

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nimbex 2 mg/ml solución inyectable/perfusión
Nimbex 5 mg/ml solución inyectable/perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nimbex 2 mg/ml

Composición por ml

Cisatracurio	2 mg
Como besilato de cisatracurio	2,68 mg

Una ampolla de 2,5 ml contiene 5 mg de cisatracurio
Una ampolla de 5 ml contiene 10 mg de cisatracurio
Una ampolla de 10 ml contiene 20 mg de cisatracurio
Una ampolla de 25 ml contiene 50 mg de cisatracurio

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Nimbex 5 mg/ml

Composición por ml

Cisatracurio	5 mg
Como besilato de cisatracurio	6,70 mg

Un vial de 30 ml contiene 150 mg de cisatracurio.

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable/perfusión.
Solución de incolora a amarillo claro o amarillo verdoso. Prácticamente libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

Nimbex es un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante, de duración intermedia para administración intravenosa.

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nimbex está indicado para su empleo durante procedimientos quirúrgicos y otros procedimientos en adultos y niños de al menos 1 mes. Nimbex también está indicado para uso en adultos que requieren cuidados intensivos. Nimbex se puede utilizar como adyuvante en anestesia general, o sedación en la

Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para relajar los músculos esqueléticos y para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

4.2. Posología y forma de administración

Nimbex sólo debe administrarse por o bajo la supervisión de anestesiólogos o de otros médicos que estén familiarizados con el uso y la acción de los bloqueantes neuromusculares. Se debe disponer de instalaciones para la intubación traqueal, el mantenimiento de la ventilación pulmonar y la oxigenación arterial adecuada.

Por favor, téngase en cuenta que Nimbex no se debe mezclar en la misma jeringa o administrarse al mismo tiempo a través de la misma aguja, que una emulsión inyectable de propofol o con soluciones alcalinas como tiopentona sódica (ver sección 6.2).

Nimbex no contiene conservante antimicrobiano y se debe utilizar en un único paciente.

Recomendación de monitorización

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se recomienda el control de la función neuromuscular durante el empleo de Nimbex con el fin de individualizar los requerimientos de dosis.

Uso por inyección intravenosa en bolus

Posología en adultos

Intubación traqueal. La dosis recomendada de intubación de Nimbex para adultos es de 0,15 mg/kg (peso corporal). Esta dosis proporciona condiciones buenas/excelentes para la intubación traqueal 120 segundos después de la administración de Nimbex, tras la inducción de la anestesia con propofol.

Dosis más elevadas acortarán el tiempo de aparición del bloqueo neuromuscular.

La tabla 1 resume los datos farmacodinámicos medios al administrarse Nimbex a dosis de 0,1 a 0,4 mg/kg (peso corporal) a pacientes adultos sanos durante anestesia con opiáceos (tiopentona/fentanilo/midazolam) o con propofol.

Tabla 1: Datos farmacodinámicos medios tras la administración de distintas dosis de cisatracurio

Dosis inicial de Nimbex mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de la supresión T ₁ * (minutos)	Tiempo hasta supresión T ₁ * máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T ₁ * (minutos)
0,1	Opiáceos	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opiáceos	2,4	2,9	65
0,4	Opiáceos	1,5	1,9	91

*T₁ respuesta de contracción muscular única así como el primer componente de la respuesta Tren-de-cuatro del músculo abductor del pulgar tras estimulación eléctrica supramáxima del nervio cubital.

La anestesia con enflurano o isoflurano puede aumentar la duración clínicamente eficaz de una dosis inicial de Nimbex hasta en un 15%.

Mantenimiento. Se puede prolongar el bloqueo neuromuscular con dosis de mantenimiento de Nimbex. Una dosis de 0,03 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 20 minutos de bloqueo neuromuscular adicional clínicamente eficaz durante la anestesia con opiáceos o propofol.

Las dosis consecutivas de mantenimiento no conducen a prolongación progresiva del efecto.

