

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Nimbex 2 mg/ml solução injetável/perfusão.

Nimbex Forte 5 mg/ml solução injetável/perfusão.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 2,68 mg de besilato de cisatracúrio equivalente a 2 mg de cisatracúrio.

Uma ampola de 2,5 ml contém 5 mg de cisatracúrio.

Uma ampola de 5 ml contém 10 mg de cisatracúrio.

Uma ampola de 10 ml contém 20 mg de cisatracúrio.

Uma ampola de 25 ml contém 50 mg de cisatracúrio.

Cada ml de solução contém 6,70 mg de besilato de cisatracúrio equivalente a 5 mg de cisatracúrio.

Um frasco para injetáveis de 30 ml contém 150 mg de cisatracúrio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável/perfusão.

Solução incolor a amarelo pálido ou amarelo/esverdeada. Praticamente livre de partículas visíveis.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Nimbex é um bloqueador neuromuscular não despolarizante com duração de ação intermédia, para administração intravenosa.

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Nimbex está indicado para utilização em cirurgia e outros procedimentos em adultos e crianças com idade igual ou superior a 1 mês. Nimbex está também indicado para utilização em adultos na Unidade de Cuidados Intensivos. Nimbex pode ser utilizado como adjuvante da anestesia geral ou da sedação na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), para relaxar os músculos esqueléticos e facilitar a intubação traqueal e a ventilação mecânica.

## 4.2 Posologia e modo de administração

Nimbex deve ser administrado apenas por, ou sob supervisão de, anestesiologistas ou outros clínicos familiarizados com a utilização e ação dos bloqueadores neuromusculares. Têm de estar disponíveis condições apropriadas para intubação traqueal, manutenção da ventilação pulmonar e oxigenação arterial adequada.

Nimbex não deve ser misturado na mesma seringa ou administrado simultaneamente através da mesma agulha com emulsão injetável de propofol ou com soluções alcalinas tais como tiopental sódico (ver secção 6.2).

Nimbex não contém conservantes antimicrobianos e destina-se a utilização individualizada.

### Monitorização

Tal como com outros bloqueadores neuromusculares, recomenda-se a monitorização da função neuromuscular durante a utilização de Nimbex, de modo a individualizar a dose necessária.

### Administração por bólus intravenoso

#### Posologia em adultos

Intubação traqueal: a dose de Nimbex recomendada para intubação no adulto é de 0,15 mg/kg (peso corporal). Esta dose proporciona condições boas a excelentes para intubação traqueal 120 segundos após administração de Nimbex, posteriormente à indução da anestesia com propofol.

Doses superiores reduzirão o tempo para início do bloqueio neuromuscular.

A Tabela 1 resume os dados farmacodinâmicos médios após administração de Nimbex em doses de 0,1 a 0,4 mg/kg (peso corporal) a adultos saudáveis durante anestesia opioide (tiopental/fentanilo/midazolam) ou com propofol.

Tabela 1: Dados Farmacodinâmicos Médios Após uma Série de Doses de Cisatracúrio

Dose inicial de Nimbex mg/kg (peso corporal)	Historial anestésico	Tempo para 90% de supressão de T <sub>1</sub> * (minutos)	Tempo para supressão máxima de T <sub>1</sub> * (minutos)	Tempo para 25% de recuperação espontânea de T <sub>1</sub> * (minutos)
0,1	opioide	3,4	4,8	45
0,15	propofol	2,6	3,5	55
0,2	opioide	2,4	2,9	65
0,4	opioide	1,5	1,9	91

\* T<sub>1</sub> Resposta de contração única assim como do primeiro componente da resposta "Train-of-four" do músculo adutor do polegar após estimulação elétrica supramaximal do nervo ulnar.

A anestesia com enflurano ou isoflurano poderá prolongar até 15% a duração clinicamente eficaz de uma dose inicial de Nimbex.

Manutenção: o bloqueio neuromuscular pode ser prolongado com doses de manutenção de Nimbex. Uma dose de 0,03 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 20 minutos de bloqueio neuromuscular clinicamente eficaz adicional durante anestesia opioide ou com propofol.

