

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 besilato de cisatracúrio. 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 besilato de cisatracúrio 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 $T_4:T_1 \geq 0,7$) são de aproximadamente 2 e 5 minutos, respectivamente, após a administração do agente reversor em uma média de 13% da recuperação de T_1 .

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

A dose inicial de besilato de cisatracúrio recomendada para crianças com idade entre 2 e 12 anos é de 0,1 mg/kg, administrada em 5 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 besilato de cisatracúrio* (mg/kg)	Anestésico utilizado	Tempo para supressão de 90% (min)	Tempo para supressão máxima (min)	Tempo para recuperação de 25% espontânea (min)
0,1	opioídes	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 besilato de cisatracúrio em aproximadamente 20%. Não há informação disponível do uso de besilato de cisatracúrio 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 besilato de cisatracúrio 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 besilato de cisatracúrio. Em pacientes de 2 a 12 anos de idade, uma dose de 0,02 mg/kg proporciona aproximadamente 9 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 besilato de cisatracúrio 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 besilato de cisatracúrio 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 $T_4:T_1 \geq 0,7$) são de, aproximadamente, 2 e 5 minutos, respectivamente, após a administração do agente reversor a uma média de 13% da recuperação de T_1 .

• 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 besilato de cisatracúrio. 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 besilato de cisatracúrio 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 besilato de cisatracúrio não-diluído.

Velocidade de infusão de besilato de cisatracúrio solução 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 besilato de cisatracúrio não está associada a aumento ou redução progressiva do efeito bloqueador neuromuscular. Após a descontinuação da infusão de besilato de cisatracúrio, a recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular ocorre numa velocidade comparável à administração em *bolus* único.

Dosagem em idosos: não há necessidade de ajustes de dose para pacientes idosos. Neles, besilato de cisatracúrio 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, besilato de cisatracúrio 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, besilato de cisatracúrio 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: besilato de cisatracúrio pode ser usado eficazmente para fornecer bloqueio neuromuscular em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Quando administrado por injeção rápida em *bolus* (ao longo de 5 a 10 segundos) a pacientes adultos com doença cardiovascular grave, besilato de cisatracúrio não foi associado a efeitos cardiovasculares clinicamente significativos em nenhuma das doses estudadas ($\geq 0,4$ mg/kg ou oito vezes DE_{95}). O uso de besilato de cisatracúrio não foi estudado em crianças submetidas à cirurgia cardíaca.

Dosagem para pacientes de unidades de terapia intensiva: besilato de cisatracúrio 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 besilato de cisatracúrio 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 besilato de cisatracúrio a pacientes de UTIs é independente da duração da infusão.

Dosagem em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca hipotérmica: não foram realizados estudos com besilato de cisatracúrio 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 ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ 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 besilato de cisatracúrio 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 besilato de cisatracúrio e não possuem relação causal estabelecida.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais: paralisia muscular prolongada e suas consequências são os principais sinais esperados após superdosagem de besilato de cisatracúrio.

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 besilato de cisatracúrio. 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.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS

II - DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito
CRF-SP n° 10.878

Importado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 - Cotia - SP

Indústria Brasileira



Fabricado por:

Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd.

Lianyungang - China



Blau Farmacêutica S.A.

besilato de cisatracúrio

APRESENTAÇÃO

Besilato de cisatracúrio, solução injetável, é apresentado em embalagens contendo 1 e 10 frascos-ampola com 5 mL (2 mg/mL).

USO INTRAVENOSO USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável de besilato de cisatracúrio 2mg/mL contém:

besilato de cisatracúrio (equivalente a 2 mg de cisatracúrio)..2,68 mg
Ácido benzenossulfônico q.s.p. pH
Água para injetáveis q.s.p. 1 mL

I - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O besilato de cisatracúrio é um bloqueador neuromuscular não-despolarizante de duração intermediária, para administração intravenosa. O besilato de cisatracúrio 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 Intensivo (UTI) para relaxamento da musculatura esquelética e para facilitar a intubação orotraqueal e a ventilação mecânica.

O besilato de cisatracúrio 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 benzilisoquinolinio, não despolarizante e de duração intermediária. Estudos clínicos realizados em homens indicaram que o besilato de cisatracúrio não está associado à liberação dose-dependente de histamina, mesmo em doses de até (ou igual a) oito vezes a DE_{95} (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 DE_{95} (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 DE_{95} de besilato de cisatracúrio em crianças durante anestesia por halotano é de 0,04 mg/kg.

Propriedades farmacocinéticas

Farmacocinética em pacientes adultos:

A farmacocinética não-compartimental do besilato de cisatracúrio não se mostrou dose-dependente na faixa estudada (0,1 a 0,2 mg/kg, ou duas a quatro vezes a DE_{95}). Os estudos populacionais confirmam e ampliam esses dados para doses de até 0,4 mg/kg (oito vezes a DE_{95}).