Recuperación espontánea. Una vez comienza la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular, la velocidad es independiente de la dosis administrada de Nimbex. Durante la anestesia con opiáceos o propofol, las medianas de los tiempos para una recuperación del 25 al 75% y del 5 al 95% son, aproximadamente, 13 y 30 minutos, respectivamente.

Reversión. El bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbex es fácilmente reversible con dosis estándar de agentes anticolinesterásicos. Los tiempos medios para una recuperación del 25 al 75% y para la recuperación clínica completa (ratio T₄:T₁ ≥ 0,7) son, aproximadamente, de 4 y 9 minutos, respectivamente, tras la administración del agente de reversión a un promedio del 10% de la recuperación T₁.

Posología en pacientes pediátricos

Intubación traqueal (pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años): Al igual que en adultos, la dosis de intubación recomendada de Nimbex es de 0,15 mg/kg (peso corporal) administrada rápidamente durante 5 a 10 segundos. Esta dosis produce condiciones de buenas a excelentes para la intubación traqueal 120 segundos después de la inyección de Nimbex. Los datos farmacodinámicos correspondientes a esta dosis se presentan en las tablas 2, 3 y 4.

Nimbex no ha sido estudiado para intubación de pacientes pediátricos de Clase ASA III-IV. Se dispone de un número limitado de datos relativos al uso de Nimbex en niños con menos de 2 años de edad sometidos a cirugía mayor o prolongada.

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años, Nimbex presenta una duración clínicamente eficaz más corta, así como un perfil de recuperación espontánea más rápido que en el caso de los adultos sometidos a condiciones anestésicas similares. Se observaron pequeñas diferencias en las características farmacodinámicas entre los intervalos de edades de 1 mes a 11 meses y de 1 a 12 años, diferencias que se resumen en las tablas 2 y 3.

Tabla 2: Niños con edades comprendidas entre 1 y 11 meses

Dosis de Nimbex mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de supresión (minutos)	Tiempo hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de recuperación espontánea de T ₁ (minutos)
0,15	Halotano	1,4	2,0	52

0,15	Opiáceos	1,4	1,9	47
------	----------	-----	-----	----

Tabla 3: Niños con edades comprendidas entre 1 y 12 años

Dosis de Nimbex mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de supresión (minutos)	Tiempo hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de recuperación espontánea de T ₁ (minutos)
0,15	Halotano	2,3	3,0	43
0,15	Opiáceos	2,6	3,6	38

Cuando Nimbex no es necesario para la intubación: se puede utilizar una dosis de menos de 0,15 mg/kg. En la tabla 4 se incluyen los datos farmacodinámicos correspondientes a las dosis de 0,08 y 0,1 mg/kg en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 2 y 12 años:

Tabla 4: Niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años

Dosis de Nimbex mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de supresión (minutos)	Tiempo hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de recuperación espontánea de T ₁ (minutos)
0,08	Halotano	1,7	2,5	31
0,1	Opiáceos	1,7	2,8	28

No se ha estudiado en pacientes pediátricos la administración de Nimbex tras suxametonio (ver sección 4.5).

Cabe esperar que halotano prolongue la duración clínicamente eficaz de una dosis de Nimbex en hasta un 20%. No se dispone de información sobre el uso de Nimbex en niños durante la anestesia con otros agentes anestésicos fluorocarbonados halogenados, pero es de esperar que estos fármacos también prolonguen la duración clínicamente eficaz de una dosis de Nimbex.

Mantenimiento (pacientes pediátricos con edades entre 2 y 12 años). El bloqueo neuromuscular puede prolongarse con dosis de mantenimiento de Nimbex. En niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años, una dosis de 0,02 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 9 minutos de bloqueo neuromuscular clínicamente eficaz adicional durante la anestesia con halotano. Dosis de mantenimiento consecutivas no conducen a una prolongación progresiva del efecto.

