

NIMBIUM[®] (besilato de cisatracúrio)

Nome da empresa: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Forma Farmacêutica: Solução injetável

Concentração: 2 mg/mL

Fabricante: Aspen SA Sterile Operations (Pty) Ltd.

NIMBIUM®

Besilato de cisatracúrio – Bula Profissional de Saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Nimbium®**

besilato de cisatracúrio

APRESENTAÇÃO**Nimbium®**, solução injetável, é apresentado em embalagens contendo 5 ampolas com 5 mL ou 10 mL (2 mg/mL).**USO INTRAVENOSO****USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE)****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução injetável de **Nimbium®** 2mg/mL contém:

cisatracúrio	2 mg (equivalente a 2,68 mg de besilato de cisatracúrio)
solução de ácido benzenossulfônico	q.s.p. pH 3,0 a 3,8
veículo (água para injetáveis)	q.s.p. 1 mL

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Nimbium® injetável é um bloqueador neuromuscular não-despolarizante de duração intermediária, para administração intravenosa. **Nimbium®** injetável é indicado para ser utilizado durante procedimentos cirúrgicos e outros procedimentos, e na terapia intensiva. É utilizado em associação à anestesia ou na sedação em Unidade de Tratamento Intensiva (UTI) para relaxamento da musculatura esquelética e para facilitar a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica.

Nimbium® injetável não contém conservantes antimicrobianos e é produzido com o intuito de uso em um único paciente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cisatracúrio demonstrou eficácia em causar relaxamento muscular em pacientes graves¹. Estudo realizado em crianças de 0 a 2 anos de idade demonstraram eficácia e segurança de Cisatracúrio². Estudo realizado em crianças demonstrou recuperação da função muscular mais rápida que outros agentes³.

1. Newman P J et al, Crit Care Med, 1997 vol 25, no 7: 1139-42

2. Odetola FO et al, Pediatr Crit Care Med, 2002 Vol 03 No 03, 250-4

3. Burmester M et al, Intensive Care Med, 2005, 31: 686-692

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

O cisatracúrio é um relaxante da musculatura esquelética benzilisoquinolínio, não despolarizante e de duração intermediária.

Estudos clínicos realizados em homens indicaram que **Nimbium®** não está associado à liberação dose-dependente de histamina, mesmo em doses de até (ou igual a) oito vezes a DE₉₅ (dose necessária para produzir a depressão de 95% da resposta contrátil do músculo adutor do polegar à estimulação do nervo ulnar).

O cisatracúrio se liga aos receptores colinérgicos na placa motora terminal, antagonizando a ação da acetilcolina e resultando em bloqueio competitivo da transmissão neuromuscular. Essa ação é prontamente revertida pelo uso de inibidores da acetilcolinesterase, como neostigmina ou edrofônio.

A DE₉₅ (dose necessária para produzir uma depressão de 95% da resposta contrátil do músculo adutor do polegar à estimulação do nervo ulnar) do cisatracúrio foi estimada em 0,05 mg/kg de peso corpóreo, durante anestesia com opioides (tiopental/fentanil/midazolam). A DE₉₅ de **Nimbium®** em crianças durante anestesia por halotano é de 0,04 mg/kg.

Propriedades farmacocinéticas**Farmacocinética em pacientes adultos:**

A farmacocinética não-compartimental do **Nimbium®** não se mostrou dose-dependente na faixa estudada (0,1 a 0,2 mg/kg, ou duas a quatro vezes a DE₉₅).

Os estudos populacionais confirmam e ampliam esses dados para doses de até 0,4 mg/kg (oito vezes a DE₉₅).

Distribuição

Após a administração de doses de 0,1 e 0,2 mg/kg de **Nimbium®** a pacientes cirúrgicos adultos saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário foi de 121 a 161 mL/kg.

Metabolismo

O cisatracúrio é degradado em pH e temperatura fisiológicos, pela eliminação de Hofmann (um processo químico), ao laudanosina e a um metabólito acrilato monoquaternário. O acrilato monoquaternário é hidrolisado por esterases plasmáticas não-específicas a um álcool monoquaternário. Esses metabólitos não possuem atividade bloqueadora neuromuscular.

Eliminação

A eliminação do cisatracúrio é amplamente órgão-independente, mas o fígado e os rins são as principais vias de eliminação de seus metabólitos.

Injeção IV em bolus

Os parâmetros farmacocinéticos após doses de 0,1 e 0,2 mg/kg de **Nimbium**[®] administradas a pacientes cirúrgicos adultos e sadios estão resumidos na tabela abaixo:

Parâmetro	Varição de valores médios
<i>Clearance</i>	4,7 a 5,7 mL/min/kg
Meia-vida de eliminação	22 a 29 min

Infusão IV

A farmacocinética do cisatracúrio após infusão de **Nimbium**[®] foi similar à farmacocinética após injeção única em *bolus*. A farmacocinética foi estudada em pacientes cirúrgicos adultos e sadios que receberam dose inicial em *bolus* de 0,1 mg/kg, seguida de infusão de manutenção de **Nimbium**[®] para manter supressão de 89 a 99% de T₁. O *clearance* médio do cisatracúrio foi de 6,9 mL/kg/min, e a meia-vida de eliminação, de 28 minutos. O perfil de recuperação após infusão de **Nimbium**[®] independe da duração da infusão e é similar ao perfil após injeções únicas em *bolus*.

Populações especiais

Idosos

Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do cisatracúrio, bem como no perfil de recuperação, entre pacientes idosos e pacientes adultos jovens. Em um estudo comparativo, o *clearance* plasmático não foi afetado pela idade. Pequenas diferenças no volume de distribuição (+17%) e meia vida (+4%) não afetaram o perfil de recuperação (ver Posologia).

Pacientes com insuficiência renal

Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do cisatracúrio entre pacientes com insuficiência renal terminal e pacientes adultos sadios. Em um estudo comparativo, não houve diferenças estatisticamente significativas ou clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos do **Nimbium**[®]. O perfil de recuperação do **Nimbium**[®] permaneceu inalterado nesse grupo de pacientes (ver Posologia).

Pacientes com insuficiência hepática

Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do cisatracúrio entre pacientes com insuficiência hepática terminal e pacientes adultos sadios. Em um estudo comparativo entre pacientes submetidos a transplante de fígado e adultos saudáveis, houve pequenas diferenças no volume de distribuição (+21%) e no *clearance* (+16%), mas que não afetaram a meia vida de eliminação do cisatracúrio. O perfil de recuperação permaneceu inalterado (ver Posologia).