Doses de manutenção consecutivas não resultam em prolongamento progressivo do efeito.

Recuperação espontânea: uma vez iniciada a recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular, a velocidade de recuperação é independente da dose de Nimbex administrada. Durante a anestesia opioide ou com propofol as medianas dos tempos para 25 a 75% e de 5 a 95% de recuperação são de, aproximadamente, 13 e 30 minutos, respectivamente.

Reversão: após administração de Nimbex, o bloqueio neuromuscular é rapidamente reversível com doses padrão de anticolinesterásicos. Os tempos médios para 25 a 75% de recuperação e para recuperação clínica completa (razão T<sub>4</sub>:T<sub>1</sub> ≥ 0,7) são de, aproximadamente, 4 e 9 minutos respectivamente, após administração do agente de reversão a uma média de 10% de recuperação T<sub>1</sub>.

#### Posologia em doentes pediátricos

Intubação traqueal (doentes pediátricos de 1 mês a 12 anos de idade): tal como nos adultos, a dose de Nimbex recomendada para intubação é de 0,15 mg/kg (peso corporal) administrada rapidamente ao longo de 5 a 10 segundos. Esta dose proporciona condições boas a excelentes para intubação traqueal 120 segundos após administração de Nimbex. Nas tabelas 2, 3 e 4 incluem-se os dados farmacodinâmicos relativos a esta dose.

Nimbex não foi estudado para intubação de doentes pediátricos das Classes ASA III-IV. A informação sobre a utilização de Nimbex em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos sujeitos a cirurgia major ou prolongada é limitada.

Em doentes pediátricos com idade compreendida entre 1 mês e 12 anos, Nimbex tem uma duração clinicamente eficaz inferior e um perfil de recuperação espontânea mais rápido do que os observados em adultos sob condições anestésicas similares. Nas tabelas 2 e 3 resumem-se as pequenas diferenças observadas no perfil farmacodinâmico de doentes com idade entre 1 e 11 meses e 1 e 12 anos.

Tabela 2: Doentes Pediátricos com idade entre 1 e 11 meses

Dose de Nimbex mg/kg (peso corporal)	Historial anestésico	Tempo para 90% de supressão (minutos)	Tempo para supressão máxima (minutos)	Tempo para 25% de recuperação espontânea de T <sub>1</sub> (minutos)
0,15	halotano	1,4	2,0	52
0,15	opioide	1,4	1,9	47

Tabela 3: Doentes Pediátricos com idade entre 1 e 12 anos

Dose de Nimbex mg/kg (peso corporal)	Historial anestésico	Tempo para 90% de supressão (minutos)	Tempo para supressão máxima (minutos)	Tempo para 25% de recuperação espontânea de T <sub>1</sub> (minutos)
0,15	halotano	2,3	3,0	43
0,15	opioide	2,6	3,6	38

Quando Nimbex não é utilizado para intubação: pode ser utilizada uma dose inferior a 0,15 mg/kg. A tabela 4 apresenta os dados farmacodinâmicos quando se administram doses de 0,08 e 0,1 mg/kg a doentes pediátricos com idade entre 2 e 12 anos:

Tabela 4: Doentes Pediátricos com idade entre 2 e 12 anos

Dose de Nimbex mg/kg (peso corporal)	Historial anestésico	Tempo para 90% de supressão (minutos)	Tempo para supressão máxima (minutos)	Tempo para 25% de recuperação espontânea de T <sub>1</sub> (minutos)
0,08	halotano	1,7	2,5	31
0,1	opioide	1,7	2,8	28

A utilização de Nimbex com administração prévia de suxametónio não foi estudada em doentes pediátricos (ver secção 4.5).

É de esperar que o halotano prolongue até 20% a duração da eficácia clínica de uma dose de Nimbex. Não está disponível informação sobre a utilização de Nimbex em crianças durante a anestesia com outros anestésicos fluorocarbonados halogenados, mas será de esperar que estes anestésicos prolonguem também a duração da eficácia clínica de uma dose de Nimbex.