No existen datos suficientes que permitan realizar una recomendación específica sobre dosis de mantenimiento en niños con menos de 2 años de edad. Sin embargo, datos muy limitados procedentes de los ensayos clínicos en niños de menos de 2 años de edad sugieren que una dosis de mantenimiento de 0,03 mg/kg puede prolongar el bloqueo neuromuscular clínicamente eficaz durante un periodo de hasta 25 minutos durante la anestesia con opiáceos.

Recuperación espontánea. Una vez que se inicia la recuperación del bloqueo neuromuscular, la velocidad es independiente de la dosis de Nimbex administrada. Durante la anestesia llevada a cabo con opiáceos o halotano, las medianas de los tiempos para la recuperación del 25 al 75% y del 5 al 95% son, aproximadamente, 11 y 28 minutos, respectivamente.

Reversión. El bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbex es fácilmente reversible con dosis estándares de agentes anticolinesterásicos. Los tiempos medios para una recuperación del 25 al 75% y para la recuperación clínica completa (ratio $T_4:T_1 \geq 0,7$) son, aproximadamente, 2 y 5 minutos, respectivamente, tras la administración del agente de reversión a un promedio del 13% de recuperación T_1 .

Uso en perfusión intravenosa

Posología en adultos y niños de 2 a 12 años

Se puede conseguir el mantenimiento del bloqueo neuromuscular por perfusión de Nimbex. Se recomienda una velocidad inicial de perfusión de 3 $\mu\text{g/kg}$ (peso corporal)/min (0,18 mg/kg/h) para restablecer el 89 - 99% de supresión T_1 tras la evidencia de recuperación espontánea. Tras un periodo inicial de estabilización del bloqueo neuromuscular, una velocidad de 1 a 2 $\mu\text{g/kg}$ (peso corporal)/min (0,06 a 0,12 mg/kg/h) debe ser adecuada para mantener el bloqueo en este intervalo en la mayoría de los pacientes.

Puede precisarse una reducción de la velocidad de perfusión hasta en un 40% cuando Nimbex se administre durante anestesia con isoflurano o enflurano (ver sección 4.5.).

La velocidad de perfusión dependerá de la concentración de cisatracurio en la solución de perfusión, del grado deseado de bloqueo neuromuscular y del peso del paciente. La tabla 5 presenta pautas para la administración de Nimbex no diluido.

Tabla 5: Velocidad de perfusión de Nimbex 2 mg/ml

Paciente (peso corporal) (kg)	Dosis ($\mu\text{g/kg/min}$)				Velocidad perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	ml/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	ml/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	ml/h

La perfusión continua de Nimbex a una velocidad en equilibrio no está relacionada con una disminución o aumento progresivo del efecto de bloqueo neuromuscular.

Tras la interrupción de la perfusión de Nimbex tiene lugar la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular, a una velocidad comparable a la que sigue a la administración de un único bolus.

Posología en neonatos (con menos de 1 mes de edad)

No se recomienda la utilización de Nimbex en recién nacidos ya que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Posología en ancianos

No se precisan alteraciones en la dosificación en el caso de pacientes ancianos. En estos pacientes, Nimbex presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes jóvenes adultos, pero, como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, puede que la acción se inicie algo más despacio.

Posología en pacientes con insuficiencia renal

No se precisan alteraciones de dosificación en pacientes con fallo renal. En estos pacientes, Nimbex presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con la función renal normal, pero puede que la aparición de la acción tenga lugar ligeramente más despacio.

Posología en pacientes con insuficiencia hepática

No se requieren alteraciones posológicas en pacientes con enfermedad hepática en fase terminal. En estos pacientes Nimbex presenta un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes con la función hepática normal pero la acción puede aparecer ligeramente más deprisa.

Posología en pacientes con enfermedad cardiovascular

Administrado por inyección rápida en bolus (durante 5 a 10 segundos) a pacientes adultos con enfermedad cardiovascular grave (New York Heart Association Clase I-III) sometidos a cirugía de bypass de las arterias coronarias (CABG), Nimbex no se ha relacionado con efectos cardiovasculares clínicamente significativos a ninguna de las dosis estudiadas (hasta 0,4 mg/kg (8xDE₉₅) inclusive). No obstante se dispone de datos limitados con dosis superiores a 0,3 mg/kg en este grupo de pacientes.