Pacientes em UTI

A farmacocinética do cisatracúrio em pacientes em UTI, recebendo infusões prolongadas, é similar à de pacientes cirúrgicos adultos sadios, recebendo infusões ou injeções únicas em *bolus*. O *clearance* médio do cisatracúrio foi de 7,5 mL/kg/min, e a meia vida de eliminação, de 27 minutos. O perfil de recuperação após infusões de **Nimbium**[®] nesses pacientes independe da duração da infusão. As concentrações dos metabólitos foram mais altas em pacientes em UTI com função renal e/ou hepática alterada (ver Advertências e precauções). Esses metabólitos não contribuem para o bloqueio neuromuscular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nimbium[®] injetável é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cisatracúrio, atracúrio ou ácido benzenossulfônico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nimbium[®] paralisa a musculatura respiratória, assim como outros músculos esqueléticos, mas não tem efeito conhecido na consciência ou no limiar de dor. **Nimbium**[®] injetável deve ser administrado somente por ou sob a supervisão de um anestesista ou médicos de outra especialidade familiarizados com o uso e a ação de agentes bloqueadores neuromusculares. Devem estar à disposição equipamentos para intubação orotraqueal, manutenção da ventilação pulmonar e oxigenação arterial adequada. Deve-se ter cuidado ao se administrar **Nimbium**[®] a pacientes que apresentaram hipersensibilidade a outros bloqueadores neuromusculares, pois foram reportadas altas taxas de sensibilidade cruzada (superior a 50%) entre agentes bloqueadores neuromusculares (ver Contraindicações).

Nimbium[®] não apresenta propriedades vagolíticas ou de bloqueio ganglionar. Como consequência, **Nimbium**[®] não exerce efeito significativo sobre a frequência cardíaca e não irá compensar a bradicardia produzida por vários agentes anestésicos ou pela estimulação vagal durante a cirurgia.

Pacientes com miastenia *gravis* e outras doenças neuromusculares apresentaram grande aumento da sensibilidade a agentes bloqueadores não-despolarizantes. Uma dose inicial de não mais do que 0,02 mg/kg de **Nimbium**[®] é recomendada para esses pacientes.

Graves alterações ácido-base e/ou hidroeletrólíticas podem aumentar ou diminuir a sensibilidade dos pacientes aos bloqueadores neuromusculares.

Nimbium® não foi estudado em pacientes com histórico de hipertermia maligna. Estudos realizados em porcos suscetíveis à hipertermia maligna indicaram que **Nimbium®** não induz essa síndrome.

Nimbium® não foi estudado em pacientes queimados. Entretanto, como acontece com outros bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, deve-se obrigatoriamente considerar a possível necessidade de aumento da dose e a redução da duração da ação quando **Nimbium®** for administrado a esses pacientes.

Nimbium® injetável é hipotônico e não deve ser administrado na mesma linha de infusão de transfusão de sangue.

Pacientes em UTI

Quando administrado a animais de laboratório em altas doses, a laudanosina, um metabólito do cisatracúrio e do atracúrio, foi associada à hipotensão transitória e, em algumas espécies, a efeitos cerebrais excitatórios.

Devido à menor necessidade de infusão de **Nimbium®**, as concentrações plasmáticas de laudanosina correspondem, aproximadamente, a um terço (1/3) daquelas encontradas após a infusão do atracúrio.

Houve raros relatos de convulsões em pacientes em UTI que receberam atracúrio e outros agentes. Esses pacientes geralmente apresentavam uma ou mais condições clínicas que predisõem a convulsões (por exemplo, traumatismo craniano, encefalopatia hipóxica, edema cerebral, encefalite viral, uremia).

Não foi estabelecida relação causal com a laudanosina.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

O risco mutagênico para pacientes submetidos a relaxamento muscular com **Nimbium®** é considerado insignificante.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Estas precauções não são relevantes em relação a **Nimbium®**.

Nimbium® será sempre usado em combinação com o anestésico geral e, conseqüentemente, precauções usuais relativas à realização de tarefas após anestesia geral são aplicadas.

Gravidez e lactação

Estudos de fertilidade não foram conduzidos.

Estudos em animais indicaram que o cisatracúrio não exerce efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal.

Nimbium® somente deve ser administrado durante a gravidez se o benefício para a mãe for maior do que qualquer possível risco para o feto.

Não se sabe se o cisatracúrio ou seus metabólitos são excretados no leite materno.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Muitas drogas mostraram ter influência sobre a magnitude e/ou duração da ação de agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, incluindo:

Aumento do efeito

- Anestésicos:
 - agentes voláteis, como enflurano, isoflurano e halotano;
 - cetamina;
 - outros agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes.
- Outras drogas:
 - antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclina, lincomicina e clindamicina;
 - antiarrítmicos, incluindo propranolol, bloqueadores de canal de cálcio, lidocaína, procainamida e quinidina;
 - diuréticos, incluindo furosemida e, possivelmente, tiazidas, manitol e acetazolamida;
 - sais de magnésio;
 - sais de lítio;
 - drogas bloqueadoras ganglionares: trimetafano e hexametônio.

Em casos raros, determinadas drogas podem agravar ou revelar miastenia *gravis* latente ou induzir uma síndrome miastênica, resultando em aumento da sensibilidade a agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes. Estas drogas incluem vários antibióticos, betabloqueadores (propranolol, oxprenolol), antiarrítmicos (procainamida, quinidina), drogas antirreumáticas (cloroquina, D-penicilamina), trimetafano, clorpromazina, esteroides, fenitoína e lítio.

A administração de suxametônio para prolongar os efeitos de agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes podem resultar em um prolongado e complexo bloqueio, o qual pode ser de difícil reversão com anticolinesterásicos.

Redução do efeito

- administração crônica prévia de fenitoína ou carbamazepina;
- tratamentos com agentes anticolinesterase comumente usados no tratamento da doença de Alzheimer (por exemplo, donepezil) podem reduzir a duração e diminuir a taxa do bloqueio neuromuscular com cisatracúrio.

Não causa efeito

- A administração prévia de suxametônio não tem nenhum efeito sobre a duração do bloqueio neuromuscular, após a administração de doses em *bolus* de cisatracúrio injetável ou nos requisitos da taxa de infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**Cuidados de Conservação**

Manter o produto na embalagem original, sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) e protegido da luz. Não congelar.

Nimbium[®], quando diluído, é física e quimicamente estável por até 24 horas, quando armazenado entre 5°C e 25°C.

Nimbium[®] tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter entre 5°C e 25°C por até 24 horas.

Aspectos físicos/Características organolépticas

Solução variando de incolor a amarelo pálido ou amarelo esverdeado, praticamente livre de material particulado visível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nimbium[®] injetável, quando diluído, é física e quimicamente estável por até 24 horas entre 5°C e 25°C, em concentrações entre 0,1 e 2,0 mg/mL, nos seguintes fluidos de infusão, em recipientes de cloreto de polivinila (PVC) ou de polipropileno:

- infusão intravenosa de solução fisiológica (0,9% p/v)
- infusão intravenosa de dextrose (5% p/v)
- infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,18% p/v) e dextrose (4% p/v)
- infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,45% p/v) e dextrose (2,5% p/v)

Em casos raros, determinadas drogas podem agravar ou revelar miastenia *gravis* latente ou induzir uma síndrome miastênica, resultando em aumento da sensibilidade a agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes. Estas drogas incluem vários antibióticos, betabloqueadores (propranolol, oxprenolol), antiarrítmicos (procainamida, quinidina), drogas antirreumáticas (cloroquina, D-penicilamina), trimetafano, clorpromazina, esteroides, fenitoína e lítio.