Manutenção (doentes pediátricos com idade entre 2 a 12 anos): o bloqueio neuromuscular pode ser prolongado com doses de manutenção de Nimbex. Em doentes pediátricos com idade entre 2 e 12 anos, uma dose de 0,02 mg/kg (peso corporal) proporciona aproximadamente 9 minutos de bloqueio neuromuscular clinicamente eficaz adicional

durante a anestesia com halotano. Doses de manutenção consecutivas não resultam no prolongamento progressivo do efeito.

Os dados disponíveis são insuficientes para fazer uma recomendação específica sobre a manutenção da dose em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos. No entanto, dados muito limitados de ensaios clínicos em doentes pediátricos com idade inferior a 2 anos, sugerem que uma dose de manutenção de 0,03 mg/kg pode prolongar o bloqueio neuromuscular clinicamente eficaz por um período até 25 minutos, durante a anestesia opioide.

Recuperação espontânea: uma vez iniciada a recuperação do bloqueio neuromuscular, a velocidade de recuperação é independente da dose de Nimbex administrada. Durante a anestesia opioide ou com halotano, as medianas dos tempos para 25 a 75% e para 5 a 95% de recuperação são de, aproximadamente, 11 e 28 minutos, respetivamente.

Reversão: após administração de Nimbex, o bloqueio neuromuscular é rapidamente reversível com doses padrão de anticolinesterásicos. Os tempos médios para 25 a 75% de recuperação e para recuperação clínica completa (razão  $T_4:T_1 \geq 0,7$ ) são de, aproximadamente, 2 e 5 minutos respetivamente, após administração do agente de reversão a uma média de 13% de recuperação  $T_1$ .

#### Administração por perfusão intravenosa

##### Posologia em adultos e crianças dos 2 aos 12 anos

A manutenção do bloqueio neuromuscular pode ser obtida por perfusão de Nimbex. Recomenda-se uma velocidade de perfusão inicial de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (peso corporal)/min (0,18 mg/kg/h) para recuperar 89-99% de supressão  $T_1$ , após evidência de recuperação espontânea. Depois de um período inicial de estabilização do bloqueio neuromuscular, uma velocidade de 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (peso corporal)/min (0,06-0,12 mg/kg/h) deverá ser adequada para manter o bloqueio dentro destes limites na maioria dos doentes.

Quando Nimbex é administrado durante a anestesia com isoflurano ou enflurano, poderá ser necessária redução da velocidade de perfusão até 40% (ver secção 4.5).

A velocidade de perfusão dependerá da concentração de cisatracúrio na solução de perfusão, do grau de bloqueio neuromuscular pretendido e do peso do doente. A tabela 5 fornece dados para a administração de Nimbex não diluído.

Tabela 5: Velocidade de perfusão de Nimbex 2 mg/ml

Doente (peso corporal) (kg)	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )				Velocidade de perfusão
	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 perfusão contínua de Nimbex a velocidade constante não está associada com um aumento ou diminuição progressivos do efeito de bloqueio neuromuscular.

Após interrupção da perfusão de Nimbex, a recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular prossegue a uma velocidade comparável à observada após administração de uma dose única em bólus.

#### Posologia em recém-nascidos (idade inferior a 1 mês)

Não se recomenda a administração de Nimbex em recém-nascidos, pois não foi estudado nesta população de doentes.

#### Posologia em idosos

Não é necessário alterar a posologia em doentes idosos. Nestes doentes, Nimbex tem um perfil farmacodinâmico semelhante ao observado em doentes adultos jovens, no entanto, como com outros bloqueadores neuromusculares, poderá ter um início de ação ligeiramente mais lento.

#### Posologia em doentes com insuficiência renal

Não é necessário alterar a posologia em doentes com insuficiência renal. Nestes doentes, Nimbex tem um perfil farmacodinâmico semelhante ao observado em doentes com função renal normal podendo, no entanto, ter um início de ação ligeiramente mais lento.

#### Posologia em doentes com insuficiência hepática

Não é necessário alterar a posologia em doentes com doença hepática terminal. Nestes doentes, Nimbex tem um perfil farmacodinâmico semelhante ao observado em doentes com função hepática normal podendo, no entanto, ter um início de ação ligeiramente mais rápido.