Nimbex no se ha estudiado en niños sometidos a cirugía cardíaca.

Posología en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Nimbex puede ser administrado en bolus y/o perfusión a pacientes adultos en la UCI.

Para pacientes adultos en UCI, se recomienda una velocidad de perfusión inicial de Nimbex de 3 µg/kg (peso corporal)/min (0,18 mg/kg/h). Puede existir una amplia variación entre pacientes en cuanto a los requerimientos de dosis pudiendo éstos aumentar o disminuir con el tiempo. En los estudios clínicos, la velocidad media de perfusión fue de 3 µg/kg/min [intervalo 0,5 a 10,2 µg/kg (peso corporal)/min (0,03 a 0,6 mg/kg/h)]. La tabla 6 proporciona directrices para la administración de Nimbex (5 mg/ml) solución inyectable sin diluir.

La mediana del tiempo necesario para la recuperación espontánea completa tras una perfusión de larga duración (hasta 6 días) de Nimbex en pacientes en UCI, fue de aproximadamente 50 minutos.

Tabla 6: Velocidad de perfusión de Nimbex 5 mg/ml solución inyectable

Paciente (peso corporal) (kg)	DOSIS ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)				Velocidad perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	ml/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	ml/h

El perfil de recuperación tras perfusiones de Nimbex a pacientes de UCI es independiente de la duración de la perfusión.

4.3. Contraindicaciones

Nimbex está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cisatracurio, atracurio o ácido bencenosulfónico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Características específicas del producto

Cisatracurio paraliza los músculos respiratorios así como otros músculos esqueléticos, pero carece de efecto sobre la consciencia o sobre el umbral del dolor. Nimbex sólo debe ser administrado por o bajo la supervisión de anestelistas o médicos familiarizados con el empleo y acción de agentes bloqueantes neuromusculares. Es necesario disponer de medios para intubación traqueal, mantenimiento de la ventilación pulmonar y oxigenación arterial adecuada.

Se debe tener precaución cuando se administre Nimbex a pacientes que hayan mostrado tener una hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares, debido a la elevada tasa de sensibilidad cruzada notificada (mayor del 50%) entre agentes bloqueantes neuromusculares (ver sección 4.3).

Cisatracurio no presenta propiedades vagolíticas significativas o de bloqueo ganglionar. En consecuencia, Nimbex carece de efecto clínicamente significativo sobre el ritmo cardiaco y no contrarrestará la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Los pacientes con miastenia gravis y otras formas de enfermedad neuromuscular han mostrado una sensibilidad muy incrementada a agentes bloqueantes no despolarizantes. Se recomienda una dosis inicial no superior a 0,02 mg/kg de Nimbex en estos pacientes.

Anormalidades graves de tipo ácido-base y/o electrolitos séricos pueden incrementar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a los agentes bloqueantes neuromusculares.

No existe información sobre el empleo de Nimbex en recién nacidos con menos de 1 mes de edad, dado que no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.

Cisatracurio no se ha estudiado en pacientes con una historia de hipertermia maligna. Estudios en cerdos susceptibles a hipertermia maligna indicaron que cisatracurio no desencadena este síndrome.

No se han realizado estudios con cisatracurio en pacientes sometidos a cirugía con hipotermia inducida (25 a 28°C). Como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se puede esperar que la velocidad de perfusión necesaria para mantener una relajación quirúrgica adecuada bajo estas condiciones se reduzca significativamente.

No se ha estudiado cisatracurio en pacientes con quemaduras; en cualquier caso, como ocurre con otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, la posibilidad de tener que necesitar una dosificación mayor y una duración de acción más corta debe tenerse en consideración si Nimbex va a ser administrado a este tipo de pacientes.

Nimbex es hipotónico y no se debe administrar en la línea de perfusión de una transfusión sanguínea.

Pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Cuando se administra a animales de laboratorio a dosis elevadas, laudanosina, un metabolito de cisatracurio y atracurio, se ha relacionado con hipotensión pasajera y, en algunas especies, con efectos cerebrales excitatorios. En las especies animales más sensibles, estos efectos ocurrieron a concentraciones plasmáticas de laudanosina similares a las observadas en algunos pacientes de UCI tras una perfusión prolongada de atracurio.

En concordancia con la menor velocidad de perfusión requerida con cisatracurio, las concentraciones plasmáticas de laudanosina representan aproximadamente un tercio de las encontradas tras la perfusión de atracurio.

Raramente se han comunicado casos de crisis en pacientes en UCI que hayan recibido atracurio y otros agentes. Estos pacientes normalmente presentaban una o más patologías predisponentes a las crisis (por ejemplo, trauma craneal, encefalopatía hipóxica, edema cerebral, encefalitis vírica, uremia). No se ha establecido una relación causal con laudanosina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Muchos fármacos han demostrado influir en la magnitud y/o duración de la acción de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, incluyendo los siguientes:

Incremento del efecto:

Por agentes anestésicos como enflurano, isoflurano, halotano (ver sección 4.2) y ketamina, por otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes o por otros fármacos como antibióticos (incluyendo aminoglucósidos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina), fármacos antiarrítmicos (incluyendo propranolol, bloqueantes de los canales del calcio, lidocaína, procainamida y quinidina), diuréticos (incluyendo furosemida y posiblemente tiazidas, manitol y acetazolamida), sales de magnesio y litio y bloqueantes ganglionares (trimetafán, hexametonio).

Raramente, ciertos fármacos pueden agravar o desenmascarar una miastenia gravis latente o inducir realmente un síndrome miasténico; podría producirse una mayor sensibilidad a agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Tales fármacos incluyen varios antibióticos, betabloqueantes (propranolol, oxprenonol), fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina), fármacos antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

La administración de suxametonio para prolongar los efectos de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes puede conducir a un bloqueo prolongado y complejo cuya reversión por agentes anticolinesterásicos puede ser difícil.

Disminución del efecto:

Se observa un menor efecto después de la administración previa crónica de fenitoína o carbamazepina.

El tratamiento con anticolinesterasas, normalmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo donepezilo, puede acortar la duración y disminuir la magnitud del bloqueo neuromuscular con cisatracurio.

Ningún efecto:

La administración previa de suxametonio carece de efecto sobre la duración del bloqueo neuromuscular tras la administración de Nimbex en bolus o sobre los requerimientos en la velocidad de perfusión.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Nimbex en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales son insuficientes para determinar los efectos de Nimbex sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Nimbex no debería utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si cisatracurio o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sin embargo, debido a la corta semivida, no se prevé una influencia en el lactante si la madre retoma la lactancia después de que los efectos de la sustancia hayan desaparecido. Como medida de precaución, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y se recomienda no dar el pecho durante las siguientes cinco semividas de eliminación del cisatracurio (es decir, durante aproximadamente 3 horas después de administrar la última dosis o terminar la perfusión de cisatracurio).

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dado que Nimbex se utiliza como coadyuvante de la anestesia general, deben tomarse las medidas de precaución usuales tras la anestesia general en pacientes ambulatorios.

4.8. Reacciones adversas

Los datos obtenidos de ensayos clínicos internos se han usado para determinar la frecuencia de las reacciones adversas desde muy frecuentes a poco frecuentes.