Nimbium[®] não contém conservantes antimicrobianos. Por isso, a diluição deve ser efetuada imediatamente antes do uso, e a administração deve começar o mais rápido possível após sua preparação. Qualquer solução (diluída ou não) remanescente deve ser descartada.

Nimbium[®] não é quimicamente estável quando diluído com Solução de Ringer Lactato.

Nimbium[®] injetável mostrou-se compatível com as seguintes drogas perioperatórias de uso comum, quando misturado em condições simulando a administração numa infusão IV através de um adaptador Y: cloridrato de alfentanil, droperidol, citrato de fentanil, cloridrato de midazolam e citrato de sufentanil.

Quando outras drogas são administradas através da mesma agulha ou cânula que **Nimbium**[®], é recomendado que cada droga seja lavada com um volume adequado de um fluido intravenoso apropriado como, por exemplo, infusão intravenosa de solução fisiológica 0,9% (p/v).

Como **Nimbium**[®] só é estável em soluções ácidas, ele não deve ser misturado na mesma seringa ou administrado simultaneamente através da mesma agulha de soluções alcalinas como, por exemplo, tiopental sódico. **Nimbium**[®] não é compatível com quetorolac trometamol ou emulsão injetável de propofol.

Como acontece com outras drogas administradas por via intravenosa, quando uma veia de pequeno calibre é selecionada como local de injeção, **Nimbium**[®] deve ser passado através da veia com um fluido intravenoso apropriado, como a infusão intravenosa de solução fisiológica (0,9% p/v).

Assim como outros agentes bloqueadores neuromusculares, recomenda-se o monitoramento da função neuromuscular durante a utilização de **Nimbium**[®] a fim de se individualizar as doses necessárias.

- **Uso através de injeção IV em bolus em adultos**

Intubação orotraqueal: a dose de **Nimbium**[®] recomendada para intubação em adultos é 0,15 mg/kg, administrada rapidamente ao longo de cinco a dez segundos. Essa dose produz condições de boas a excelentes para a intubação orotraqueal em 120 segundos após a administração.

Doses mais altas reduzem o tempo para o início do bloqueio neuromuscular. A tabela a seguir resume o valor médio dos dados farmacodinâmicos quando uma injeção de **Nimbium**[®] é administrada em doses de 0,1 a 0,4 mg/kg a pacientes adultos sadios durante anestesia por opioides (tiopental/fentanil/midazolam) ou por propofol.

Dose inicial de Nimbium [®] injetável (mg/kg)	Anestésico utilizado	Tempo para supressão de 90% T ₁ * (min)	Tempo para supressão máxima T ₁ * (min)	Tempo para recuperação de 25% espontânea T ₁ * (min)
0,1	opioides	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opioides	2,4	2,9	65
0,4	opioides	1,5	1,9	91

* Resposta contrátil única, assim como o primeiro componente de uma sequência de quatro respostas do músculo adutor do polegar após estimulação elétrica supramáxima do nervo ulnar.

A anestesia por enflurano ou isoflurano pode prolongar a duração clinicamente eficaz de uma dose inicial de **Nimbium**[®] em até 15%.

Dose de manutenção: o bloqueio neuromuscular pode ser prolongado com doses de manutenção de **Nimbium**[®]. Uma dose de 0,03 mg/kg proporciona aproximadamente 20 minutos adicionais de bloqueio neuromuscular clinicamente eficaz durante anestesia por opioides ou propofol. Doses de manutenção consecutivas não resultam em prolongamento progressivo do efeito.

Recuperação espontânea: iniciada a recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular, a velocidade é independente da dose administrada de **Nimbium**[®]. Durante anestesia por opioides ou propofol, os tempos médios de recuperação de 25% a 75% e de 5% a 95% são aproximadamente de 13 e 30 minutos, respectivamente.

Reversão: o bloqueio neuromuscular após a administração de **Nimbium**[®] pode ser revertido rapidamente com doses padrão de inibidores da acetilcolinesterase. Os tempos médios para 25 a 75% de recuperação e para recuperação clínica completa (relação T₄:T₁ ≥ 0,7) são de aproximadamente dois e cinco minutos, respectivamente, após a administração do agente reversor em uma média de 13% da recuperação de T₁.

- **Uso através de injeção IV em bolus em crianças (2 a 12 anos de idade)**

A dose inicial de **Nimbium**[®] injetável recomendada para crianças com idade entre 2 e 12 anos é de 0,1 mg/kg, administrada em cinco a 10 segundos. A tabela seguinte resume os dados farmacodinâmicos médios obtidos durante anestesia por opioides. A dose de 0,1 mg/kg apresenta início de ação mais rápido, duração clinicamente eficaz mais curta e perfil mais rápido de recuperação espontânea do que em adultos sob condições anestésicas semelhantes.

Dose inicial de Nimbium [®] - Injetável (mg/kg)	Anestésico utilizado	Tempo para supressão de 90% (min)	Tempo para supressão máxima (min)	Tempo para recuperação de 25% espontânea (min)
0,1	opioides	1,7	2,8	28
0,08	halotano	1,7	2,5	31

Baseando-se nos dados acima, é esperado que o halotano potencialize o efeito bloqueador neuromuscular do **Nimbium**[®] em aproximadamente 20%. Não há informação disponível do uso de **Nimbium**[®] em crianças durante anestesia por isoflurano ou enflurano, mas pode-se esperar que estes agentes também prolonguem a duração clinicamente eficaz de uma dose de **Nimbium**[®] em aproximadamente 15% a 20%.

Intubação orotraqueal: apesar de a intubação orotraqueal não ter sido especificamente estudada nesse grupo etário, o início de ação é mais rápido do que em adultos e, portanto, a intubação também deve ser possível em dois minutos após a administração.

Manutenção: o bloqueio neuromuscular pode ser prolongado com doses de manutenção de **Nimbium**[®] injetável. . Em pacientes de 2 a 12 anos de idade, uma dose de 0,02 mg/kg proporciona aproximadamente nove minutos de bloqueio neuromuscular clinicamente eficaz adicional durante anestesia por halotano. Doses de manutenção consecutivas não resultam em prolongamento progressivo do efeito.

Não há dados suficientes para se descrever recomendação específica para a dosagem de manutenção em pacientes pediátricos de 2 a 12 anos de idade durante anestesia com opioides. Entretanto, dados muito limitados, obtidos de estudos clínicos em pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade, sugerem que a dose de manutenção de 0,03 mg/kg pode prolongar o bloqueio neuromuscular clinicamente efetivo por um período de até 25 minutos, durante anestesia com opioides.

Recuperação espontânea: a taxa de recuperação do bloqueio neuromuscular é independente da dose de **Nimbium**[®] Injetável administrada. Durante anestesia por opioides ou halotano, os tempos médios de 25% a 75% e de 5% a 95% de recuperação são de aproximadamente 11 e 28 minutos, respectivamente.

Reversão: o bloqueio neuromuscular após a administração de **Nimbium**[®] Injetável pode ser revertido prontamente com doses padrão de inibidores da acetilcolinesterase. Os tempos médios para 25% a 75% de recuperação e para recuperação clínica completa (relação T₄:T₁ ≥ 0,7) são de, aproximadamente, dois e cinco minutos, respectivamente, após a administração do agente reversor a uma média de 13% da recuperação de T₁.