#### Posologia em doentes com doença cardiovascular

Quando administrado por injeção em bólus rápido (5 a 10 segundos) a doentes adultos com doença cardiovascular grave (New York Heart Association Classe I-III) sujeitos a cirurgia de by-pass das coronárias (CABG), Nimbex não tem sido associado a efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em qualquer das doses estudadas (doses inferiores ou iguais a 0,4 mg/kg (8 x DE<sub>95</sub>). No entanto, a informação relativa a doses superiores a 0,3 mg/kg nesta população de doentes é limitada.

Nimbex não foi estudado em crianças sujeitas a cirurgia cardíaca.

#### Posologia em doentes na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Nimbex pode ser administrado em bólus e/ou perfusão a doentes adultos na UCI.

Para doentes adultos na UCI, recomenda-se uma velocidade de perfusão inicial de Nimbex de 3 µg/kg (peso corporal)/min (0,18 mg/kg/h). Pode haver uma grande variação

interindividual na dose necessária, podendo esta aumentar ou diminuir com o tempo. Nos ensaios clínicos realizados, a velocidade de perfusão média foi de 3 µg/kg/min [intervalo entre 0,5-10,2 µg/kg (peso corporal)/min (0,03-0,6 mg/kg/h)]. A tabela 6 fornece dados para a administração de Nimbex Forte 5 mg/ml não diluído.

A mediana dos tempos para uma recuperação espontânea completa após perfusão de Nimbex a longo prazo (até 6 dias) em doentes na UCI foi de, aproximadamente, 50 minutos.

Tabela 6: Velocidade de perfusão de Nimbex Forte 5 mg/ml

Doente (peso corporal) (Kg)	Dose (µg/kg/min)				Velocidade de perfusão
	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 perfusão de Nimbex em doentes na UCI é independente da duração da perfusão.

#### 4.3 Contraindicações

Nimbex está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao cisatracúrio, atracúrio ou ácido benzenossulfónico.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Tópicos específicos do produto

O cisatracúrio paralisa os músculos respiratórios e outros músculos esqueléticos, não se conhecendo efeitos sobre a consciência ou limiar da dor. Nimbex deve ser administrado apenas por, ou sob supervisão de, anestesistas ou outros clínicos familiarizados com a utilização e ação dos bloqueadores neuromusculares. Têm de estar disponíveis condições apropriadas para intubação traqueal, manutenção da ventilação pulmonar e oxigenação arterial adequada.

Recomenda-se precaução especial na administração de Nimbex a doentes que tenham mostrado hipersensibilidade a outros bloqueadores neuromusculares, dado ter sido notificada uma alta taxa (maior que 50%) de sensibilidade cruzada entre bloqueadores neuromusculares (ver secção 4.3).

O cisatracúrio não tem propriedades vagolíticas ou de bloqueio ganglionar significativas. Por consequência, Nimbex não tem efeitos clinicamente significativos na frequência cardíaca e não contrariará a bradicardia produzida por muitos anestésicos ou por estimulação vagal durante a cirurgia.

Doentes com miastenia gravis ou outras formas de doença neuromuscular têm mostrado sensibilidade bastante aumentada aos bloqueadores não despolarizantes. Recomenda-se uma dose inicial não superior a 0,02 mg/kg de Nimbex nestes doentes.

As anomalias electrolíticas e/ou ácido-base graves, podem aumentar ou diminuir a sensibilidade dos doentes aos bloqueadores neuromusculares.

Não existe informação sobre a utilização de Nimbex em recém-nascidos com idade inferior a 1 mês visto não ter sido estudado nesta população de doentes.

O cisatracúrio não foi estudado em doentes com história de hipertermia maligna. Estudos em porcos susceptíveis à hipertermia maligna, indicaram que o cisatracúrio não desencadeia esta síndrome.

Não existem estudos com cisatracúrio em doentes submetidos a cirurgia com hipotermia induzida (25-28°C). Como com outros bloqueadores neuromusculares, prevê-se que a velocidade de perfusão necessária para manter relaxamento cirúrgico adequado nestas condições, seja significativamente reduzida.

O cisatracúrio não foi estudado em doentes com queimaduras; no entanto, como com outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, deve considerar-se a possibilidade de ser necessário aumentar a dose e reduzir a duração de ação caso se administre Nimbex a estes doentes.

Nimbex é hipotónico e não pode ser utilizado no mesmo tubo de perfusão de uma transfusão sanguínea.

Doentes na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI):

Quando administrada em animais de laboratório em doses elevadas, a laudanosina, um metabolito do cisatracúrio e do atracúrio, tem sido associada a hipotensão transitória e, em algumas espécies, a efeitos excitatórios cerebrais. Nas espécies animais mais sensíveis, estes efeitos ocorreram a concentrações plasmáticas de laudanosina semelhantes às observadas em alguns doentes na UCI, após perfusão prolongada de atracúrio.

Em consistência com a necessidade de diminuição da velocidade de perfusão do cisatracúrio, as concentrações plasmáticas da laudanosina são aproximadamente um terço das obtidas após perfusão de atracúrio.

Foram notificados casos raros de convulsões em doentes na UCI que receberam atracúrio e outros fármacos. Estes doentes apresentavam, em geral, uma ou mais situações clínicas predisponentes a convulsões (p.ex.: traumatismo craniano, encefalopatia hipóxica, edema cerebral, encefalite vírica, uremia). Não foi estabelecida relação causal com a laudanosina.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Muitos fármacos mostraram influenciar a magnitude e/ou duração de ação dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. Incluem-se:

Efeito aumentado:

Por anestésicos tais como enflurano, isoflurano, halotano (ver secção 4.2) e cetamina, por outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes ou por outros fármacos tais como antibióticos (incluindo aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclina, lincomicina e clindamicina), fármacos antiarrítmicos (incluindo propranolol, bloqueadores dos canais de cálcio, lidocaína, procainamida e quinidina), diuréticos (incluindo furosemida e possivelmente tiazidas, manitol e acetazolamida), sais de magnésio e de lítio e bloqueadores ganglionares (trimetafano, hexametónio).

Raramente, certos fármacos podem agravar ou revelar miastenia gravis latente ou mesmo induzir uma síndrome miasténica; poderá ocorrer aumento da sensibilidade aos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. Estes fármacos incluem antibióticos vários, bloqueadores beta (propranolol, oxprenolol), fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina), fármacos anti-reumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafano, clorpromazina, esteróides, fenitoína e lítio.

A administração de suxametónio para prolongar o efeito dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes pode resultar num bloqueio prolongado e complexo, de difícil reversão com inibidores da acetilcolinesterase.

Efeito diminuído:

Após administração crónica prévia de fenitoína ou carbamazepina é observado um efeito diminuído.

O tratamento com inibidores da acetilcolinesterase, habitualmente utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, como por exemplo donepezilo, pode encurtar a duração e diminuir a magnitude do bloqueio neuromuscular com cisatracúrio.

Sem efeito:

A administração prévia de suxametónio não tem efeito na duração do bloqueio neuromuscular, após administração de doses de Nimbex em bólus, ou na velocidade de perfusão necessária.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Nimbex em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes para determinar os efeitos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto e desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Nimbex não deve ser utilizado durante a gravidez.

#### Amamentação

Desconhece-se se o cisatracúrio ou os seus metabolitos são excretados no leite materno.

#### Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante para a utilização de Nimbex. Nimbex será sempre utilizado em combinação com anestesia geral e consequentemente aplicam-se as precauções habituais relacionadas com a execução de tarefas após anestesia geral.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Foram utilizados dados de conjuntos de ensaios clínicos internos para determinar a frequência das reacções adversas de muito frequentes a pouco frequentes.

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação da frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ).