Se ha utilizado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Datos de ensayos clínicos

Trastornos cardiacos

Frecuentes	Bradicardia
<u>Trastornos vasculares</u>	
Frecuentes	Hipotensión
Poco frecuentes	Rubor cutáneo
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	
Poco frecuentes	Broncoespasmo
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Poco frecuentes	Erupción
<i>Datos post-comercialización</i>	
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
Muy raras	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico
Se han observado reacciones anafilácticas de gravedad variable tras la administración de agentes bloqueantes neuromusculares, incluido el shock anafiláctico. Muy raramente se han comunicado reacciones anafilácticas graves en pacientes a los que se les administró Nimbex junto con uno o más agentes anestésicos.	
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Muy raras	Miopatía, debilidad muscular
Han tenido lugar algunos informes de debilidad muscular y/o miopatía tras el uso prolongado de relajantes musculares en pacientes gravemente enfermos en la UCI. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides al mismo tiempo. Estos efectos se han comunicado con poca frecuencia en asociación con Nimbex, no habiéndose establecido una relación causal.	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y Signos

Es de esperar que la parálisis muscular prolongada y sus consecuencias sean los signos principales de sobredosis con Nimbex.

Tratamiento

Es esencial mantener la ventilación pulmonar y la oxigenación arterial hasta que vuelva a tener lugar una respiración espontánea adecuada. Se precisará sedación completa dado que la consciencia no se ve afectada por Nimbex. Se puede acelerar la recuperación por la administración de agentes anticolinesterásicos una vez se tenga evidencia de recuperación espontánea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Cisatracurio es un agente bloqueante neuromuscular. Clasificación ATC: M03A C11.

Mecanismo de acción

Cisatracurio es un relajante benzilisoquinolínico del músculo esquelético, no despolarizante y de duración intermedia.

Efectos farmacodinámicos

Estudios clínicos en el hombre indicaron que Nimbex no está asociado con liberación de histamina dependiente de la dosis, incluso a dosis de hasta 8 x DE₉₅.

Cisatracurio se une a los receptores colinérgicos de la placa motora terminal para antagonizar la acción de acetilcolina, dando lugar a un bloqueo competitivo de la transmisión neuromuscular. Esta acción puede revertir fácilmente por agentes anticolinesterásicos como neostigmina o edrofonio.

La DE₉₅ (dosis requerida para producir una depresión del 95% de la respuesta espasmódica del músculo abductor del pulgar al estimular el nervio cubital) de cisatracurio, se estima en 0,05 mg/kg de peso corporal durante la anestesia con opiáceos (tiopentona/ fentanilo/ midazolam).

La DE₉₅ de cisatracurio en niños durante la anestesia con halotano es de 0,04 mg/kg.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Biotransformación/ Eliminación

Cisatracurio sufre degradación en el organismo a temperatura y pH fisiológicos vía eliminación de Hofmann (un proceso químico) para formar laudanosina y el metabolito acrilato monocuaternario. El acrilato monocuaternario sufre hidrólisis por esterasas del plasma no específicas para formar el metabolito alcohol monocuaternario. La eliminación de cisatracurio es bastante independiente de los órganos pero el hígado y los riñones constituyen las vías principales para el aclaramiento de sus metabolitos.

Estos metabolitos no poseen actividad bloqueante neuromuscular.

Farmacocinética en pacientes adultos

La farmacocinética no compartimental de cisatracurio es independiente de la dosis en el intervalo estudiado (0,1 a 0,2 mg/kg, es decir 2 a 4 veces la DE₉₅).

El modelo farmacocinético de la población confirma y amplía estos hallazgos hasta 0,4 mg/kg (8 x DE₉₅). Los parámetros farmacocinéticos tras dosis de 0,1 y 0,2 mg/kg de Nimbex, administradas a pacientes quirúrgicos adultos sanos, se resumen en la siguiente tabla.

Parámetro	Intervalo de valores medios
Aclaramiento	4,7 a 5,7 ml/min/kg
Volumen distribución en estado de equilibrio	121 a 161 ml/kg
Semivida de eliminación	22 a 29 min

Farmacocinética en ancianos

No existen diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de cisatracurio entre pacientes ancianos y pacientes adultos jóvenes. El perfil de recuperación también permanece inalterado.

Farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal /hepática

No existen diferencias clínicamente importantes en la farmacocinética de cisatracurio entre pacientes con fallo renal en fase terminal o con enfermedad hepática en fase terminal y pacientes adultos sanos. Sus perfiles de recuperación tampoco varían.