• **Uso através de infusão IV em adultos e crianças (2 a 12 anos de idade)**

Dosagem em adultos e crianças com idade entre 2 e 12 anos: a manutenção do bloqueio neuromuscular pode ser alcançada por infusão de **Nimbium®** injetável. Uma velocidade de infusão inicial de 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h) é recomendada para restaurar 89% a 99% de supressão T₁ após evidências de recuperação espontânea. Após um período inicial de estabilização do bloqueio neuromuscular, uma velocidade de 1 a 2 µg/kg/min (0,06 a 0,12 mg/kg/h) deve ser adequada para manter o bloqueio nessa faixa etária na maioria dos pacientes. A redução da velocidade de infusão em aproximadamente 40% pode ser necessária quando **Nimbium®** injetável é administrado durante anestesia por isoflurano ou enflurano. A velocidade de infusão depende da concentração de cisatracúrio na solução de infusão, do grau de bloqueio neuromuscular desejado e do peso do paciente. A tabela seguinte fornece diretrizes para a administração de **Nimbium®** injetável não-diluído.

Velocidade de infusão de **Nimbium®** injetável 2 mg/mL:

Peso do paciente (kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocidade de infusão
	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

A infusão contínua de velocidade constante de **Nimbium®** injetável não está associada a aumento ou redução progressiva do efeito bloqueador neuromuscular. Após a descontinuação da infusão de **Nimbium®** injetável, a recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular ocorre numa velocidade comparável à da administração em *bolus* único.

Dosagem em idosos: não há necessidade de ajustes de dose para pacientes idosos. Neles, **Nimbium®** tem perfil farmacodinâmico similar ao observado em pacientes adultos jovens, mas, como acontece com outros bloqueadores neuromusculares, o produto pode ter início de ação um pouco mais lento.

Dosagem para pacientes com insuficiência renal: não há necessidade de ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal. Nesses pacientes, **Nimbium®** tem perfil farmacodinâmico similar ao observado em pacientes com função renal normal, mas o produto pode ter início de ação um pouco mais lento.

Dosagem para pacientes com insuficiência hepática: não há necessidade de ajustes de dose para pacientes com doença hepática em estágio terminal. Nesses pacientes, **Nimbium®** tem perfil farmacodinâmico similar ao observado em pacientes com função hepática normal, mas o produto pode ter início de ação um pouco mais rápido.

Dosagem para pacientes com doença cardiovascular: **Nimbium®** pode ser usado eficazmente para fornecer bloqueio neuromuscular em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Quando administrado por injeção rápida em *bolus* (ao longo de cinco a 10 segundos) a pacientes adultos com doença cardiovascular grave, **Nimbium®** não foi associado a efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em nenhuma das doses estudadas (≥ 0,4 mg/kg ou oito vezes DE₉₅). O uso de **Nimbium®** não foi estudado em crianças submetidas à cirurgia cardíaca.

Dosagem para pacientes de unidades de terapia intensiva: **Nimbium®** pode ser administrado por *bolus* e/ou infusão a pacientes adultos em unidade de terapia intensiva. Uma taxa de infusão inicial de 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h) é recomendada para pacientes adultos em UTIs. Pode haver variação interpacientes ampla na necessidade de dosagem, que pode aumentar ou diminuir com o tempo. Em estudos clínicos, a velocidade de infusão média foi de 3 µg/kg/min [faixa de 0,5 a 10,2 µg/kg/min (0,03 a 0,6 mg/kg/h)].

O tempo médio para recuperação espontânea completa, após infusão de longo prazo (até seis dias) de **Nimbium®** Injetável em pacientes em UTIs, foi de aproximadamente 50 minutos.

Velocidade de infusão de **Nimbium®** Injetável 5 mg/mL

Peso do paciente (kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocidade de infusão
	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

O perfil de recuperação após infusões de **Nimbium®** Injetável a pacientes de UTIs é independente da duração da infusão.

Dosagem em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca hipotérmica: não foram realizados estudos com **Nimbium®** Injetável em pacientes submetidos à cirurgia com hipotermia induzida (25°C a 28°C). Como acontece com outros bloqueadores neuromusculares, é esperado que a velocidade de infusão necessária para manter um relaxamento cirúrgico adequado nessas condições seja reduzida significativamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados relacionados a seguir baseiam-se nos estudos clínicos internos e foram utilizados na determinação da frequência dos eventos adversos. Para a classificação da frequência das reações adversas, a seguinte convenção tem sido aplicada: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 e < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100), rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000).

Dados de estudos clínicos**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** bradicardia, hipotensão**Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100):** rubor cutâneo, broncoespasmos, *rash* cutâneo**Dados pós-comercialização****Reações muito raras (<1/10.000):**

- reação anafilática. Reações anafiláticas com grau variável de gravidade foram observadas após a administração de agentes bloqueadores neuromusculares. Muito raramente foram relatadas reações anafiláticas graves em pacientes que receberam **Nimbium®** em associação a um ou mais agentes anestésicos.
- miopatia, fraqueza muscular. Ocorreram alguns relatos de fraqueza muscular e/ou miopatia após uso prolongado de relaxantes musculares em pacientes gravemente doentes em UTI. A maioria dos pacientes estava recebendo corticosteroides concomitantemente. Esses eventos foram relatados pouco frequentemente associados ao uso de **Nimbium®** e não possuem relação causal estabelecida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.**10. SUPERDOSE****Sintomas e sinais:** paralisia muscular prolongada e suas consequências são os principais sinais esperados após superdosagem de **Nimbium®**.**Tratamento:** é essencial manter a ventilação pulmonar e a oxigenação arterial até a recuperação da respiração espontânea adequada. Será necessária sedação completa, já que o nível de consciência não é afetado por **Nimbium®**. A recuperação pode ser acelerada pela administração de inibidores da acetilcolinesterase a partir do momento em que houver evidência de recuperação espontânea.**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.****III - DIZERES LEGAIS**

MS: 1.3764.0169

Farm. Resp.: Dr. Ewerton Luiz Favoretti
CRF-ES: 3042Fabricado por: Aspen SA Sterile Operations (Pty) Ltd.
8b Gibaud Road, Korsten, Gqeberha, 6020, República da África do Sul.Registrado e Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS- Serra - ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.****USO RESTRITO A HOSPITAIS****Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/08/2022.**

Nimbium_BU_PS_003 [Aspen SA Sterile Operations]



ANEXO B

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2018	0041111/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (10451)	30/06/2017	1328833/17-4	Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial) (11200)	- Dizeres Legais	VP/VPS	2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML; 2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML.
26/04/2021	1596036/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (10451)	N/A	N/A	N/A	- Reações Adversas	VPS	2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML; 2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML.
14/01/2022	0179817/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (10451)	24/09/2021	3777401/21-8	11041 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	- Dizeres legais	VP/VPS	2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML; 2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML.
20/04/2022	2479657/22-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (10451)	N/A	N/A	N/A	- Dizeres legais	VP/VPS	2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML; 2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML.
23/08/2022	Será gerado após o peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (10451)	02/08/2022	4494243/22-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	- Dizeres legais	VP/VPS	2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML; 2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML.

NIMBIUM[®] (besilato de cisatracúrio)

Nome da empresa: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Forma Farmacêutica: Solução injetável

Concentração: 2 mg/mL

Fabricante: GlaxoSmithKline Manufacturing SpA

NIMBIUM®

Besilato de cisatracúrio – Bula Profissional de Saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Nimbium®**

besilato de cisatracúrio

APRESENTAÇÃO**Nimbium®**, solução injetável, é apresentado em embalagens contendo 5 ampolas com 5 mL ou 10 mL (2 mg/mL).**USO INTRAVENOSO****USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE)****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução injetável de **Nimbium®** 2mg/mL contém:

cisatracúrio	2 mg (equivalente a 2,68 mg de besilato de cisatracúrio)
solução de ácido benzenossulfônico	q.s.p. pH 3,0 a 3,8
veículo (água para injetáveis)	q.s.p. 1 mL

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Nimbium® injetável é um bloqueador neuromuscular não-despolarizante de duração intermediária, para administração intravenosa. **Nimbium®** injetável é indicado para ser utilizado durante procedimentos cirúrgicos e outros procedimentos, e na terapia intensiva. É utilizado em associação à anestesia ou na sedação em Unidade de Tratamento Intensiva (UTI) para relaxamento da musculatura esquelética e para facilitar a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica.

Nimbium® injetável não contém conservantes antimicrobianos e é produzido com o intuito de uso em um único paciente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cisatracúrio demonstrou eficácia em causar relaxamento muscular em pacientes graves¹. Estudo realizado em crianças de 0 a 2 anos de idade demonstraram eficácia e segurança de Cisatracúrio². Estudo realizado em crianças demonstrou recuperação da função muscular mais rápida que outros agentes³.

1. Newman P J et al, Crit Care Med, 1997 vol 25, no 7: 1139-42

2. Odetola FO et al, Pediatr Crit Care Med, 2002 Vol 03 No 03, 250-4

3. Burmester M et al, Intensive Care Med, 2005, 31: 686-692

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

O cisatracúrio é um relaxante da musculatura esquelética benzilisoquinolínio, não despolarizante e de duração intermediária.

Estudos clínicos realizados em homens indicaram que **Nimbium®** não está associado à liberação dose-dependente de histamina, mesmo em doses de até (ou igual a) oito vezes a DE₉₅ (dose necessária para produzir a depressão de 95% da resposta contrátil do músculo adutor do polegar à estimulação do nervo ulnar).

O cisatracúrio se liga aos receptores colinérgicos na placa motora terminal, antagonizando a ação da acetilcolina e resultando em bloqueio competitivo da transmissão neuromuscular. Essa ação é prontamente revertida pelo uso de inibidores da acetilcolinesterase, como neostigmina ou edrofônio.

A DE₉₅ (dose necessária para produzir uma depressão de 95% da resposta contrátil do músculo adutor do polegar à estimulação do nervo ulnar) do cisatracúrio foi estimada em 0,05 mg/kg de peso corpóreo, durante anestesia com opioides (tiopental/fentanil/midazolam). A DE₉₅ de **Nimbium®** em crianças durante anestesia por halotano é de 0,04 mg/kg.

Propriedades farmacocinéticas**Farmacocinética em pacientes adultos:**

A farmacocinética não-compartimental do **Nimbium®** não se mostrou dose-dependente na faixa estudada (0,1 a 0,2 mg/kg, ou duas a quatro vezes a DE₉₅).

Os estudos populacionais confirmam e ampliam esses dados para doses de até 0,4 mg/kg (oito vezes a DE₉₅).

Distribuição

Após a administração de doses de 0,1 e 0,2 mg/kg de **Nimbium®** a pacientes cirúrgicos adultos saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário foi de 121 a 161 mL/kg.

Metabolismo

O cisatracúrio é degradado em pH e temperatura fisiológicos, pela eliminação de Hofmann (um processo químico), ao laudanosina e a um metabólito acrilato monoquaternário. O acrilato monoquaternário é hidrolisado por esterases plasmáticas não-específicas a um álcool monoquaternário. Esses metabólitos não possuem atividade bloqueadora neuromuscular.

Eliminação

A eliminação do cisatracúrio é amplamente órgão-independente, mas o fígado e os rins são as principais vias de eliminação de seus metabólitos.

Injeção IV em bolus

Os parâmetros farmacocinéticos após doses de 0,1 e 0,2 mg/kg de **Nimbium**[®] administradas a pacientes cirúrgicos adultos e sadios estão resumidos na tabela abaixo:

Parâmetro	Varição de valores médios
<i>Clearance</i>	4,7 a 5,7 mL/min/kg
Meia-vida de eliminação	22 a 29 min

Infusão IV

A farmacocinética do cisatracúrio após infusão de **Nimbium**[®] foi similar à farmacocinética após injeção única em bolus. A farmacocinética foi estudada em pacientes cirúrgicos adultos e sadios que receberam dose inicial em bolus de 0,1 mg/kg, seguida de infusão de manutenção de **Nimbium**[®] para manter supressão de 89 a 99% de T₁. O *clearance* médio do cisatracúrio foi de 6,9 mL/kg/min, e a meia-vida de eliminação, de 28 minutos. O perfil de recuperação após infusão de **Nimbium**[®] independe da duração da infusão e é similar ao perfil após injeções únicas em bolus.

Populações especiais

Idosos

Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do cisatracúrio, bem como no perfil de recuperação, entre pacientes idosos e pacientes adultos jovens. Em um estudo comparativo, o *clearance* plasmático não foi afetado pela idade. Pequenas diferenças no volume de distribuição (+17%) e meia vida (+4%) não afetaram o perfil de recuperação (ver Posologia).

Pacientes com insuficiência renal

Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do cisatracúrio entre pacientes com insuficiência renal terminal e pacientes adultos sadios. Em um estudo comparativo, não houve diferenças estatisticamente significativas ou clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos do **Nimbium**[®]. O perfil de recuperação do **Nimbium**[®] permaneceu inalterado nesse grupo de pacientes (ver Posologia).

Pacientes com insuficiência hepática

Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do cisatracúrio entre pacientes com insuficiência hepática terminal e pacientes adultos sadios. Em um estudo comparativo entre pacientes submetidos a transplante de fígado e adultos saudáveis, houve pequenas diferenças no volume de distribuição (+21%) e no *clearance* (+16%), mas que não afetaram a meia vida de eliminação do cisatracúrio. O perfil de recuperação permaneceu inalterado (ver Posologia).