Dados de ensaios clínicos	
Cardiopatias	
Frequentes	Bradicardia
Vasculopatias	
Frequentes	Hipotensão
Pouco frequentes	Rubor cutâneo
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes	Broncospasmo
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes	Erupção cutânea
Dados de pós-comercialização	
Doenças do sistema imunitário	
Muito raros	Reacção anafiláctica
Têm sido observadas reacções anafilácticas de gravidade variável após administração de bloqueadores neuromusculares. Muito raramente, foram notificadas reacções anafilácticas graves em doentes a receber Nimbex associado a um ou mais anestésicos.	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito raros	Miopatia, fraqueza muscular
Ocorreram alguns casos de fraqueza muscular e/ou miopatia após administração prolongada de relaxantes musculares em indivíduos gravemente doentes na UCI. A maioria dos doentes estava em terapêutica concomitante com corticosteroides. Estes acontecimentos foram notificados com pouca frequência em associação a Nimbex, não tendo sido estabelecida relação causal com este medicamento.	

#### Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 71 40  
Fax: + 351 21 798 73 97  
Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sinais e sintomas

Em caso de sobredosagem com Nimbex, o principal sinal deverá ser paralisia muscular prolongada e suas consequências.

##### Tratamento

É essencial a manutenção de ventilação pulmonar e oxigenação arterial até recuperação adequada da respiração espontânea. Dado que o estado de consciência não é afetado por Nimbex, será necessária sedação completa. A recuperação pode ser acelerada pela administração de anticolinesterásicos assim que se verifique evidência de recuperação espontânea.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O cisatracúrio é um bloqueador neuromuscular, código ATC: M03A C11.

##### Mecanismo de ação

O cisatracúrio é um relaxante dos músculos esqueléticos benzilisoquinolínico não despolarizante, de duração de ação intermédia.

##### Efeitos farmacodinâmicos

Ensaio clínicos no homem indicam que Nimbex não está associado a libertação de histamina dependente da dose, mesmo para doses até 8 vezes superiores à DE<sub>95</sub>.

O cisatracúrio liga-se aos recetores colinérgicos da placa motora e antagoniza a ação da acetilcolina, com consequente bloqueio competitivo da transmissão neuromuscular. Esta ação é rapidamente revertida por anticolinesterásicos como a neostigmina ou o edrofónio.

Estima-se uma DE<sub>95</sub> (dose necessária para produzir uma diminuição de 95% na resposta contráctil do músculo adutor do polegar para estimulação do nervo ulnar) de 0,05 mg/kg de peso corporal para o cisatracúrio durante a anestesia opioide (tiopental/fentanilo/midazolam).

A DE<sub>95</sub> do cisatracúrio em crianças durante a anestesia com halotano é de 0,04 mg/kg.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Biotransformação/Eliminação

O cisatracúrio é degradado no organismo a pH e temperatura fisiológicos por eliminação de Hofmann (um processo químico), com formação de laudanosina e de um metabolito acrilato monoquaternário. Este metabolito é hidrolisado pelas esterases plasmáticas não específicas, formando-se o álcool monoquaternário. A eliminação do cisatracúrio é largamente independente do órgão, no entanto, as vias hepática e renal são as principais vias para a depuração dos seus metabolitos.

Estes metabolitos não possuem atividade bloqueadora neuromuscular.

### Farmacocinética em doentes adultos

A farmacocinética não-compartimental do cisatracúrio é independente da dose no intervalo estudado (0,1-0,2 mg/kg, isto é, 2 a 4 x DE<sub>95</sub>).

O modelo farmacocinético para a população confirma e alarga este intervalo até 0,4 mg/kg (8 x DE<sub>95</sub>). Resumem-se no quadro seguinte os parâmetros farmacocinéticos após doses de Nimbex de 0,1 e 0,2 mg/kg, administradas a adultos saudáveis submetidos a cirurgia:

Parâmetro	Valores médios
Depuração	4,7-5,7 ml/min/kg
Volume de distribuição no estado estacionário	121-161 ml/kg
Tempo de semivida de eliminação	22-29 min

### Farmacocinética em doentes idosos

Não existem diferenças com significado clínico na farmacocinética do cisatracúrio em doentes idosos e adultos jovens. O perfil de recuperação também não sofre alteração.

