

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nimbex 2 mg/ml soluzione iniettabile /per infusione .

Nimbex 5 mg/ml soluzione iniettabile /per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cisatracurio 2 mg pari a cisatracurio besilato 2,68 mg per 1 ml

Una fiala da 2,5 ml contiene 5 mg di cisatracurio

Una fiala da 5 ml contiene 10 mg di cisatracurio

Una fiala da 10 ml contiene 20 mg di cisatracurio

Una fiala da 25 ml contiene 50 mg di cisatracurio

Cisatracurio 5 mg pari a cisatracurio besilato 6,70 mg per 1 ml

Un flacone da 30 ml contiene 150 mg di cisatracurio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

La soluzione va da incolore a giallo pallido/giallo-verdastro. Praticamente priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Nimbex è un bloccante neuromuscolare non depolarizzante a durata d'azione intermedia per uso endovenoso.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nimbex è indicato per l'uso nelle procedure chirurgiche e di altro tipo negli adulti e nei bambini dall'età di un mese. Nimbex inoltre è indicato per l'utilizzo negli adulti che richiedano terapia intensiva. Nimbex può essere usato in associazione all'anestesia generale o alla sedazione nell'Unità di Terapia Intensiva (UTI), per rilasciare la muscolatura scheletrica e facilitare l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nimbex deve essere somministrato solo con la supervisione di anestesisti o di clinici che hanno familiarità con l'uso e l'attività degli agenti bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili apparecchiature per l'intubazione tracheale, per il mantenimento della ventilazione dei polmoni e per l'adeguata ossigenazione arteriosa.

Nimbex non deve essere mescolato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con un'emulsione iniettabile di propofol o con soluzioni alcaline come il tiopentone sodico (vedere paragrafo 6.2).

Nimbex non contiene conservanti antimicrobici ed è destinato all'uso in un singolo paziente.

Monitoraggio

In comune con gli altri bloccanti neuromuscolari, si raccomanda il monitoraggio della funzione neuromuscolare durante l'uso di Nimbex, al fine di valutare in ciascun paziente la dose necessaria per un blocco neuromuscolare adeguato.

Sommistrazione per iniezione (bolo e.v.)

Dosaggio negli adulti

Intubazione tracheale

La dose raccomandata di Nimbex per l'intubazione tracheale negli adulti è di 0,15 mg/kg di peso corporeo. Questa dose determina condizioni buone/eccellenti per l'intubazione tracheale 120 secondi dopo somministrazione di Nimbex a seguito dell'induzione dell'anestesia con propofol.

Dosi più alte accorciano i tempi di induzione del blocco neuromuscolare.

La tabella 1 riassume i dati medi di farmacodinamica seguenti alla somministrazione di Nimbex, alle dosi di 0,1-0,4 mg/kg di peso corporeo in pazienti adulti sani durante l'anestesia oppioide (tiopentone/fentanil/midazolam) o con propofol.

Tabella 1: dati medi di farmacodinamica a seguito di un intervallo di dosi di cisatracurio

Dose iniziale di Nimbex mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (minuti) per la riduzione del 90% di T1*	Tempo (minuti) alla massima riduzione del T1*	Tempo (minuti) per il recupero spontaneo del 25% di T1*
0,1	oppioide	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	oppioide	2,4	2,9	65
0,4	oppioide	1,5	1,9	91

* Risposta come singola contrazione (single twitch) o primo componente della serie di quattro (train of four) del muscolo adduttore del pollice dopo stimolazione elettrica sopramassimale del nervo ulnare.

L'anestesia con enflurano o isoflurano può prolungare il tempo di efficacia clinica di una dose iniziale di Nimbex fino al 15%.

Mantenimento

Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con dosi di mantenimento di Nimbex. Una dose di 0,03 mg/kg di peso corporeo, somministrata durante anestesia con oppioide o propofol, generalmente protrae il blocco neuromuscolare clinicamente efficace di circa 20 minuti.

Consecutive dosi supplementari non determinano un progressivo prolungamento dell'effetto.