Pacientes em UTI

A farmacocinética do cisatracúrio em pacientes em UTI, recebendo infusões prolongadas, é similar à de pacientes cirúrgicos adultos sadios, recebendo infusões ou injeções únicas em bolus. O *clearance* médio do cisatracúrio foi de 7,5 mL/kg/min, e a meia vida de eliminação, de 27 minutos. O perfil de recuperação após infusões de **Nimbium**[®] nesses pacientes independe da duração da infusão. As concentrações dos metabólitos foram mais altas em pacientes em UTI com função renal e/ou hepática alterada (ver Advertências e precauções). Esses metabólitos não contribuem para o bloqueio neuromuscular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nimbium[®] injetável é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cisatracúrio, atracúrio ou ácido benzenossulfônico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nimbium[®] paralisa a musculatura respiratória, assim como outros músculos esqueléticos, mas não tem efeito conhecido na consciência ou no limiar de dor. **Nimbium**[®] injetável deve ser administrado somente por ou sob a supervisão de um anestesista ou médicos de outra especialidade familiarizados com o uso e a ação de agentes bloqueadores neuromusculares. Devem estar à disposição equipamentos para intubação orotraqueal, manutenção da ventilação pulmonar e oxigenação arterial adequada. Deve-se ter cuidado ao se administrar **Nimbium**[®] a pacientes que apresentaram hipersensibilidade a outros bloqueadores neuromusculares, pois foram reportadas altas taxas de sensibilidade cruzada (superior a 50%) entre agentes bloqueadores neuromusculares (ver Contraindicações).

Nimbium[®] não apresenta propriedades vagolíticas ou de bloqueio ganglionar. Como consequência, **Nimbium**[®] não exerce efeito significativo sobre a frequência cardíaca e não irá compensar a bradicardia produzida por vários agentes anestésicos ou pela estimulação vagal durante a cirurgia.

Pacientes com miastenia *gravis* e outras doenças neuromusculares apresentaram grande aumento da sensibilidade a agentes bloqueadores não-despolarizantes. Uma dose inicial de não mais do que 0,02 mg/kg de **Nimbium**[®] é recomendada para esses pacientes.

Graves alterações ácido-base e/ou hidroeletrólíticas podem aumentar ou diminuir a sensibilidade dos pacientes aos bloqueadores neuromusculares.

Nimbium® não foi estudado em pacientes com histórico de hipertermia maligna. Estudos realizados em porcos suscetíveis à hipertermia maligna indicaram que **Nimbium®** não induz essa síndrome.

Nimbium® não foi estudado em pacientes queimados. Entretanto, como acontece com outros bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, deve-se obrigatoriamente considerar a possível necessidade de aumento da dose e a redução da duração da ação quando **Nimbium®** for administrado a esses pacientes.

Nimbium® injetável é hipotônico e não deve ser administrado na mesma linha de infusão de transfusão de sangue.

Pacientes em UTI

Quando administrado a animais de laboratório em altas doses, a laudanosina, um metabólito do cisatracúrio e do atracúrio, foi associada à hipotensão transitória e, em algumas espécies, a efeitos cerebrais excitatórios.

Devido à menor necessidade de infusão de **Nimbium®**, as concentrações plasmáticas de laudanosina correspondem, aproximadamente, a um terço (1/3) daquelas encontradas após a infusão do atracúrio.

Houve raros relatos de convulsões em pacientes em UTI que receberam atracúrio e outros agentes. Esses pacientes geralmente apresentavam uma ou mais condições clínicas que predisõem a convulsões (por exemplo, traumatismo craniano, encefalopatia hipóxica, edema cerebral, encefalite viral, uremia).

Não foi estabelecida relação causal com a laudanosina.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

O risco mutagênico para pacientes submetidos a relaxamento muscular com **Nimbium®** é considerado insignificante.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Estas precauções não são relevantes em relação a **Nimbium®**.

Nimbium® será sempre usado em combinação com o anestésico geral e, conseqüentemente, precauções usuais relativas à realização de tarefas após anestesia geral são aplicadas.

Gravidez e lactação

Estudos de fertilidade não foram conduzidos.

Estudos em animais indicaram que o cisatracúrio não exerce efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal.

Nimbium® somente deve ser administrado durante a gravidez se o benefício para a mãe for maior do que qualquer possível risco para o feto.

Não se sabe se o cisatracúrio ou seus metabólitos são excretados no leite materno.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Muitas drogas mostraram ter influência sobre a magnitude e/ou duração da ação de agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes, incluindo:

Aumento do efeito

- Anestésicos:
 - agentes voláteis, como enflurano, isoflurano e halotano;
 - cetamina;
 - outros agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes.
- Outras drogas:
 - antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclina, lincomicina e clindamicina;
 - antiarrítmicos, incluindo propranolol, bloqueadores de canal de cálcio, lidocaína, procainamida e quinidina;
 - diuréticos, incluindo furosemida e, possivelmente, tiazidas, manitol e acetazolamida;
 - sais de magnésio;
 - sais de lítio;
 - drogas bloqueadoras ganglionares: trimetafano e hexametônio.

Em casos raros, determinadas drogas podem agravar ou revelar miastenia *gravis* latente ou induzir uma síndrome miastênica, resultando em aumento da sensibilidade a agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes. Estas drogas incluem vários antibióticos, betabloqueadores (propranolol, oxprenolol), antiarrítmicos (procainamida, quinidina), drogas antirreumáticas (cloroquina, D-penicilamina), trimetafano, clorpromazina, esteroides, fenitoína e lítio.

A administração de suxametônio para prolongar os efeitos de agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes podem resultar em um prolongado e complexo bloqueio, o qual pode ser de difícil reversão com anticolinesterásicos.

Redução do efeito

- administração crônica prévia de fenitoína ou carbamazepina;
- tratamentos com agentes anticolinesterase comumente usados no tratamento da doença de Alzheimer (por exemplo, donepezil) podem reduzir a duração e diminuir a taxa do bloqueio neuromuscular com cisatracúrio.

Não causa efeito

- A administração prévia de suxametônio não tem nenhum efeito sobre a duração do bloqueio neuromuscular, após a administração de doses em *bolus* de cisatracúrio injetável ou nos requisitos da taxa de infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**Cuidados de Conservação**

Manter o produto na embalagem original, sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) e protegido da luz. Não congelar.

Nimbium[®], quando diluído, é física e quimicamente estável por até 24 horas, quando armazenado entre 5°C e 25°C.

Nimbium[®] tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter entre 5°C e 25°C por até 24 horas.

Aspectos físicos/Características organolépticas

Solução variando de incolor a amarelo pálido ou amarelo esverdeado, praticamente livre de material particulado visível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nimbium[®] injetável, quando diluído, é física e quimicamente estável por até 24 horas entre 5°C e 25°C, em concentrações entre 0,1 e 2,0 mg/mL, nos seguintes fluidos de infusão, em recipientes de cloreto de polivinila (PVC) ou de polipropileno:

- infusão intravenosa de solução fisiológica (0,9% p/v)
- infusão intravenosa de dextrose (5% p/v)
- infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,18% p/v) e dextrose (4% p/v)
- infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,45% p/v) e dextrose (2,5% p/v)

Em casos raros, determinadas drogas podem agravar ou revelar miastenia *gravis* latente ou induzir uma síndrome miastênica, resultando em aumento da sensibilidade a agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes. Estas drogas incluem vários antibióticos, betabloqueadores (propranolol, oxprenolol), antiarrítmicos (procainamida, quinidina), drogas antirreumáticas (cloroquina, D-penicilamina), trimetafano, clorpromazina, esteroides, fenitoína e lítio.

