně játry a ledvinami.

### Aplikace nitrožilní bolusovou injekcí

Farmakokinetické parametry po podání injekčního roztoku přípravku Nimbex „zdravým“ dospělým chirurgickým pacientům v dávkách 0,1 a 0,2 mg/kg shrnuje Tabulka 5:

**Tabulka 5: Průměrné farmakokinetické údaje po podání cisatrakuria**

| Parametr           | Rozmezí průměrných hodnot |
|--------------------|---------------------------|
| Clearance          | 4,7 až 5,7 ml/min/kg      |
| Eliminační poločas | 22 až 29 minut            |

### Farmakokinetika při infuzích

Farmakokinetika cisatrakuria po podání přípravku Nimbex nitrožilní infuzí je podobná jako po jeho podání jednorázovou bolusovou injekcí. Farmakokinetika byla studována u „zdravých“ chirurgických pacientů, kteří dostali úvodní bolusovou dávku cisatrakuria 0,1 mg/kg, po které následovala udržovací infuze cisatrakuria k udržení 89 až 99% suprese T<sub>1</sub>. Průměrná clearance cisatrakuria byla 6,9 ml/kg/min a eliminační poločas byl 28 minut.

Průběh zotavování po infuzi přípravku Nimbex nezávisí na délce trvání infuze a je podobný jako po jednorázových bolusových injekcích.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Farmakokinetika u starších pacientů*

Ve farmakokinetice cisatrakuria nejsou klinicky významné rozdíly mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Ve srovnávací studii nebyla plazmatická clearance ovlivněna věkem. Malé rozdíly v distribučním objemu (+ 17 %) a poločasu (+ 4 minuty) neovlivnily průběh zotavování (viz bod 4.2).

##### *Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin*

Ve farmakokinetice cisatrakuria nejsou klinicky významné rozdíly mezi pacienty s terminálním selháním ledvin a „zdravými“ dospělými pacienty. Ve srovnávací studii nebyly pozorovány statisticky signifikantní nebo klinicky významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech cisatrakuria. Průběh zotavování zůstává nezměněn (viz bod 4.2).

##### *Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce jater*

Ve farmakokinetice cisatrakuria nejsou klinicky významné rozdíly mezi pacienty s terminální hepatopatií a „zdravými“ dospělými pacienty. Ve srovnávací studii u pacientů podstupujících transplantaci jater a zdravých dospělých byly pozorovány malé rozdíly v distribučním objemu (+ 21 %) a clearance (+ 16 %), ale žádný rozdíl v terminálním eliminačním poločase cisatrakuria. Průběh zotavování zůstává nezměněn (viz bod 4.2).

##### *Farmakokinetika u pacientů na jednotkách intenzivní péče*

Farmakokinetika cisatrakuria u pacientů v intenzivní péči dostávajících prolongované infuze je podobná jako farmakokinetika u „zdravých“ dospělých chirurgických pacientů dostávajících infuze nebo jednorázové bolusové injekce. Průměrná clearance cisatrakuria byla 7,5 ml/kg/min a eliminační poločas byl 27 minut. Průběh zotavování po infuzích přípravku Nimbex u pacientů na jednotkách intenzivní péče nezávisí na délce trvání infuze.

U těch pacientů na jednotkách intenzivní péče, kteří mají abnormální renální a/nebo hepatální funkci, jsou přítomny vyšší koncentrace metabolitů (viz bod 4.4). Tyto metabolity se nepodílejí na bloádě nervosvalového přenosu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Mutagenita

Mutagenní riziko u pacientů podstupujících myorelaxaci přípravkem Nimbex je považováno za zanedbatelné.

#### Kancerogenita

Testy na kancerogenitu nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Roztok kyseliny besylové  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Při ředění s Ringerovým infuzním roztokem s mléčnanem sodným (*Ringeri infusio cum natrii lactate*, tzv. Ringer-laktát) nebo s Ringer-laktátem s 5% glukózou je degradace

cisatrakurium-besylátu rychlejší než při ředění roztoky uvedenými v bodě 6.6. Ringer laktát a Ringer-laktát s 5% glukózou se tedy nedoporučuje používat k ředění přípravku Nimbex, protože cisatrakurium v nich není chemicky stabilní.

Protože injekční/infuzní roztok Nimbex je stabilní jen v kyselých roztocích, nesmí se mísit ve stejné stříkačce ani podávat souběžně stejnou jehlou s alkalickými roztoky, např. s roztokem sodné soli thiopentalu (*thiopentalum natricum*). Nimbex je inkompatibilní s injekčními/infuzními emulzemi obsahujícími trometamolovou sůl ketorolaku (*ketorolacum trometamolium*) nebo propofol (*propofolum*).

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 2 °C - 8 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte ampulky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulky z bezbarvého skla, plastová nebo papírová vanička, krabička.

Velikost balení:

5x 10 ml; 5x 2,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Zředěný injekční/infuzní roztok přípravku Nimbex je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu nejméně 24 hodin při teplotě 5 °C až 25 °C v koncentracích 0,1 až 2,0 mg/ml při uchovávání v obalu z polyvinylchloridu nebo polypropyleny, a to v těchto nosných infuzních roztocích:

- izotonický infuzní roztok chloridu sodného (0,9 % m/V)
- izotonický infuzní roztok glukózy (5 % m/V)
- izotonický infuzní roztok chloridu sodného (0,18 % m/V) s glukózou (4 % m/V)
- izotonický infuzní roztok chloridu sodného (0,45 % m/V) s glukózou (2,5 % m/V)

Protože Nimbex neobsahuje protimikrobní konzervační přísady, má se přidávat do nosného roztoku bezprostředně před použitím, zředěný infuzní roztok má být podán co nejdříve po přípravě a neupotřebené zbytky roztoku se mají zlikvidovat.

Mísením za podmínek simulujících podání do běžící nitrožilní infuze spojkou Y bylo prokázáno, že přípravek Nimbex je kompatibilní s těmito perioperačně běžně používanými léčivy: alfentanil-hydrochlorid (*alfentanili hydrochloridum*), droperidol (*droperidolum*), fentanyl-citrát (*fentanyli dihydrogenocitras*), midazolam-hydrochlorid (*midazolami hydrochloridum*) a sufentanil-citrát (*sufentanili dihydrogenocitras*). Podávají-li se spolu s roztokem přípravku Nimbex stejnou zavedenou jehlou nebo kanylou jiná léčiva, doporučuje se po aplikaci každého léčiva propláchnutí dostatečným objemem vhodného infuzního roztoku, např. izotonického infuzního roztoku chloridu sodného (0,9 % m/V).

Je-li za místo injekce vybrána malá žíla, má se (podobně jako při nitrožilním podávání jiných léčiv) po podání injekčního/infuzního roztoku Nimbex propláchnout vhodným infuzním roztokem, např. izotonickým infuzním roztokem chloridu sodného (0,9 % m/V).

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

63/140/00-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1.3.2000  
Datum posledního prodloužení registrace: 31.10.2012

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

5. 8. 2021