Recupero spontaneo

Una volta iniziato, il recupero spontaneo e la sua velocità sono indipendenti dalla dose di Nimbex somministrata. Durante l'anestesia oppioide o con propofol i tempi mediani per il recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 13 e 30 minuti.

Antagonismo farmacologico

Il blocco neuromuscolare prodotto con Nimbex può essere facilmente antagonizzato con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi del recupero dal 25 al 75% ed il pieno recupero clinico (rapporto T4/T1 \geq 0,7) sono rispettivamente di circa 4 e 9 minuti dopo la somministrazione di agenti antagonisti intorno al 10% del recupero di T1.

Dosaggio nei pazienti pediatrici

Intubazione tracheale (per i pazienti pediatrici da 1 mese a 12 anni): come per gli adulti, la dose di Nimbex raccomandata nell'intubazione è di 0,15 mg/kg di peso corporeo, somministrata rapidamente in 5-10 secondi. Questa dose produce condizioni per l'intubazione tracheale da buone ad eccellenti nei 120

secondi successivi all'iniezione di Nimbex.

contengono I dati di farmacodinamica relativi a questa dose sono indicati nelle tabelle 2, 3 e 4.

Nimbex non è stato valutato per l'intubazione nella Classe III-IV ASA dei pazienti pediatrici. Esistono dati limitati circa l'utilizzo di Nimbex in pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età sottoposti ad interventi chirurgici di una certa importanza o di lunga durata.

Nei pazienti pediatrici da 1 mese a 12 anni di età, Nimbex ha una più breve durata clinica efficace ed un più rapido profilo di recupero spontaneo rispetto a quello osservato negli adulti sottoposti alle stesse condizioni anestetiche. Sono state osservate piccole differenze nel profilo farmacodinamico tra le fasce di età da 1 a 11 mesi e da 1 a 12 anni che vengono riassunte nelle tabelle 2 e 3.

Tabella 2: Pazienti pediatrici di età compresa da 1 a 11 mesi

Dose iniziale di Nimbex mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (minuti) per la riduzione del 90% di T1	Tempo (minuti) alla massima riduzione del T1	Tempo (minuti) per il recupero spontaneo del 25% di T1
0,15	alotano	1,4	2,0	52
0,15	oppioidi	1,4	1,9	47

Tabella 3: Pazienti pediatrici di età compresa da 1 a 12 anni

Dose iniziale di Nimbex mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (minuti) per la riduzione del 90% di T1	Tempo (minuti) alla massima riduzione del T1	Tempo (minuti) per il recupero spontaneo del 25% di T1
0,15	alotano	2,3	3,0	43
0,15	oppioidi	2,6	3,6	38

Quando non è richiesto l'impiego di Nimbex per l'intubazione: può essere usata una dose inferiore a 0,15 mg/Kg. Nella tabella 4 vengono riportati i dati di farmacodinamica per dosi di 0,08 e 0,1 mg/Kg per pazienti pediatrici di età da 2 a 12 anni:

Tabella 4: Pazienti pediatrici di età compresa da 2 a 12 anni

Dose iniziale di Nimbex mg/kg (peso corporeo)	Tipo di anestesia	Tempo (minuti) per la riduzione del 90% di T1	Tempo (minuti) alla massima riduzione del T1	Tempo (minuti) per il recupero spontaneo del 25% di T1
0,08	alotano	1,7	2,5	31
0,1	oppioidi	1,7	2,8	28

La somministrazione di Nimbex dopo quella di suxametonio non è stata valutata nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.5).

L'alotano potrebbe prolungare la durata clinicamente efficace di una dose di Nimbex fino al 20%. Non sono disponibili informazioni sull'uso di Nimbex in bambini durante anestesia con altri anestetici fluorocarburi alogenati, ma ci si può attendere che tali agenti prolunghino la durata di efficacia clinica di una dose di Nimbex.

Mantenimento (pazienti pediatrici da 2 a 12 anni): Il blocco neuromuscolare può essere prolungato con

dosi di mantenimento di Nimbex. Nei pazienti pediatrici da 2 a 12 anni, una dose di 0,02 mg/kg di peso corporeo, somministrata durante anestesia con alotano, generalmente protrae il blocco neuromuscolare clinicamente efficace di circa 9 minuti. Dosi supplementari consecutive di Nimbex non determinano un progressivo prolungamento dell'effetto.

Non esistono dati sufficienti per raccomandare una dose di mantenimento nei pazienti pediatrici al di sotto dei 2 anni di età. Tuttavia, dati molto limitati da studi clinici in pazienti pediatrici di età inferiore ai 2 anni, suggeriscono che una dose di mantenimento di 0,03 mg/kg può prolungare l'efficacia clinica del blocco neuromuscolare per un periodo fino a 25 minuti durante l'anestesia con oppioidi.

Recupero spontaneo

Una volta iniziato il recupero del blocco neuromuscolare, la velocità di recupero è indipendente dalla dose di Nimbex somministrata. Durante l'anestesia con oppioidi o alotano, i tempi mediani per il recupero dal 25 al 75% e dal 5 al 95% sono rispettivamente di circa 11 e 28 minuti.

Antagonismo farmacologico

Il blocco neuromuscolare prodotto con Nimbex può essere rapidamente antagonizzato con dosi standard di agenti anticolinesterasici. I tempi medi di recupero dal 25 al 75% ed il pieno recupero clinico (rapporto T4/T1 \geq 0,7) sono rispettivamente di circa 2 e 5 minuti dopo la somministrazione di agenti antagonisti intorno al 13% del recupero di T1.

Somministrazione in infusione

Dosaggio negli adulti e nei bambini da 2 a 12 anni

Il mantenimento del blocco neuromuscolare può essere ottenuto con l'infusione di Nimbex. Una velocità di infusione di 3 μ g/kg di peso corporeo/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata per riportare la riduzione del T1 tra l'89 e il 99% dopo i segni di recupero spontaneo. Dopo un periodo iniziale di stabilizzazione del blocco neuromuscolare, un'infusione di 1-2 μ g/kg di peso corporeo/min (0,06-0,12 mg/kg/ora) dovrebbe essere idonea a mantenere il blocco in questa fascia nella maggior parte dei pazienti.

Una riduzione della velocità d'infusione fino al 40% può essere necessaria quando Nimbex è somministrato durante anestesia con isoflurano o enflurano (vedere paragrafo 4.5).

La velocità di infusione deve essere regolata in base alla concentrazione di Nimbex nella soluzione infusionale, al grado desiderato di blocco neuromuscolare ed al peso del paziente. La tabella 5 fornisce delle linee guida per la somministrazione di Nimbex (non diluito).

Tabella 5: Velocità di infusione di Nimbex 2 - Soluzione iniettabile 2 mg/ml

Peso del paziente (kg)	Dose (μ g/kg/min)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/ora
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/ora
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/ora

L'infusione continua di Nimbex a velocità costante non è stata associata con l'incremento progressivo o la riduzione dell'effetto bloccante neuromuscolare.

Il recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare, dopo la sospensione dell'infusione di Nimbex, procede in maniera paragonabile al recupero dopo la somministrazione di una dose singola.

Dosaggio nei neonati al di sotto di un mese di età

L'uso di Nimbex nei neonati non è raccomandato in quanto non è stato studiato in tale popolazione di pazienti.

Dosaggio negli anziani

Nei pazienti anziani non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti Nimbex ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti giovani adulti ma, come con altri bloccanti neuromuscolari, può presentare una induzione leggermente più lenta.

Dosaggio in pazienti con ridotta funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti Nimbex ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità renale normale ma può presentare una induzione leggermente più lenta.

Dosaggio in pazienti con ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica grave non sono necessarie variazioni di dose. In questi pazienti Nimbex ha un profilo farmacodinamico simile a quello osservato nei pazienti con funzionalità epatica normale ma può presentare una induzione leggermente più rapida.