Nimbium[®] não contém conservantes antimicrobianos. Por isso, a diluição deve ser efetuada imediatamente antes do uso, e a administração deve começar o mais rápido possível após sua preparação. Qualquer solução (diluída ou não) remanescente deve ser descartada.

Nimbium[®] não é quimicamente estável quando diluído com Solução de Ringer Lactato.

Nimbium[®] injetável mostrou-se compatível com as seguintes drogas perioperatórias de uso comum, quando misturado em condições simulando a administração numa infusão IV através de um adaptador Y: cloridrato de alfentanil, droperidol, citrato de fentanil, cloridrato de midazolam e citrato de sufentanil.

Quando outras drogas são administradas através da mesma agulha ou cânula que **Nimbium**[®], é recomendado que cada droga seja lavada com um volume adequado de um fluido intravenoso apropriado como, por exemplo, infusão intravenosa de solução fisiológica 0,9% (p/v).

Como **Nimbium**[®] só é estável em soluções ácidas, ele não deve ser misturado na mesma seringa ou administrado simultaneamente através da mesma agulha de soluções alcalinas como, por exemplo, tiopental sódico. **Nimbium**[®] não é compatível com quetorolac trometamol ou emulsão injetável de propofol.

Como acontece com outras drogas administradas por via intravenosa, quando uma veia de pequeno calibre é selecionada como local de injeção, **Nimbium**[®] deve ser passado através da veia com um fluido intravenoso apropriado, como a infusão intravenosa de solução fisiológica (0,9% p/v).

Assim como outros agentes bloqueadores neuromusculares, recomenda-se o monitoramento da função neuromuscular durante a utilização de **Nimbium**[®] a fim de se individualizar as doses necessárias.

- **Uso através de injeção IV em bolus em adultos**

Intubação orotraqueal: a dose de **Nimbium**[®] recomendada para intubação em adultos é 0,15 mg/kg, administrada rapidamente ao longo de cinco a dez segundos. Essa dose produz condições de boas a excelentes para a intubação orotraqueal em 120 segundos após a administração.

Doses mais altas reduzem o tempo para o início do bloqueio neuromuscular. A tabela a seguir resume o valor médio dos dados farmacodinâmicos quando uma injeção de **Nimbium**[®] é administrada em doses de 0,1 a 0,4 mg/kg a pacientes adultos sadios durante anestesia por opioides (tiopental/fentanil/midazolam) ou por propofol.

Dose inicial de Nimbium [®] injetável (mg/kg)	Anestésico utilizado	Tempo para supressão de 90% T ₁ * (min)	Tempo para supressão máxima T ₁ * (min)	Tempo para recuperação de 25% espontânea T ₁ * (min)
0,1	opioides	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opioides	2,4	2,9	65
0,4	opioides	1,5	1,9	91

* Resposta contrátil única, assim como o primeiro componente de uma sequência de quatro respostas do músculo adutor do polegar após estimulação elétrica supramáxima do nervo ulnar.

A anestesia por enflurano ou isoflurano pode prolongar a duração clinicamente eficaz de uma dose inicial de **Nimbium**[®] em até 15%.

Dose de manutenção: o bloqueio neuromuscular pode ser prolongado com doses de manutenção de **Nimbium**[®]. Uma dose de 0,03 mg/kg proporciona aproximadamente 20 minutos adicionais de bloqueio neuromuscular clinicamente eficaz durante anestesia por opioides ou propofol. Doses de manutenção consecutivas não resultam em prolongamento progressivo do efeito.

Recuperação espontânea: iniciada a recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular, a velocidade é independente da dose administrada de **Nimbium**[®]. Durante anestesia por opioides ou propofol, os tempos médios de recuperação de 25% a 75% e de 5% a 95% são aproximadamente de 13 e 30 minutos, respectivamente.

Reversão: o bloqueio neuromuscular após a administração de **Nimbium**[®] pode ser revertido rapidamente com doses padrão de inibidores da acetilcolinesterase. Os tempos médios para 25 a 75% de recuperação e para recuperação clínica completa (relação T₄:T₁ ≥ 0,7) são de aproximadamente dois e cinco minutos, respectivamente, após a administração do agente reversor em uma média de 13% da recuperação de T₁.

- **Uso através de injeção IV em bolus em crianças (2 a 12 anos de idade)**

A dose inicial de **Nimbium**[®] injetável recomendada para crianças com idade entre 2 e 12 anos é de 0,1 mg/kg, administrada em cinco a 10 segundos. A tabela seguinte resume os dados farmacodinâmicos médios obtidos durante anestesia por opioides. A dose de 0,1 mg/kg apresenta início de ação mais rápido, duração clinicamente eficaz mais curta e perfil mais rápido de recuperação espontânea do que em adultos sob condições anestésicas semelhantes.

Dose inicial de Nimbium [®] - Injetável (mg/kg)	Anestésico utilizado	Tempo para supressão de 90% (min)	Tempo para supressão máxima (min)	Tempo para recuperação de 25% espontânea (min)
0,1	opioides	1,7	2,8	28
0,08	halotano	1,7	2,5	31

Baseando-se nos dados acima, é esperado que o halotano potencialize o efeito bloqueador neuromuscular do **Nimbium**[®] em aproximadamente 20%. Não há informação disponível do uso de **Nimbium**[®] em crianças durante anestesia por isoflurano ou enflurano, mas pode-se esperar que estes agentes também prolonguem a duração clinicamente eficaz de uma dose de **Nimbium**[®] em aproximadamente 15% a 20%.

Intubação orotraqueal: apesar de a intubação orotraqueal não ter sido especificamente estudada nesse grupo etário, o início de ação é mais rápido do que em adultos e, portanto, a intubação também deve ser possível em dois minutos após a administração.

Manutenção: o bloqueio neuromuscular pode ser prolongado com doses de manutenção de **Nimbium**[®] injetável. . Em pacientes de 2 a 12 anos de idade, uma dose de 0,02 mg/kg proporciona aproximadamente nove minutos de bloqueio neuromuscular clinicamente eficaz adicional durante anestesia por halotano. Doses de manutenção consecutivas não resultam em prolongamento progressivo do efeito.

Não há dados suficientes para se descrever recomendação específica para a dosagem de manutenção em pacientes pediátricos de 2 a 12 anos de idade durante anestesia com opioides. Entretanto, dados muito limitados, obtidos de estudos clínicos em pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade, sugerem que a dose de manutenção de 0,03 mg/kg pode prolongar o bloqueio neuromuscular clinicamente efetivo por um período de até 25 minutos, durante anestesia com opioides.

Recuperação espontânea: a taxa de recuperação do bloqueio neuromuscular é independente da dose de **Nimbium**[®] Injetável administrada. Durante anestesia por opioides ou halotano, os tempos médios de 25% a 75% e de 5% a 95% de recuperação são de aproximadamente 11 e 28 minutos, respectivamente.

Reversão: o bloqueio neuromuscular após a administração de **Nimbium**[®] Injetável pode ser revertido prontamente com doses padrão de inibidores da acetilcolinesterase. Os tempos médios para 25% a 75% de recuperação e para recuperação clínica completa (relação T₄:T₁ ≥ 0,7) são de, aproximadamente, dois e cinco minutos, respectivamente, após a administração do agente reversor a uma média de 13% da recuperação de T₁.

• **Uso através de infusão IV em adultos e crianças (2 a 12 anos de idade)**

Dosagem em adultos e crianças com idade entre 2 e 12 anos: a manutenção do bloqueio neuromuscular pode ser alcançada por infusão de **Nimbium®** injetável. Uma velocidade de infusão inicial de 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h) é recomendada para restaurar 89% a 99% de supressão T₁ após evidências de recuperação espontânea. Após um período inicial de estabilização do bloqueio neuromuscular, uma velocidade de 1 a 2 µg/kg/min (0,06 a 0,12 mg/kg/h) deve ser adequada para manter o bloqueio nessa faixa etária na maioria dos pacientes. A redução da velocidade de infusão em aproximadamente 40% pode ser necessária quando **Nimbium®** injetável é administrado durante anestesia por isoflurano ou enflurano. A velocidade de infusão depende da concentração de cisatracúrio na solução de infusão, do grau de bloqueio neuromuscular desejado e do peso do paciente. A tabela seguinte fornece diretrizes para a administração de **Nimbium®** injetável não-diluído.

Velocidade de infusão de **Nimbium®** injetável 2 mg/mL:

Peso do paciente (kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocidade de infusão
	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

A infusão contínua de velocidade constante de **Nimbium®** injetável não está associada a aumento ou redução progressiva do efeito bloqueador neuromuscular. Após a descontinuação da infusão de **Nimbium®** injetável, a recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular ocorre numa velocidade comparável à da administração em *bolus* único.

Dosagem em idosos: não há necessidade de ajustes de dose para pacientes idosos. Neles, **Nimbium®** tem perfil farmacodinâmico similar ao observado em pacientes adultos jovens, mas, como acontece com outros bloqueadores neuromusculares, o produto pode ter início de ação um pouco mais lento.

Dosagem para pacientes com insuficiência renal: não há necessidade de ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal. Nesses pacientes, **Nimbium®** tem perfil farmacodinâmico similar ao observado em pacientes com função renal normal, mas o produto pode ter início de ação um pouco mais lento.

Dosagem para pacientes com insuficiência hepática: não há necessidade de ajustes de dose para pacientes com doença hepática em estágio terminal. Nesses pacientes, **Nimbium®** tem perfil farmacodinâmico similar ao observado em pacientes com função hepática normal, mas o produto pode ter início de ação um pouco mais rápido.

Dosagem para pacientes com doença cardiovascular: **Nimbium®** pode ser usado eficazmente para fornecer bloqueio neuromuscular em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Quando administrado por injeção rápida em *bolus* (ao longo de cinco a 10 segundos) a pacientes adultos com doença cardiovascular grave, **Nimbium®** não foi associado a efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em nenhuma das doses estudadas (≥ 0,4 mg/kg ou oito vezes DE₉₅). O uso de **Nimbium®** não foi estudado em crianças submetidas à cirurgia cardíaca.

Dosagem para pacientes de unidades de terapia intensiva: **Nimbium®** pode ser administrado por *bolus* e/ou infusão a pacientes adultos em unidade de terapia intensiva. Uma taxa de infusão inicial de 3 µg/kg/min (0,18 mg/kg/h) é recomendada para pacientes adultos em UTIs. Pode haver variação interpacientes ampla na necessidade de dosagem, que pode aumentar ou diminuir com o tempo. Em estudos clínicos, a velocidade de infusão média foi de 3 µg/kg/min [faixa de 0,5 a 10,2 µg/kg/min (0,03 a 0,6 mg/kg/h)].

O tempo médio para recuperação espontânea completa, após infusão de longo prazo (até seis dias) de **Nimbium®** Injetável em pacientes em UTIs, foi de aproximadamente 50 minutos.

Velocidade de infusão de **Nimbium®** Injetável 5 mg/mL

Peso do paciente (kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocidade de infusão
	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

O perfil de recuperação após infusões de **Nimbium®** Injetável a pacientes de UTIs é independente da duração da infusão.

Dosagem em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca hipotérmica: não foram realizados estudos com **Nimbium®** Injetável em pacientes submetidos à cirurgia com hipotermia induzida (25°C a 28°C). Como acontece com outros bloqueadores neuromusculares, é esperado que a velocidade de infusão necessária para manter um relaxamento cirúrgico adequado nessas condições seja reduzida significativamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os dados relacionados a seguir baseiam-se nos estudos clínicos internos e foram utilizados na determinação da frequência dos eventos adversos. Para a classificação da frequência das reações adversas, a seguinte convenção tem sido aplicada: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 e < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100), rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000) e muito rara (< 1/10.000).

Dados de estudos clínicos

Reações comuns (>1/100 e <1/10): bradicardia, hipotensão

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): rubor cutâneo, broncoespasmos, *rash* cutâneo

Dados pós-comercialização

Reações muito raras (<1/10.000):

- reação anafilática. Reações anafiláticas com grau variável de gravidade foram observadas após a administração de agentes bloqueadores neuromusculares. Muito raramente foram relatadas reações anafiláticas graves em pacientes que receberam **Nimbium®** em associação a um ou mais agentes anestésicos.
- miopatia, fraqueza muscular. Ocorreram alguns relatos de fraqueza muscular e/ou miopatia após uso prolongado de relaxantes musculares em pacientes gravemente doentes em UTI. A maioria dos pacientes estava recebendo corticosteroides concomitantemente. Esses eventos foram relatados pouco frequentemente associados ao uso de **Nimbium®** e não possuem relação causal estabelecida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais: paralisia muscular prolongada e suas consequências são os principais sinais esperados após superdosagem de **Nimbium®**.

Tratamento: é essencial manter a ventilação pulmonar e a oxigenação arterial até a recuperação da respiração espontânea adequada. Será necessária sedação completa, já que o nível de consciência não é afetado por **Nimbium®**. A recuperação pode ser acelerada pela administração de inibidores da acetilcolinesterase a partir do momento em que houver evidência de recuperação espontânea.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.3764.0169

Farm. Resp.: Dra. Viviane L. Santiago Ferreira
CRF-ES: 5139

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing SpA
Strada Provinciale Asolana n.º 90 (loc. San Polo),
43056 Torrile (PR) – Parma – Itália.

Registrado e Importado por:

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.
Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS- Serra - ES
CNPJ: 02.433.631/0001-20
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Nimbium_BU_PS_002

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/04/2021.



ANEXO B

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Itens da Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2018	0041111/18-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (10451)	30/06/2017	1328833/17-4	Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial) (11200)	- Dizeres Legais	VP/VPS	2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML; 2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML.
26/04/2021	Será gerado ao fim do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (10451)	N/A	N/A	N/A	- Reações Adversas	VPS	2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML; 2MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML.