

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Nimbex 2 mg/ml, injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cisatrakurium 2 mg
som cisatrakuriumbesylat 2,68 mg per ml
en ampull på 2,5 ml innehåller 5 mg cisatrakurium
en ampull på 5 ml innehåller 10 mg cisatrakurium
en ampull på 10 ml innehåller 20 mg cisatrakurium
en ampull på 25 ml innehåller 50 mg cisatrakurium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning
Färglös till svagt gul/gulgrön lösning. Praktiskt taget fri från synliga partiklar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

Nimbex är ett icke-depolariserande, perifert verkande muskelavslappande medel med medellång verkningstid, avsett för intravenös administrering.

4.1 Terapeutiska indikationer

Nimbex är indicerat för muskelavslappning under kirurgiska ingrepp och liknande procedurer, samt vid intensivvård. Det används som adjuvans till allmän anestesi eller till sedering under intensivvård för att åstadkomma muskelavslappning, samt för underlättande av endotrakeal intubering och mekanisk ventilation.

4.2 Dosering och administreringsätt

Nimbex bör ej blandas i samma spruta eller ges samtidigt via samma kanyl som propofol injektionsvätska eller alkaliska lösningar såsom tiopentalnatrium.
(se avsnitt 6.2)

Nimbex innehåller inga antibakteriella konserveringsmedel och är avsett för bruk till enskild patient.

Övervakning

I likhet med andra perifert verkande muskelrelaxantia bör den neuromuskulära funktionen hos patienten övervakas vid användning av Nimbex, för individualisering av dosbehovet.

Användning som intravenös bolusinjektion

Dosering till vuxna:

Endotrakeal intubering: Den rekommenderade dosen är 0,15 mg/kg kroppsvikt. Denna dos ger goda till utmärkta betingelser för intubation 120 sekunder efter injektion av Nimbex, efter induktion av anestesi med propofol.

Högre doser förkortar tiden till neuromuskulär blockad. Nedanstående tabell sammanfattar genomsnittliga farmakodynamiska data vid administrering av Nimbex i doser om 0,1-0,4 mg/kg kroppsvikt till friska vuxna patienter under opioid- (tiopental/fentanyl/midazolam) eller propofolanestesi.

Initial dos av Nimbex, mg/kg	Typ av av anestesi	Tid till 90 % blockad av T ₁ *, min	Tid till max-blockad av T ₁ *, min	Tid till 25 % spontan återhämtning enl. T ₁ *, 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
0,4	Opioid	1,5	1,9	91

* T₁ = Single Twitch Response liksom den första komponenten av Train-of-Four Response hos adductor pollicis-muskeln efter supramaximal elektrisk stimulering av ulnarnerven.

Enfluran- eller isoflurananestesi kan förlänga kliniskt adekvat blockad av en initialdos av Nimbex med ca 15 %.

Underhållsdosering: Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med tilläggsdoser av Nimbex. En dos om 0,03 mg/kg ger ca 20 minuter ytterligare av kliniskt adekvat blockad under opioid- eller propofolanestesi. Upprepade tilläggsdoser ger ej upphov till progressiv förlängning av effekten.

Spontan återhämtning: Så snart spontan återhämtning har kommit igång är dess hastighet oberoende av den givna dosen av Nimbex. Under opioid- eller propofolanestesi är mediantiden från 25 till 75 % och 5 till 95 % återhämtning ca 13 respektive 30 minuter.

Reversering: Den neuromuskulära blockaden av Nimbex kan snabbt hävas med standarddoser av kolinesterashämmare. Den genomsnittliga tiden från 25 till 75 % återhämtning till fullständig klinisk återhämtning (T₄ : T₁ kvot \geq 0,7) är ca 4 respektive 9 minuter efter administrering av reverserande läkemedel, vid ett medelvärde av 10 % av T₁-återhämtning.

Dosering till barn

Endotrakeal intubering (barn från 1 månad till 12 år): Den rekommenderade intuberingsdosen av Nimbex är 0,15 mg/kg kroppsvikt administrerat snabbt under loppet av 5-10 sekunder. Denna dos ger goda till utmärkta betingelser för intubation 120 sekunder efter injektion av Nimbex. Farmakodynamiska data för denna dos återfinns i tabellerna nedan. Nimbex har inte studerats vid intubering på barn i ASA Klass III-IV. Det finns begränsade data från användning av Nimbex på barn under 2 år som genomgår långvarig eller större operation.

Hos barn i åldern 1 månad till 12 år har Nimbex kortare klinisk duration och en snabbare spontan återhämtningsprofil än vad som ses hos vuxna under motsvarande anestesiförhållanden. Mindre skillnader i den farmakodynamiska profilen sågs mellan åldersgrupperna 1 till 11 månader och 1 till 12 år. Detta framgår i tabellerna nedan.

Barn 1-11 månader

Nimbex, mg/kg kroppsvikt	Typ av av anestesi	Tid till 90% blockad, (min)	Tid till maximal blockad, (min)	Tid till 25% spontan återhämtning enl. T ₁ (min)
0,15	halotan	1,4	2,0	52
0,15	opioid	1,4	1,9	47

Barn 1-12 år

Nimbex, mg/kg kroppsvikt	Typ av av anestesi	Tid till 90% blockad, (min)	Tid till maximal blockad, (min)	Tid till 25% spontan återhämtning enl. T ₁ (min)
0,15	halotan	2,3	3,0	43
0,15	opioid	2,6	3,6	38

Om Nimbex ej behövs vid intubering: En lägre dos än 0,15 mg/kg kan ges. Farmakodynamiska data för doser på 0,08 och 0,1 mg/kg till barn 2 till 12 år återfinns i nedanstående tabell.

Nimbex, mg/kg kroppsvikt	Typ av av anestesi	Tid till 90% blockad, (min)	Tid till maximal blockad, (min)	Tid till 25% spontan återhämtning enl. T ₁ (min)
0,08	halotan	1,7	2,5	31
0,1	opioid	1,7	2,8	28

Användning av Nimbex efter suxameton har inte studerats på barn (se avsnitt 4.5).

Halotan kan förväntas förlänga klinisk effektduration av Nimbex med upp till 20%. Information saknas beträffande användning av Nimbex till barn under anestesi med andra halogenerade fluorkol anestesimedel, men dessa medel kan också förväntas förlänga den kliniska effektdurationen av en dos av Nimbex.

Underhållsdosering (barn 2 till 12 år): Den neuromuskulära blockaden kan förlängas med underhållsdoser av Nimbex. Hos barn i åldern 2 till 12 år ger en dos om 0,02 mg/kg kroppsvikt ca 9 minuters förlängning av kliniskt adekvat blockad under halotananestesi. Upprepade underhållsdoser ger ej upphov till progressiv förlängning av effekten.

Data är otillräckliga för att ge en specifik rekommendation för underhållsdosering till barn <2 år. Mycket begränsade data från kliniska prövningar på barn under 2 års ålder tyder dock på att en underhållsdos på 0,03 mg/kg kan förlänga klinisk effektiv neuromuskulär blockad med upp till 25 minuter under opioidanestesi.

Spontan återhämtning: Så snart återhämtning från den neuromuskulära blockaden påbörjats är återhämtningstakten oberoende av den givna Nimbex-dosen. Under opioid- eller halotananestesi är mediantiden från 25 till 75 % och 5 till 95 % återhämtning ca 11 respektive 28 minuter.

Reversering: Den neuromuskulära blockaden av Nimbex kan snabbt hävas med standarddoser av kolinesterashämmare. Den genomsnittliga tiden från 25 till 75 % återhämtning och till

fullständig klinisk återhämtning ($T_4:T_1$ kvot $\geq 0,7$) är ca 2 respektive 5 minuter efter administrering av reverserande läkemedel, vid ett medelvärde av 13 % av T_1 -återhämtning.

Administrering som intravenös infusion

Vuxna och barn 2-12 år

Upprätthållande av neuromuskulär blockad kan åstadkommas genom att ge Nimbex som infusion. En initial infusionshastighet om 3 mikrogram/kg/min (0,18 mg/kg/timme) rekommenderas för att upprätthålla en T_1 -blockad om 89-99 % efter tecken på spontan återhämtning. Efter en initial stabiliseringsperiod för blockaden, bör en infusionshastighet om 1-2 mikrogram/kg/min (0,06-0,12 mg/kg/timme) vara tillräcklig för att vidmakthålla blockaden på denna nivå hos flertalet patienter.

Minskning av infusionshastigheten med upp till 40 % kan erfordras när Nimbex ges under isofluran- eller enflurananestesi (se avsnitt 4.5).

Infusionshastigheten är beroende av koncentrationen cisatrakurium i infusionsvätskan, önskad grad av neuromuskulär blockad samt patientens kroppsvikt. Nedanstående tabell ger riktlinjer för infusion av *utspädd* Nimbex injektionsvätska 2 mg/ml.

Infusionshastighet, (ml/timme) av Nimbex injektionsvätska 2 mg/ml

Patientens vikt, kg	Dos (mikrogram/kg/min)				Infusionshastighet
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/timme
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/timme
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/timme

Kontinuerlig infusion av Nimbex med konstant hastighet har inte relaterats till varken progressiv ökning eller minskning av neuromuskulär blockad.

Spontan återhämtning från neuromuskulär blockad efter avslutad infusion av Nimbex sker i en takt jämförbar med den som ses efter enstaka bolusinjektion.

Dosering till nyfödda barn (yngre än 1 månad)

Behandling av nyfödda med Nimbex rekommenderas ej eftersom inga studier gjorts på denna patientgrupp.

Dosering till äldre patienter

Ingen dosjustering erfordras hos äldre patienter. Den farmakodynamiska profilen hos dessa patienter är likartad den hos yngre vuxna patienter, men i likhet med andra neuromuskulärt blockerande medel kan effekten sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering erfordras hos patienter med njurinsufficiens. Den farmakodynamiska profilen hos dessa patienter är likartad den hos patienter med normal njurfunktion, men effekten kan sätta in något långsammare.

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering erfordras hos patienter med terminal leversvikt. Den farmakodynamiska profilen hos dessa patienter är likartad den hos patienter med normal leverfunktion, men effekten kan sätta in något snabbare.

Dosering till patienter med kardiovaskulär sjukdom

När Nimbex ges som snabb bolusinjektion (under 5-10 sekunder) till vuxna patienter med allvarlig hjärtkärlsjukdom (New York Heart Association Class I-III), som genomgår bypassoperation av koronarkärlen har Nimbex ej givit upphov till kardiovaskulära effekter av klinisk betydelse vid någon av de doser som studerats (upp till 0,4 mg/kg (8 x ED₉₅)). Erfarenheten är dock begränsad för doser över 0,3 mg/kg till dessa patienter.

Nimbex har inte studerats på barn som genomgår hjärtoperation.

Dosering till intensivvårdspatienter

Nimbex kan ges som bolusinjektion och/eller infusion till vuxna patienter under intensivvård.

En initial infusionshastighet om 3 mikrogram/kg/min (0,18 mg/kg/timme) rekommenderas för vuxna intensivvårdspatienter. Det kan föreligga stor variation mellan olika patienters dosbehov och dessa kan öka eller minska över tiden. I de kliniska studierna var medelinfusionshastigheten 3 mikrogram/kg/min (intervall: 0,5-10,2 mikrogram/kg/min eller 0,03-0,6 mg/kg/timme).

Mediantiden till fullständig spontan återhämtning efter långtidsinfusion (upp till 6 dagar) av Nimbex till intensivvårdspatienter var ca 50 minuter.

Återhämtningsprofilen efter infusion av Nimbex till intensivvårdspatienter är oberoende av infusionstidens längd.

4.3 Kontraindikationer

Nimbex är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot cisatrakurium, atrakurium eller bensensulfonsyra.

4.4 Varningar och försiktighet

Cisatrakurium förlamar andningsmuskulatur liksom annan skelettmuskulatur, men har ej någon känd effekt på medvetande eller smärtröskel. Nimbex bör endast administreras av anesthesiolog eller annan läkare med erfarenhet av neuromuskulärt blockerande medel, eller under sådan personals överinseende. Utrustning för endotrakeal intubering och upprätthållande av lungventilation, liksom adekvat arteriell syrsättning, måste finnas tillgänglig.

Försiktighet bör iaktas när Nimbex ges till patienter som har visat tecken på allergisk överkänslighet mot andra neuromuskulärt blockerande medel eftersom en hög grad av korsöverkänslighet (mer än 50%) mellan olika sådana medel har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cisatrakurium har ej någon påtaglig vagolytisk eller ganglieblockerande effekt. Således har Nimbex inte någon kliniskt betydelsefull effekt på hjärtfrekvensen och motverkar därför inte den bradykardi som orsakas av många anestetika eller av vagusstimulering under kirurgi.

Patienter med myastenia gravis eller andra typer av neuromuskulära sjukdomar har visat uttalad känslighet för icke-depolariserande muskelrelaxantia. En initialdos ej överstigande 0,02 mg/kg rekommenderas för dessa patienter.

Svåra syra/bas- och/eller elektrolytrubbningar kan öka eller minska patientens känslighet för neuromuskulärt blockerande medel.

Det saknas information beträffande användning av Nimbex till barn under 1 månads ålder eftersom det inte studerats på denna patientgrupp.

Nimbex har inte studerats hos patienter som tidigare drabbats av malign hypertermi. Studier på hypertermikänsliga grisar har visat att cisatrakurium ej utlöser detta syndrom.

Inga studier har utförts med Nimbex under kirurgi vid inducerad hypotermi (25-28 °C). I likhet med övriga neuromuskulärt blockerande medel kan den erforderliga infusionshastigheten för upprätthållande av adekvat relaxation under dessa förhållanden förväntas vara väsentligt reducerad.

Cisatrakurium har ej studerats hos brännskadade patienter; i likhet med andra icke-depolariserande muskelrelaxantia bör emellertid eventuellt behov av högre doser och kortare verkningstid beaktas om Nimbex ges till sådana patienter.

Nimbex injektionsvätska är hypoton och får ej ges via samma infartsväg som blodtransfusion.

Intensivvårdspatienter

Vid administrering av höga doser till laboratoriedjur har laudanosin, en metabolit till cisatrakurium och atracurium, satts i samband med övergående hypotension och hos några djurslag med cerebrala excitatoriska effekter. Hos de känsligaste djurarterna uppträdde dessa effekter vid plasmakoncentrationer av laudanosin som motsvarar de koncentrationer som uppmätts hos vissa intensivvårdspatienter efter långvarig infusion av atracurium.

Eftersom cisatrakurium kräver lägre infusionshastighet, är plasmakoncentrationen av laudanosin ca 1/3 av den koncentration som uppnås efter infusion med atracurium.

Enstaka rapporter föreligger om kramper hos intensivvårdspatienter som fått atracurium och andra medel. Dessa patienter har vanligen haft ett eller flera sjukdomstillstånd som varit predisponerande för kramper (t ex skalltrauma, hypoxisk encefalopati, hjärnödem, virusencefalit eller uremi). Något kausalsamband med laudanosin har inte kunnat fastställas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Många läkemedel har visat sig inverka på graden av och/eller durationen av icke-depolariserande muskelrelaxantias effekt, enligt följande:

Ökad effekt ses med anestetika såsom enfluran, isofluran, halotan (se avsnitt 4.2) och ketamin; andra icke-depolariserande muskelrelaxantia eller andra läkemedel såsom antibiotika (t ex aminoglykosider, polymyxiner, spektinomycin, tetracykliner, linkomycin och klindamycin) antiarytmika (inkl propranolol, kalciumantagonister, lidokain, prokainamid och kinidin), diuretika (t ex furosemid och möjligen även tiazider, mannitol och acetazolamid), magnesium- och litiumsalter samt ganglieblockerande medel (trimetafan, hexametonium).

Minskad effekt ses vid tidigare kronisk administrering av fenytoin eller karbamazepin.

Föregående administrering av suxameton påverkar inte durationen av neuromuskulär blockad av Nimbex givet som bolusinjektion; ej heller erfordras någon justering av infusionshastigheten för Nimbex givet som infusion.

Administrering av suxameton för att förlänga effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia kan ge upphov till en långvarig komplex blockad som kan vara svår att reversera med kolinesterashämmare.

I sällsynta fall kan vissa läkemedel förvärra eller utlösa latent myastenia gravis eller direkt utlösa ett myasteniskt syndrom; resultatet av detta är ökad känslighet för icke-depolariserande muskelrelaxantia. Sådana läkemedel innefattar olika antibiotika, beta-blockerare (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, kinidin), antireumatika (klorokin, d-penicillamin), trimetafan, klorpromazin, steroider, fenytoin och litium.

Behandling med kolinesterashämmare, vanligt vid Alzheimers sjukdom t ex donepezil, kan förkorta durationen och minska omfattningen av den neuromuskulära blockaden av cisatrakurium.

4.6 Graviditet och amning

Tillförlitliga data från behandling av gravida kvinnor saknas Djurstudier är otillräckliga avseende effekter på graviditet beträffande embryonal- och fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Nimbex skall ej användas under graviditet.

Det är okänt huruvida cisatrakurium eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant för Nimbex. Nimbex används alltid i kombination med ett generellt anestetikum varför sedvanliga försiktighetsmått efter allmän anestesi gäller.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning: *mycket vanliga* (>1/10), *vanliga* (>1/100, <1/10), *mindre vanliga* (>1/1000, <1/100), *sällsynta* (>1/10000, <1/1000) och *mycket sällsynta* (<1/10000)

Poolade data från kliniska prövningar har använts för att bestämma frekvensen mycket vanliga till mindre vanliga biverkningar.

Data från kliniska prövningar

Hjärtat

Vanliga

Bradykardi

Blodkärl

Vanliga

Hypotension

Mindre vanliga

Kutan flush

Andningsvägar, bröstorg
och mediastinum
Mindre vanliga Bronkospasm

Hud och subkutan vävnad
Mindre vanliga Hudutslag

Data efter marknads godkännande

Immunsystemet
Mycket sällsynta Anafylaktisk reaktion

Anafylaktiska reaktioner av varierande svårighetsgrad har observerats efter tillförsel av läkemedel för neuromuskulär blockad. Allvarliga anafylaktiska reaktioner har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått Nimbex i kombination med en eller flera anestetika.

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Mycket sällsynta Myopati, muskelsvaghet

Det finns några rapporter om muskelsvaghet och/eller myopati efter långvarig användning av muskelrelaxans hos svårt sjuka intensivvårdspatienter. De flesta patienter fick samtidig behandling med kortikosteroider. Dessa tillstånd är ovanliga vid behandling med Nimbex och något kausalsamband har ej kunnat fastställas.

4.9 Överdoser

Symtom:

Långvarig muskelavslappning med dess konsekvenser kan förväntas bli huvudsakligt symtom på överdosering av Nimbex.

Behandling /handläggning:

Det är av största vikt att upprätthålla lungventilation och arteriell syrsättning till dess att adekvat spontanandning återkommer. Fullständig sederung erfordras då medvetandet ej nedsätts av Nimbex. Återhämtning kan påskyndas genom administrering av kolinesterashämmare så snart tecken på spontan återhämtning blir synliga.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Cisatrakurium är en neuromuskulärt blockerande substans, ATC-kod: M03AC11. Cisatrakurium (ett bensylisokinolinderivat) är ett medellångverkande icke-depolariserande skelettmuskelrelaxans.

Kliniska studier har visat att Nimbex ej ger upphov till dosberoende histaminfrisättning i doser upp till 8 x ED₉₅.

Verkningsmekanism

Cisatrakurium binder till kolinerga receptorer på den motoriska ändplattan, vilket antagoniserar effekten av acetylkolin och som resulterar i en kompetitiv blockad av neuromuskulär impulsöverföring. Denna effekt kan snabbt reverseras av kolinesterashämmande medel såsom synstigmin eller edrofonium.

ED₉₅ (= den dos som erfordras för att uppnå 95 % hämning av muskelryckning i adductor pollicis vid stimulering av ulnarnerven) för cisatrakurium uppskattas vara 0,05 mg/kg kroppsvikt under opioidanestesi (tiopental/fentanyl/midazolam).

ED₉₅ för cisatrakurium hos barn under halotananestesi är 0,04 mg/kg.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nedbrytningen av cisatrakurium i kroppen sker vid fysiologisk temperatur och pH genom Hofmann-elimination (en kemisk process) varvid laudanosin och den monokvartära akrylatmetaboliten bildas. Den senare hydrolyseras genom inverkan av ospecifika plasmaesteraser till en monokvartär alkoholmetabolit. Eliminationen av cisatrakurium är i huvudsak oberoende av organfunktion men lever och njurar är primära eliminationsvägar för metaboliterna. Dessa metaboliter saknar neuromuskulärt blockerande aktivitet.

Farmakokinetik hos vuxna

Non-compartmentkinetiken för cisatrakurium är oberoende av dosen inom det intervall som studerats (0,1-0,2 mg/kg, dvs 2-4 gånger ED₉₅). Populationskinetiska modeller bekräftar detta och medger extrapolering av intervallet till 0,4 mg/kg (8 gånger ED₉₅). Farmakokinetiska parametrar efter doser om 0,1-0,2 mg/kg givna till i övrigt friska kirurgipatienter sammanfattas i nedanstående tabell.

Parameter	Medelvärdesintervall
Clearance	4,7 - 5,7 ml/min/kg
Distributionsvolym vid steady state	121 - 161 ml/kg
Halveringstid	22 - 29 min

Farmakokinetik hos äldre patienter

Det föreligger inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för cisatrakurium mellan äldre och yngre vuxna patienter. Även återhämningsprofilen är densamma för de båda ålderskategorierna.

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det föreligger inga kliniskt betydelsefulla skillnader i kinetiken för cisatrakurium mellan patienter med terminal njur- eller leversvikt och i övrigt friska vuxna patienter. Även återhämningsprofilen är oförändrad mellan dessa patientkategorier.

Farmakokinetik vid infusion

Kinetiken vid infusion av Nimbex är likartad den efter bolusinjektion. Återhämningsprofilen efter infusion av Nimbex är oberoende av infusionens duration och är likartad den efter bolusinjektion.

Farmakokinetik hos intensivvårdspatienter

Kinetiken för cisatrakurium hos intensivvårdspatienter som erhåller infusion av Nimbex under lång tid är likartad den hos i övrigt friska kirurgipatienter, vilka får infusion eller

bolusinjektion. Återhämtningsprofilen efter infusion till intensivvårdspatienter är oberoende av infusionens duration.

Koncentrationen av metaboliter är högre hos intensivvårdspatienter med onormal njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4). Dessa metaboliter bidrar inte till neuromuskulär blockad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Meningsfulla akutstudier med cisatrakurium har ej varit möjliga att genomföra. Beträffande toxicitetssymtom, se avsnitt 4.9 Överdoserings.

Subakut toxicitet

Studier med upprepad administrering till hund och apa under tre veckor påvisade inga substansrelaterade toxiska fynd.

Mutagenicitet

Cisatrakurium var inte mutagent i ett mikrobiellt *in vitro* test i koncentrationer upp till 5000 mikrogram/platta.

I en cytogenetisk *in vivo* studie på råtta sågs inga väsentliga kromosomabnormaliteter vid subkutana doser upp till 4 mg/kg.

Cisatrakurium var mutagent i ett muslymfomcellsystem *in vitro* vid koncentrationer om 40 mikrogram/ml och däröver.

Ett enda positivt utslag i mutagentestningen av ett läkemedel för användning i enstaka doser eller under kort tid, är av osäker klinisk betydelse.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har ej utförts.

Reproduktionstoxikologi

Fertilitetsstudier har ej utförts. Reproduktionsstudier på råtta har inte visat på någon negativ effekt av cisatrakurium på fosterutveckling.

Lokal tolerans

Resultaten från en intraarteriell studie på kanin visade att Nimbex injektionsvätska tolereras väl och inga läkemedelsrelaterade förändringar sågs.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensensulfonsyralösning, 32% w/v, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Nedbrytning av cisatrakuriumbesylat har konstaterats ske snabbare i Ringer-laktat med Glukos 5% samt i Ringer-laktat än i de infusionslösningar som uppräknas i avsnitt 6.6.

Därför rekommenderas att Ringer-laktat med Glukos 5% och Ringer-laktat *inte* används för beredning av infusioner av Nimbex.

Eftersom Nimbex endast är stabilt i sura lösningar bör medlet ej blandas i samma spruta eller administreras samtidigt genom samma kanyl med alkaliska lösningar, t ex tiopentalnatrium. Nimbex är ej kompatibel med ketorolac-trometamol eller propofol injektionsvätska.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet före spädning: 2 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för åtminstone 24 timmar vid förvaring vid 5°C och 25°C (se avsnitt 6.6).

Ur mikrobiologisk synpunkt skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2-8°C, såvida inte beredning/spädning etc. har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp 2-8°C. Får ej frysas. Förvaras i ytterkartongen (ljuskänsligt).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Nimbex 2 mg/ml, injektionsvätska

Kartonger med:

5 glasampuller á 2,5 ml

5 glasampuller á 5 ml

5 glasampuller á 10 ml

2 glasampuller á 25 ml

Brytampuller; neutralglas typ 1.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering, samt destruktion

Ampullerna är avsedda för engångsbruk. Använd endast klar och nästan färglös till svagt gul/gulgrön lösning. Ampullen skall okulärbesiktigas före användning och om utseendet har förändrats eller ampullen är skadad skall den kasseras.

Följ instruktionen för att bryta OPC (one point cut) ampullen.

- Fatta tag med ena handen om nedre delen av ampullen.
- Placera andra handen på ampullens översta del med tummen över den färgade punkten. Pressa ampullens överdel från dig.

Utspätt Nimbex är kemiskt och fysikaliskt stabilt under minst 24 timmar vid 5°C och 25°C i koncentrationer mellan 0,1 och 2 mg/ml i följande infusionslösningar förpackade i antingen PVC- eller polypropylenbehållare:

Natriumklorid 0,9% (vikt /volymprocent) för intravenös infusion.

Glukos 5% (vikt /volymprocent) för intravenös infusion.

Natriumklorid 0,18% med Glukos 4% (vikt /volymprocent) för intravenös infusion.

Natriumklorid 0,45% med Glukos 2,5% (vikt /volymprocent) för intravenös infusion.

Eftersom Nimbex ej innehåller konserveringsmedel bör spädning ske omedelbart före bruk, alternativt, om så ej kan ske, kan lösningen förvaras enligt föreskrift under avsnitt 6.3.

Nimbex har konstaterats vara kompatibelt med följande i kirurgiska sammanhang vanliga läkemedel, när de ges i blandning under simulerad administrering som kontinuerlig intravenös infusion via portkanyl: alfentanilhydroklorid, droperidol, fentanylcitrat, midazolamhydroklorid och sufentanilcitrat. När andra läkemedel ges via samma infartskanyl eller venkateter som Nimbex rekommenderas att spola kanylen/katetern med lämplig infusionslösning, t ex natriumklorid 0,9%, mellan respektive medel.

I likhet med andra läkemedel som administreras intravenöst och när en liten ven väljes för injektionen, bör Nimbex sköljas in med hjälp av lämplig infusionslösning, t ex natriumklorid 0,9%.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 SOLNA
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12822

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-12-22 / 2005-08-06

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2010-02-19