### Farmacocinética em doentes com insuficiência renal/hepática

Não existem diferenças com significado clínico na farmacocinética do cisatracúrio em doentes com insuficiência renal ou hepática terminal comparativamente a adultos saudáveis. O perfil de recuperação também não sofre alteração.

### Farmacocinética durante a perfusão

A farmacocinética do cisatracúrio após perfusão de Nimbex é similar à obtida após bólus intravenoso. O perfil de recuperação após perfusão de Nimbex é independente da duração da perfusão e é similar ao obtido após bólus intravenoso.

### Farmacocinética em doentes na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

A farmacocinética do cisatracúrio em doentes na UCI a receberem perfusão prolongada é similar à obtida em adultos saudáveis submetidos a cirurgia e sujeitos a perfusão ou bólus intravenoso. O perfil de recuperação após perfusão de Nimbex em doentes na UCI é independente da duração da perfusão.

As concentrações dos metabolitos são superiores em doentes na UCI com alterações na função renal e/ou hepática (ver secção 4.4). Estes metabolitos não contribuem para o bloqueio neuromuscular.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade aguda

Não foi possível efetuar estudos de toxicidade aguda significativos com cisatracúrio. Para sintomas de toxicidade ver secção 4.9.

#### Toxicidade subaguda

Estudos no cão e no macaco, com administração repetida durante 3 semanas, não demonstraram sinais tóxicos específicos do fármaco.

#### Mutagenicidade

O cisatracúrio não foi mutagénico num ensaio microbiológico de mutagenicidade in vitro, para concentrações até 5000 µg/placa.

Num estudo citogénico in vivo no rato, não se observaram anomalias cromossómicas significativas para doses subcutâneas até 4 mg/kg.

O cisatracúrio foi mutagénico num ensaio de mutagenicidade in vitro em células de linfoma de ratinho, em concentrações iguais ou superiores a 40 µg/ml.

Uma única resposta mutagénica positiva para um fármaco de uso não frequente e/ou breve, é de relevância clínica questionável.

#### Carcinogenicidade

Não se efetuaram estudos de carcinogenicidade.

#### Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos de fertilidade. Estudos reprodutivos em ratos não revelaram nenhum efeito adverso do cisatracúrio no desenvolvimento fetal.

#### Tolerância local

Após administração intra-arterial no coelho, Nimbex mostrou boa tolerabilidade não tendo sido observadas alterações relacionadas com o fármaco.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Solução de ácido benzenossulfónico a 32% p/v, água para preparações injetáveis.

## 6.2 Incompatibilidades

Foi demonstrado que a degradação do besilato de cisatracúrio ocorre mais rapidamente em soluções injetáveis de lactato de Ringer e dextrose a 5 % e de lactato de Ringer, do que nos fluidos de perfusão referidos na secção 6.6.

Recomenda-se, portanto, que as soluções injetáveis de lactato de Ringer e dextrose a 5 % e de lactato de Ringer não sejam utilizadas na preparação de soluções diluídas de Nimbex para perfusão.

Dado Nimbex ser estável apenas em soluções ácidas, não deve ser misturado na mesma seringa ou administrado simultaneamente através da mesma agulha com soluções alcalinas, p.ex. tiopental sódico. Nimbex não é compatível com trometamol de cetorolac ou emulsão injetável de propofol.

## 6.3 Prazo de validade

Prazo de validade da solução não diluída: 2 anos.

Foi demonstrada estabilidade física e química de Nimbex após diluição durante pelo menos 24h a 5°C-25°C (ver secção 6.6).

De um ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se isso não acontecer, o tempo e as condições de armazenamento de Nimbex diluído são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24h a 2°C-8°C, a não ser que a reconstituição tenha sido efetuada em condições de assépsia controlada e validada.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Nimbex 2 mg/ml solução injetável/perfusão

Embalagem de 5 ampolas (vidro) de 2,5 ml;

Embalagem de 5 ampolas (vidro) de 5 ml;

Embalagem de 5 ampolas (vidro) de 10 ml;

Embalagem de 2 ampolas (vidro) de 25 ml.

Ampolas de vidro neutro transparente, Tipo I.

Nimbex 5 mg/ml solução injetável/perfusão  
Embalagem de 1 frasco para injetáveis (vidro) de 30 ml.

Frasco para injetáveis de vidro neutro transparente, Tipo I, com rolha de borracha sintética de bromobutilo com revestimento polimérico e colar de alumínio com tampa tipo flip-top de plástico.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento destina-se a utilização única. Utilizar apenas se a solução se apresentar límpida e praticamente incolor ou levemente amarela ou amarelo/esverdeada. O medicamento deve ser visualmente inspecionado antes da utilização e, se a aparência estiver alterada ou se o recipiente estiver danificado, o medicamento deve ser rejeitado.

Nimbex diluído é física e quimicamente estável durante pelo menos 24 horas a 5°C e 25°C em concentrações entre 0,1 e 2 mg/ml nos seguintes fluídos de perfusão, em recipientes de cloreto de polivinilo ou polipropileno:

Cloreto de sódio (0,9% p/v) para perfusão I.V.;

Glucose (5% p/v) para perfusão I.V.;

Cloreto de sódio (0,18% p/v) e glucose (4% p/v) para perfusão I.V.;

Cloreto de sódio (0,45% p/v) e glucose (2,5% p/v) para perfusão I.V..

No entanto, dado que o produto não contém conservantes antimicrobianos, a diluição deve ser efetuada imediatamente antes de usar ou, caso contrário, ser conservada de acordo com as instruções da secção 6.3.

Quando misturado em condições simulando administração de uma perfusão intravenosa em sistema de três vias, Nimbex mostrou ser compatível com os seguintes fármacos frequentemente utilizados no período peri-operatório: cloridrato de alfentanilo, droperidol, citrato de fentanilo, cloridrato de midazolam e citrato de sufentanilo. Quando são administrados outros fármacos através da mesma agulha ou cânula que Nimbex, recomenda-se que cada fármaco seja injetado com um volume adequado de fluído intravenoso, p.ex. cloreto de sódio para perfusão I.V. (0,9% p/v).

Como com outros fármacos administrados por via intravenosa, quando se seleciona uma veia pequena para administração, Nimbex deve ser injetado com um fluído intravenoso adequado, p.ex. cloreto de sódio para perfusão I.V. (0,9% p/v).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Nimbex 2 mg/ml solução injetável/perfusão

Instruções para abertura da ampola (só aplicável para ampolas de 2mg/ml)

As ampolas são equipadas com sistema de abertura OPC (One Point Cut) e devem ser abertas de acordo com a execução das seguintes instruções:

- Segurar com uma mão a porção inferior da ampola, como indicado na figura 1.
- Colocar a outra mão no topo da ampola, posicionando o polegar sobre o ponto colorido e pressionar como indicado na figura 2.



Figura 1

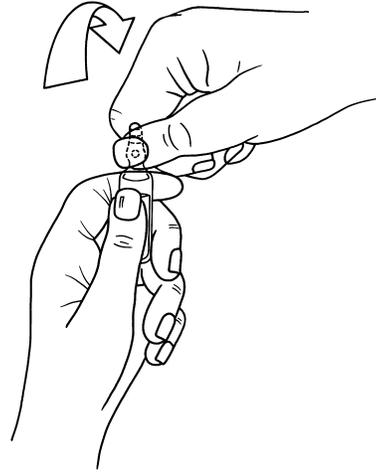


Figura 2

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2354983 – 5 ampolas de Nimbex 5 mg/2,5 ml, solução injetável/perfusão  
Nº de registo: 2355089 – 5 ampolas de Nimbex 10 mg/5 ml, solução injetável/perfusão  
Nº de registo: 2355188 – 5 ampolas de Nimbex 20 mg/10 ml, solução injetável/perfusão  
Nº de registo: 2355287 – 2 ampolas de Nimbex 50 mg/25 ml, solução injetável/perfusão  
Nº de registo: 2355386 – 1 frasco para injectáveis de Nimbex Forte 150 mg/30 ml, solução injetável/perfusão

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de fevereiro de 1996  
Data da última renovação: 28 de junho 2012

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

29 setembro 2017