Dosaggio in pazienti con malattie cardiovascolari

Quando somministrato come iniezione rapida in bolo (da 5 a 10 secondi) in pazienti adulti con gravi malattie cardiovascolari (Classi I-III New York Heart Association) sottoposti a "bypass" coronarico, Nimbex, nei dosaggi studiati [fino a 0,4 mg/kg (8xED95) inclusi], non è stato associato ad effetti cardiovascolari significativi dal punto di vista clinico. Tuttavia, esistono dati limitati per dosi superiori a 0,3 mg/kg in tale popolazione di pazienti.

Nimbex non è stato valutato nei bambini sottoposti ad interventi di cardiocirurgia.

Dosaggio nei pazienti ricoverati nelle Unità di Terapia intensiva (UTI)

Nimbex è stato somministrato in bolo e/o in infusione a pazienti adulti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva.

Una velocità iniziale di infusione di Nimbex di 3 µg/kg di peso corporeo/min (0,18 mg/kg/ora) è raccomandata nei pazienti adulti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva. Si può presentare un'ampia variabilità tra pazienti nei dosaggi richiesti e questi possono aumentare o diminuire con il tempo. Negli studi clinici la velocità media di infusione è stata di 3 µg/kg/min (range da 0,5 a 10,2 µg/kg di peso corporeo/min ovvero da 0,03 a 0,6 mg/kg/ora). La tabella 6 fornisce le linee guida per l'infusione di Nimbex 5 mg/ml per via iniettiva.

Il tempo mediano per il pieno spontaneo recupero dopo infusione prolungata (fino a 6 giorni) di Nimbex nei pazienti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva è stato di 50 minuti.

Velocità di infusione di Nimbex 5 - Soluzione iniettabile 5 mg/ml

Peso del paziente (kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocità di infusione
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/ora
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/ora

Il profilo del recupero dopo infusione di Nimbex nei pazienti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva è

indipendente dalla durata dell'infusione.

4.3. Controindicazioni

Nimbex è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al cisatracurio, all'atracurio o all'acido benzensolfonico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni specifiche sul prodotto

Il cisatracurio paralizza i muscoli respiratori così come gli altri muscoli scheletrici, ma non ha nessuno effetto sulla coscienza o sulla soglia del dolore. Nimbex, pertanto, deve essere somministrato soltanto da, o sotto la supervisione di anestesisti o altri medici che abbiano familiarità con l'uso e l'azione dei bloccanti neuromuscolari. Devono essere disponibili una strumentazione adeguata per l'intubazione endotracheale, la ventilazione polmonare ed idonea ossigenazione arteriosa.

Si deve usare cautela quando si somministra Nimbex a pazienti che hanno presentato ipersensibilità ad altri bloccanti neuromuscolari poiché è stato riportato un elevato tasso di sensibilità crociata (maggiore del 50%) tra bloccanti neuromuscolari (vedere paragrafo 4.3).

Il cisatracurio non ha significative proprietà di blocco gangliare e vagale. Pertanto Nimbex non ha effetti significativi sulla frequenza cardiaca e non contrasta la bradicardia prodotta da molti agenti anestetici o da stimolazione vagale durante l'intervento chirurgico.

Pazienti con miastenia grave ed altre malattie neuromuscolari presentano un aumento della sensibilità ai bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti. Una dose iniziale non superiore a 0,02 mg/kg di Nimbex è raccomandata in questi pazienti.

Gravi alterazioni dell'equilibrio acido-base e/o idro-elettrolitico possono aumentare o ridurre la sensibilità dei pazienti ai bloccanti neuromuscolari.

Non ci sono informazioni sull'utilizzo di Nimbex in neonati di età inferiore ad un mese poiché esso non è stato studiato in questa popolazione di pazienti.

Il cisatracurio non è stato studiato in pazienti con storia di ipertermia maligna. Studi nel maiale predisposto all'ipertermia maligna indicano che il cisatracurio non provoca tale sindrome.

Non sono stati effettuati studi con il cisatracurio in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici con ipotermia indotta (da 25° a 28°C). Come con altri bloccanti neuromuscolari la velocità di infusione richiesta per mantenere un adeguato miorilassamento in queste condizioni potrebbe essere significativamente ridotta.