Farmacocinética durante perfusiones

La farmacocinética de cisatracurio tras perfusiones de Nimbex es similar a la encontrada tras una única inyección en bolus. El perfil de recuperación tras la perfusión de Nimbex es independiente de la duración de la perfusión y es similar al registrado tras una única inyección en bolus.

Farmacocinética de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

La farmacocinética de cisatracurio en pacientes de UCI que reciben perfusiones prolongadas es similar a la de pacientes quirúrgicos adultos sanos, que reciben perfusiones o inyecciones en bolus únicas. El perfil de recuperación tras perfusiones de Nimbex en pacientes en UCI es independiente de la duración de la perfusión.

Las concentraciones de metabolitos son más elevadas en pacientes en UCI con función renal y/o hepática anormal (ver sección 4.4). Estos metabolitos no contribuyen al bloqueo neuromuscular.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

No han podido realizarse estudios significativos en toxicidad aguda con cisatracurio. Para síntomas de toxicidad, ver sección 4.9.

Toxicidad subaguda

Los estudios realizados con administración repetida durante tres semanas en perros y monos no mostraron signos de toxicidad específicos con este compuesto.

Mutagenicidad

Cisatracurio no fue mutagénico en un estudio microbiano de mutagenicidad *in vitro* a concentraciones de hasta 5.000 µg/placa.

En un estudio citogenético *in vivo* en ratas, no se observaron anomalías cromosómicas significativas a dosis s.c. de hasta 4 mg/kg.

Cisatracurio fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad *in vitro* en linfoma de ratón a concentraciones de 40 µg/ml y mayores.

Una respuesta mutagénica positiva única para un fármaco que se utiliza con poca frecuencia y/o en periodos cortos es de relevancia clínica cuestionable.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Toxicología reproductiva

No se han realizado estudios de fertilidad. Los estudios reproductivos en ratas no han mostrado ningún efecto adverso en el desarrollo fetal con cisatracurio.

Tolerancia local

El resultado de un estudio intra-arterial en conejos mostró que Nimbex inyectable se tolera bien y no se observaron cambios relacionados con el fármaco.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Solución de ácido bencenosulfónico al 32% p/v, agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Se ha demostrado que la degradación de besilato de cisatracurio tiene lugar más rápidamente tanto cuando se diluye en inyección Ringer lactato y Dextrosa al 5% como cuando se diluye en Ringer lactato sólo, que en los fluidos de perfusión enumerados en la sección 6.6.

Por lo tanto, se recomienda no utilizar Ringer lactato sólo ni inyección de Dextrosa al 5% y Ringer lactato como diluyentes en la preparación de soluciones de Nimbex para perfusión.

Dado que Nimbex sólo es estable en soluciones ácidas, no debe mezclarse en la misma jeringa o administrarse simultáneamente a través de la misma aguja con soluciones alcalinas, como por ejemplo tiopentona sódica. No es compatible con ketorolaco trometamol ni con emulsión inyectable de propofol.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez antes de dilución: 2 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante al menos 24 horas a 5°C y 25°C (ver sección 6.6).

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a la utilización, son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Nimbex 2 mg/ml solución inyectable/perfusión

Ampollas (vidrio) de 2,5 ml: caja con 5 ampollas

Ampollas (vidrio) de 5 ml: caja con 5 ampollas

Ampollas (vidrio) de 10 ml: caja con 5 ampollas.

Ampollas (vidrio) de 25 ml: caja con 2 ampollas.

Ampollas de vidrio neutro, transparente de Tipo I.

Algunos tamaños de envases pueden no estar comercializados.

Nimbex 5 mg/ml solución inyectable/perfusión

Vial (vidrio) de 30 ml: caja con 1 vial

Vial de vidrio neutro, transparente de Tipo I, con tapón de goma de bromobutilo sintética con recubrimiento polimérico, provisto de una cápsula de aluminio y cubierta de plástico de tipo "flip-top".

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este producto es sólo para un único uso. Utilizar únicamente soluciones límpidas y casi incoloras o de color amarillo claro a amarillento/verdoso. El producto debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso, y si la apariencia visual ha cambiado o si el recipiente está dañado, el producto se debe desechar.

Nimbex diluido permanece física y químicamente estable durante al menos 24 horas a 5°C y 25°C a concentraciones entre 0,1 y 2 mg/ml en los siguientes fluidos de perfusión, bien en envases de cloruro de polivinilo o de polipropileno.

Perfusión intravenosa de cloruro de sodio (0,9% p/v).

Perfusión intravenosa de glucosa (5% p/v).

Perfusión intravenosa de cloruro de sodio (0,18% p/v) y glucosa (4% p/v).

Perfusión intravenosa de cloruro de sodio (0,45% p/v) y glucosa (2,5% p/v).

En cualquier caso, dado que el producto no contiene conservantes antimicrobianos, la dilución debe realizarse inmediatamente antes de su uso o, si ésto no es posible, se puede conservar como se indica en la sección 6.3.

Nimbex ha demostrado ser compatible con los siguientes fármacos normalmente utilizados en operaciones quirúrgicas, cuando se mezclan en condiciones que simulan la administración vía perfusión intravenosa a través de un dispositivo en Y: hidrocloreto de alfentanilo, droperidol, citrato de fentanilo, hidrocloreto de midazolam y citrato de sufentanilo. Cuando se administran otros fármacos a través de la misma aguja o cánula que Nimbex, se recomienda que cada fármaco se arrastre con un volumen adecuado de un fluido intravenoso apropiado como por ejemplo: perfusión intravenosa de cloruro sódico (0,9% p/v).

Como en el caso de otros fármacos de administración intravenosa, cuando se elige una vena pequeña como lugar de inyección, Nimbex debe arrastrarse con un fluido de perfusión adecuado, como por ejemplo: perfusión intravenosa de cloruro sódico (0,9% p/v).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Instrucciones para abrir la ampolla de Nimbex 2 mg/ml:

Las ampollas tienen el sistema de apertura de “Un Punto de Corte” (UPC) y se deben abrir siguiendo las instrucciones siguientes:

- Sujetar con una mano la parte inferior de la ampolla, como se indica en la figura 1.

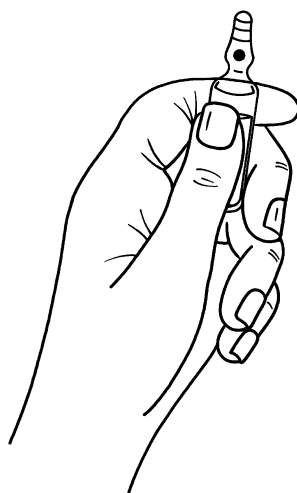


Figura 1

- Colocar la otra mano en la parte superior de la ampolla, situando el dedo pulgar encima de punto coloreado y presionar, como se indica en la figura 2.

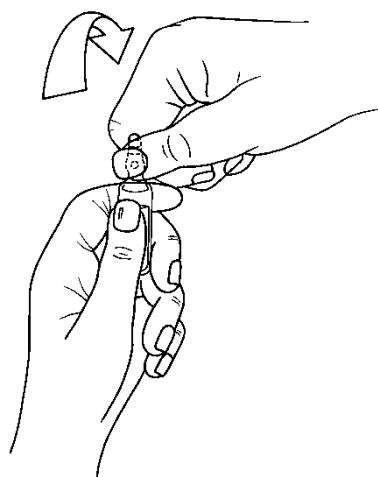


Figura 2

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nimbex 2 mg/ml solución Inyectable/perfusión. N° Registro: 61.200
Nimbex 5 mg/ml solución Inyectable/perfusión. N° Registro: 61.199

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Nimbex 2 mg/ml solución Inyectable/perfusión: 21 de noviembre de 1996.
Nimbex 5 mg/ml solución Inyectable/perfusión: 17 de septiembre de 2002.

Fecha de revalidación: 06 de agosto de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021