Il cisatracurio non è stato studiato in pazienti con ustioni; comunque, come con altri bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, la possibilità di un incremento delle dosi richieste e di una riduzione della durata di azione deve essere considerata quando il cisatracurio è somministrato a questi pazienti.

Nimbex è una soluzione ipotonica e non deve essere usato nello stesso set infusionale di una trasfusione ematica.

Pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI):

Quando somministrata a dosi elevate in animali da laboratorio, la laudanosina, un metabolita del cisatracurio e dell'atracurio, è stata associata con ipotensione transitoria, e in alcune specie, con effetti eccitatori cerebrali. Nelle specie animali più sensibili, tali effetti si verificavano a concentrazioni plasmatiche di laudanosina simili a quelle che sono state osservate in alcuni pazienti ricoverati in UTI a

seguito di infusione prolungata di atracurio.

In accordo con le previste dosi infusionali ridotte di cisatracurio, le concentrazioni di laudanosina nel plasma sono approssimativamente pari ad un terzo di quelle presenti dopo infusione di atracurio.

Si sono manifestati rari casi di crisi convulsive in pazienti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva a seguito di somministrazione di atracurio ed altri agenti.

Tali pazienti presentavano di solito una o più condizioni patologiche predisponenti a crisi convulsive (per esempio trauma cranico, encefalopatia ipossica, edema cerebrale, encefalite virale, uremia). Una relazione causale con la laudanosina non è stata stabilita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Molti farmaci, inclusi i seguenti, hanno dimostrato di influenzare l'entità e/o la durata dell'effetto dei bloccanti neuromuscolari non-depolarizzanti:

Effetto aumentato:

anestetici come l'enflurano, l'isoflurano e l'alotano (vedere paragrafo 4.2), la ketamina e altri bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti o altri farmaci come gli antibiotici (inclusi gli aminoglicosidi, le polimixine, la spectinomina, le tetracicline, la lincomicina e la clindamicina), farmaci antiaritmici (inclusi il propranololo, i calcio-antagonisti, la lidocaina, la procainamide, la chinidina), diuretici (inclusi furosemide e forse tiazidi, mannitolo e acetazolamide), sali di magnesio e di litio, bloccanti gangliari (trimetafano, esametonio).

Raramente certi farmaci possono aggravare o rendere manifesta una miastenia grave latente o indurre una sindrome miastenica; un aumento della sensibilità ai bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può essere conseguente a tale sviluppo. Tali farmaci comprendono diversi antibiotici, beta-bloccanti (propranololo, oxprenololo), farmaci antiaritmici (procainamide, chinidina), farmaci antireumatici (cloroquina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

La somministrazione di suxametonio per prolungare gli effetti dei bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti può determinare un blocco complesso e prolungato che può essere difficile da antagonizzare con gli anticolinesterasici.

Riduzione dell'effetto:

Un effetto ridotto è stato osservato nei pazienti in terapia cronica con fenitoina o carbamazepina.

Il trattamento con farmaci anticolinesterasici, comunemente utilizzati nel trattamento della malattia di Alzheimer, come ad esempio il donepezil, può accorciare la durata e ridurre l'entità del blocco neuromuscolare con cisatracurio.

Nessun effetto:

La somministrazione precedente di suxametonio non ha effetti sulla durata del blocco neuromuscolare conseguente a dosi in bolo di Nimbex o sulla velocità di infusione necessaria.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Nimbex in gravidanza. Gli studi su animali sono insufficienti per evidenziare gli effetti sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionale/fetale, e/o sul parto e/o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Nimbex non deve essere somministrato a donne in gravidanza.

Allattamento

Non ci sono informazioni riguardanti l'escrezione del cisatracurio o dei suoi metaboliti nel latte materno umano.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Questa precauzione non è rilevante per l'uso di Nimbex. Nimbex viene sempre utilizzato in combinazione con un anestetico generale e quindi ci si deve attenere alle usuali precauzioni relative allo svolgimento di attività dopo anestesia generale.

4.8. Effetti indesiderati

Allo scopo di determinare la frequenza da molto comune a non comune degli eventi avversi, sono stati utilizzati dati provenienti da risultati di sintesi degli studi clinici.

La seguente convenzione è stata usata per la classificazione degli eventi avversi in termini di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$).

Data from pooled internal clinical trials were used to determine the frequency of very common to uncommon adverse reactions.

<i>Dati provenienti da studi clinici</i>	
<u>Patologie cardiache</u>	
Comune	Bradycardia
<u>Patologie vascolari</u>	
Comune	Ipotensione
Non comune	Arrossamenti cutanei
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	
Non comune	Broncospasmo
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	
Non comune	Rash
<i>Dati post-marketing</i>	
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	
Molto raro	Reazione anafilattica
Sono state osservate reazioni anafilattiche di diverso livello di gravità dopo la somministrazione di agenti bloccanti neuromuscolari. Molto raramente, si sono riscontrate reazioni anafilattiche gravi in pazienti a cui è stato somministrato Nimbex contemporaneamente a uno o più agenti anestetici.	
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	
Molto raro	Miopatia, debolezza muscolare

Sono stati riportati alcuni casi di debolezza muscolare e/o miopatia in seguito all'uso prolungato di miorilassanti in pazienti gravi ricoverati in UTI. La maggior parte dei pazienti venivano contemporaneamente trattati con corticosteroidi. Questi eventi sono stati riportati raramente in associazione con Nimbex e non è stato stabilito un nesso causale.	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Il principale effetto del sovradosaggio con Nimbex è rappresentato da una paralisi muscolare prolungata con le relative conseguenze.

Trattamento

In questi casi è essenziale mantenere la ventilazione polmonare e l'ossigenazione arteriosa fino a quando non si sia ristabilita una respirazione spontanea adeguata. Può essere necessaria una sedazione completa, poiché Nimbex non altera lo stato di coscienza. Il recupero può essere accelerato dalla somministrazione di agenti anticolinesterasici somministrati

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Il cisatracurio è un bloccante neuromuscolare, codice ATC: M03A C11

Meccanismo d'azione

Il cisatracurio è un rilassante muscoloscheletrico, benzilisochinolinico non depolarizzante a durata d'azione intermedia.

Effetti farmacodinamici

Studi clinici nell'uomo hanno indicato che Nimbex non è associato a rilascio di istamina dose-dipendente anche fino a dosi pari a 8 x ED₉₅.

Il cisatracurio si lega ai recettori colinergici della giunzione neuromuscolare antagonizzando con meccanismo competitivo l'azione dell'acetilcolina e causando blocco neuromuscolare. Questa azione è facilmente antagonizzata dagli agenti anticolinesterasici come la neostigmina o l'edrofonio.

La ED₉₅ (la dose necessaria per produrre una riduzione del 95% nella risposta di contrazione dell'adduttore del pollice alla stimolazione del nervo ulnare) del cisatracurio è stimata 0,05 mg per kg di peso corporeo durante anestesia oppioide (tiopentone/fentanil/midazolam).

La ED₉₅ del cisatracurio nei bambini durante anestesia con alotano è 0,04 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Biotrasformazione/Eliminazione

Il cisatracurio viene degradato in laudanosina e nel metabolita monoquaternario acrilato attraverso un

meccanismo spontaneo di decomposizione non-enzimatica definito "eliminazione Hofmann" che avviene a pH e temperatura fisiologici. Il metabolita monoquaternario è a sua volta idrolizzato da esterasi aspecifiche plasmatiche e forma l'alcool monoquaternario. L'eliminazione del cisatracurio è prevalentemente organo indipendente, ma fegato e reni sono i principali siti per la clearance dei suoi metaboliti.

Questi metaboliti non possiedono attività bloccante a livello neuromuscolare.

Farmacocinetica nei pazienti adulti

La farmacocinetica non compartimentale del cisatracurio è indipendente dalla dose entro il range studiato (da 0,1 a 0,2 mg/kg ovvero da 2 a 4 volte l'ED₉₅)

Modelli di farmacocinetica confermano e allargano questo limite fino a 0,4 mg/kg (8 volte l'ED₉₅). I parametri farmacocinetici dopo dosi di 0,1 e 0,2 mg/kg di Nimbex somministrato a pazienti chirurgici adulti sani sono riassunti nella tabella seguente:

Parametro	Valori medi (range)
Clearance	4,7-5,7 ml/min/kg
Volume di distribuzione allo steady state	121-161 ml/kg
Emivita di eliminazione	22-29 min

Farmacocinetica in pazienti anziani

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica del cisatracurio tra pazienti anziani e giovani adulti. Anche il profilo del recupero è invariato.

Farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica/renale

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica del cisatracurio tra pazienti con insufficienza grave epatica o renale e giovani adulti sani. Anche il profilo del recupero è invariato.

Farmacocinetica durante l'infusione

La farmacocinetica del cisatracurio dopo infusione di Nimbex è simile a quella seguente dopo la somministrazione in bolo singolo. Il profilo del recupero dopo l'infusione di Nimbex è indipendente dalla durata dell'infusione ed è simile a quello seguente la somministrazione in bolo singolo.

Farmacocinetica in pazienti ricoverati in UTI

La farmacocinetica del Nimbex in pazienti ricoverati in UTI dopo infusione prolungata è simile a quella seguente alla somministrazione in bolo singolo o infusione in pazienti chirurgici adulti sani. Il profilo del recupero dopo l'infusione di Nimbex in pazienti ricoverati in UTI è indipendente dalla durata dell'infusione.

Le concentrazioni dei metaboliti sono più elevate in pazienti ricoverati in UTI con funzionalità renale e/o epatica alterata (vedere paragrafo 4.4). Questi metaboliti non contribuiscono al determinarsi del blocco neuromuscolare.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Non si sono potuti condurre studi significativi di tossicità acuta con cisatracurio. Per i sintomi sulla tossicità vedere paragrafo 4.9.

Tossicità subacuta

Studi per somministrazione ripetuta per tre settimane nel cane e nella scimmia non hanno mostrato segni di tossicità specifica del composto.

Mutagenicità

Il cisatracurio non è risultato mutageno in un test *in vitro* di mutagenesi microbica a concentrazioni fino a 5000 µg/per piastra.

In un test di citogenesi *in vivo* nel ratto, non sono state riscontrate significative anomalie cromosomiche a dosi per via s.c. fino a 4 mg/kg.

Il Nimbex è risultato mutageno in un test *in vitro* su cellule di linfoma di topo, a concentrazioni di 40 µg/ml e superiori.

Una singola risposta mutagena positiva per un farmaco utilizzato non frequentemente e/o per brevi periodi è di dubbia rilevanza clinica.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi sulla fertilità. Gli studi di riproduzione condotti sui ratti non hanno rivelato eventi avversi del cisatracurio sullo sviluppo fetale.

Tollerabilità locale

Il risultato di uno studio sulla somministrazione per via intraarteriosa nel coniglio ha mostrato che Nimbex soluzione iniettabile è ben tollerato e non sono stati riscontrati cambiamenti correlati al farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Soluzione di acido benzensolfonico 32% p/v; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

E' stato dimostrato che la degradazione del cisatracurio besilato si verifica più rapidamente nella soluzione Ringer lattato e nella soluzione Ringer lattato e destrosio al 5% che nelle altre soluzioni per infusione citate al paragrafo 6.6.

Pertanto si consiglia di non usare la soluzione Ringer lattato e la soluzione Ringer lattato e destrosio al 5% per diluire Nimbex per infusione.

Poiché Nimbex è stabile solo in soluzioni acide, non deve essere mescolato nella stessa siringa o somministrato simultaneamente attraverso lo stesso ago con soluzioni alcaline come il tiopentone sodico. Non è compatibile con ketorolac trometamina o emulsione iniettabile di propofol.

6.3. Periodo di validità

Validità prima della ricostituzione: 2 anni.

La stabilità chimico-fisica del prodotto in uso è stata dimostrata per almeno 24 ore a 5° C e a 25° C (vedere paragrafo 6.6).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione del prodotto in uso e le condizioni di conservazione prima che esso venga usato sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore da 2°C a 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce
Per le condizioni di conservazione del prodotto diluito vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Nimbex 2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione
2,5 ml in fiale (vetro): confezione da 5 fiale
5 ml in fiale (vetro): confezione da 5 fiale
10 ml in fiale (vetro): confezione da 5 fiale
25 ml in fiale (vetro): confezione da 2 fiale

Vetro di tipo I, neutro, incolore.

Nimbex 5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione
30ml in flacone (vetro): confezione da 1 flacone

Flacone di vetro neutro trasparente (tipo I) con tappo di gomma sintetica/bromobutilica e ghiera di alluminio con capsula di plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto è da utilizzarsi una sola volta.

Utilizzare solo soluzioni limpide, incolori o di colorazione giallo chiaro o giallo-verdastro.
Il prodotto deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso, e nel caso in cui l'aspetto visivo sia modificato o il contenitore risulti danneggiato, il prodotto deve essere eliminato.

Quando diluito a concentrazioni comprese tra 0,1 e 2 mg/ml, Nimbex ha mostrato di essere stabile dal punto di vista chimico e fisico per 24 ore a 5 - 25° C nelle seguenti soluzioni per infusione (in contenitori di polivinilcloruro o di polipropilene):

Sodio cloruro 0,9% p/v
Glucosio 5% p/v
Glucosio con sodio cloruro (rispettivamente 4% p/v e 0,18% p/v)
Glucosio con sodio cloruro (rispettivamente 2,5% p/v e 0,45% p/v)

Comunque dal momento che le confezioni di Nimbex non contengono sostanze ad azione antibatterica, si raccomanda di effettuare la diluizione subito prima dell'uso, altrimenti la soluzione diluita dovrà essere conservata come indicato nel paragrafo 6.3.

Nimbex ha dimostrato di essere compatibile con i seguenti farmaci, comunemente usati in ambito perioperatorio, miscelati in condizioni che simulino la somministrazione in infusione intravenosa attraverso

un set di iniezione ad "Y": alfentanil cloridrato, droperidolo, fentanil citrato, midazolam cloridrato e sufentanil citrato. Quando vengono somministrati, attraverso lo stesso ago o cannula altri farmaci oltre a Nimbex, è importante che ciascun farmaco venga eliminato facendo defluire una quantità adeguata di una soluzione infusionale idonea (es. sodio cloruro 0,9% p/v).

Come per altri farmaci, se come sede di iniezione viene scelta una vena di piccolo calibro, i residui di Nimbex devono essere eliminati da quest'ultima facendo defluire nella vena stessa una soluzione infusionale idonea (es. sodio cloruro 0,9% p/v).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Nimbex 2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

Istruzioni per l'apertura della fiala (applicabili alle fiale da 2 mg/ml)

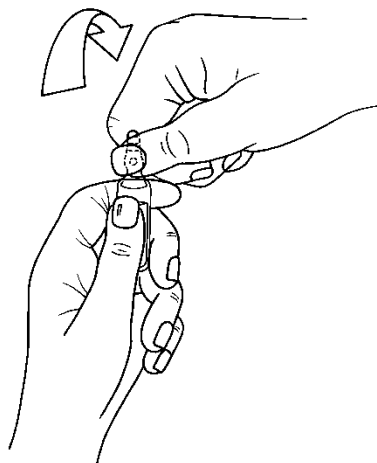
Le fiale sono dotate di prerottura di sicurezza e devono essere aperte nel modo seguente:

- tenere con una mano la parte inferiore della fiala come indicato nella figura 1;
- porre l'altra mano sulla parte superiore posizionando il pollice al di sopra del PUNTO COLORATO ed esercitare una pressione come indicato nella figura 2.



Figura 1

Figura 2



7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
24 Dublino
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nimbex 2 mg	- 5 fiale da 2,5 ml	AIC n. 031975016
	- 5 fiale da 5 ml	AIC n. 031975028
	- 5 fiale da 10 ml	AIC n. 031975030
	- 2 fiale da 25 ml	AIC n. 031975042
Nimbex 5 mg	- 1 flaconcino da 30 ml	AIC n. 031975055

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Agosto 1996

Data del rinnovo più recente: 9 Agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco