

besilato de atracúrio

Novafarma Indústria

Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

10mg/mL

besilato de atracúrio

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome genérico: besilato de atracúrio

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

besilato de atracúrio 10mg/mL

Caixa com 25 ampolas de vidro transparente com 2,5mL.

Caixa com 25 ampolas de vidro transparente com 5mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 2,5mL contém 25mg de besilato de atracúrio.

Cada ampola de 5mL contém 50mg de besilato de atracúrio.

Excipientes: ácido benzenossulfônico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Besilato de atracúrio é indicado como adjuvante da anestesia geral para facilitar a intubação endotraqueal e propiciar o relaxamento da musculatura esquelética ou a ventilação controlada durante cirurgia. É indicado também para facilitar a ventilação mecânica em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Besilato de atracúrio promoveu boas condições de intubação orotraqueal em 90% dos pacientes¹. Em crianças, atingiu bloqueio neuromuscular adequado em 100% dos casos, com reversão considerada boa em 98%². Besilato de atracúrio proporcionou nível de bloqueio neuromuscular adequado, facilitando a ventilação mecânica em 100% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva³.

1. BLUESTEIN, LS. et al. Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. Can J Anaesth. 43(9): 925-931, 1996.

2. KHUENL-BRADY, KS. et al. Maintenance of surgical muscle relaxation by repeat doses of vecuronium and atracurium at three different dose levels. Eur J Anaesthesiol. 8(1): 1-6, 1991.

3. NEWMAN, PJ. et al. A comparison of cisatracurium (51W89) and atracurium by infusion in critically ill patients. 25(7): 1139-1142, 1997.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O besilato de atracúrio é um relaxante musculoesquelético altamente seletivo, competitivo e bloqueador neuromuscular não despolarizante.

Propriedades farmacocinéticas

O besilato de atracúrio é inativado pela eliminação de Hoffmann, um processo não enzimático que ocorre em pH e temperatura fisiológicos através da hidrólise de éster, catalisada por esterases não específicas.

A reversão do bloqueio neuromuscular não depende do metabolismo e da excreção hepática ou renal. A duração do bloqueio neuromuscular não é afetada por disfunções hepáticas, renais ou circulatórias.

Testes realizados com plasma de pacientes que apresentam níveis baixos de pseudocolinesterase demonstram que a inativação de besilato de atracúrio permanece inalterada. Variações do pH sanguíneo e da temperatura corporal do paciente, dentro da faixa fisiológica, não afetam a duração da ação de besilato de atracúrio.

A hemofiltração e a hemodiafiltração exercem efeito mínimo nos níveis plasmáticos do atracúrio e de seus metabólitos, inclusive a laudanósina. Não existem dados disponíveis sobre os efeitos da hemodiálise e da hemoperfusão nos níveis plasmáticos do atracúrio e de seus metabólitos.

Os pacientes com disfunção hepática e/ou renal (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”) internados em UTI apresentam níveis mais elevados de metabólitos, que não contribuem com o efeito neuromuscular.

A meia-vida de eliminação do atracúrio é de aproximadamente 20 minutos e seu volume de distribuição atinge 0,16L/kg. A ligação do atracúrio às proteínas plasmáticas é de 82%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Besilato de atracúrio é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade aos seus componentes, ao atracúrio ou cisatracúrio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares, besilato de atracúrio paralisa os músculos respiratórios e outros músculos esqueléticos, mas não tem efeito sobre a consciência. Deve ser administrado somente com anestesia geral adequada e apenas sob a supervisão de um anestesista experiente com acesso a intubação endotraqueal e ventilação artificial.

A administração de besilato de atracúrio apresenta potencial de liberação de histamina nos pacientes suscetíveis. Deve-se ter cuidado ao administrar o medicamento em pacientes com histórico sugestivo de aumento de sensibilidade aos efeitos da histamina.

Deve-se também ter cautela ao administrar besilato de atracúrio em pacientes que demonstram hipersensibilidade a outros agentes bloqueadores neuromusculares, já que houve relatos de altas taxas de sensibilidade cruzada (superior a 50%) entre esses agentes (ver item “CONTRAINDICAÇÕES”).

Besilato de atracúrio não possui propriedades vagais (nem bloqueadora ganglionar) significativas nas doses recomendadas. Consequentemente, não afeta de forma significativa a frequência cardíaca e não neutraliza a bradicardia produzida por muitos agentes anestésicos ou por estimulação vagal durante cirurgias na faixa de dose recomendada.

Os pacientes com miastenia gravis, outras formas de doenças neuromusculares e desequilíbrio eletrolítico grave podem apresentar aumento da sensibilidade ao atracúrio. Esse efeito é comum a todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

Besilato de atracúrio deve ser administrado por período superior a 60 segundos em pacientes que apresentam potencial para a redução da pressão arterial sistêmica, como por exemplo, os hipovolêmicos.

Besilato de atracúrio é inativado por pH alto, não pode ser misturado na mesma seringa com tiopental sódico nem com outro agente alcalino.

Quando da seleção de uma pequena veia como sítio de injeção, deve-se aplicar solução de cloreto de sódio 0,9% após a administração de besilato de atracúrio. Quando forem administrados outros medicamentos anestésicos na mesma cânula, é importante aplicar, após cada um deles, o volume adequado de solução de cloreto de sódio 0,9%.

Besilato de atracúrio é hipotônico e não deve ser administrado na linha de infusão de uma transfusão de sangue.

Estudos sobre hipertermia maligna feitos com animais suscetíveis (porcos) e estudos clínicos realizados com pacientes suscetíveis à hipertermia maligna indicam que besilato de atracúrio não desencadeia essa síndrome.

Como acontecem com outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, os pacientes que sofreram queimaduras podem desenvolver resistência aos efeitos de besilato de atracúrio. Portanto, talvez necessitem de doses maiores conforme a condição e a extensão das queimaduras.

Pacientes internados em UTI

Quando besilato de atracúrio foi administrado em altas doses a animais de laboratório, houve associação de hipotensão transitória e, em algumas espécies, de efeitos excitatórios cerebrais com a laudanosina, um metabólito do atracúrio. Embora tenham sido observadas convulsões em pacientes internados em UTI que receberam atracúrio, não se estabeleceu uma relação causal com o uso da laudanosina (ver item “REAÇÕES ADVERSAS”).

Mutagenicidade/carcinogenicidade

Besilato de atracúrio foi avaliado em três testes de mutagenicidade de curto prazo e não se mostrou mutagênico nos ensaios in vitro com *Salmonela* (teste de Ames) em concentrações de até 1.000mg/placa nem em teste in vivo com medula óssea de ratos em doses inferiores às que resultaram em bloqueio neuromuscular.

Em um segundo ensaio in vitro com linfomas de rato, não se observou mutagenicidade em doses de até 60mg/mL, que mataram até 50% das células tratadas, mas besilato de atracúrio foi moderadamente mutagênico em concentrações de 80mg/mL na ausência de agentes metabolizadores e fracamente mutagênico em concentrações muito elevadas (1.200mg/mL) com a adição de enzimas metabolizadoras. Em ambas as concentrações, mais de 80% das células foram mortas.

Tendo em vista a natureza da exposição humana a besilato de atracúrio, o risco mutagênico dos pacientes submetidos à cirurgia de relaxamento com esse medicamento deve ser considerado insignificante. Não se realizaram estudos sobre carcinogenicidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Essa precaução não é relevante no caso de uso de besilato de atracúrio.

Besilato de atracúrio é sempre usado em combinação com um anestésico geral, e consequentemente as precauções usuais relativas à realização de tarefas após anestesia geral são aplicáveis.

Uso durante a gravidez e lactação

Estudos com animais indicam que besilato de atracúrio não tem efeitos significativos no desenvolvimento fetal. Assim como outros agentes bloqueadores neuromusculares, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se o possível benefício para a mãe for superior ao risco potencial para o feto. Besilato de atracúrio é adequado para a manutenção do relaxamento muscular durante cesarianas por não atravessar a placenta em quantidades clinicamente

significativas nas doses recomendadas. Não existem dados disponíveis sobre a influência de besilato de atracúrio na fertilidade humana nem sobre sua excreção 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

É possível aumentar o bloqueio neuromuscular produzido por besilato de atracúrio com o uso concomitante de anestésicos inalatórios, como halotano, isoflurano e enflurano.

Assim como ocorre com todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, a magnitude e/ou a duração de besilato de atracúrio podem ser aumentadas como resultado da interação com:

- Antibióticos, inclusive aminoglicosídeos, polimixinas, espechinomicinas, tetraciclínas, lincomicina e clindamicina;
- Medicamentos antiarrítmicos: propranolol, bloqueadores de canais de cálcio, lidocaína, procainamida e quinidina;
- Diuréticos: furosemida e, possivelmente, manitol, diuréticos tiazídicos e acetazolamida;
- Outros medicamentos: sulfato de magnésio e quetamina, sais de lítio e agentes bloqueadores ganglionares, como trimetafano e hexametônio.

Certos medicamentos podem, raramente, agravar ou desencadear miastenia gravis latente ou induzir à síndrome miastênica; o aumento da sensibilidade a besilato de atracúrio seria a consequência do desenvolvimento dessas condições. Tais medicamentos incluem vários antibióticos, β-bloqueadores (propranolol e oxprenolol), agentes antiarrítmicos (procainamida e quinidina), antirreumáticos (cloroquina e penicilamina D), trimetafano, clorpromazina, esteroides, fenitoína e lítio.

O início do bloqueio neuromuscular não despolarizante pode ser prolongado e sua duração reduzida nos pacientes submetidos à terapia anticonvulsivante crônica.

A administração de combinações de agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e de besilato de atracúrio pode produzir um grau de bloqueio neuromuscular maior que o esperado quando se administra uma dose total equipotente deste medicamento. Qualquer efeito sinérgico varia entre diferentes combinações de medicamentos.

Não se deve administrar relaxantes musculares despolarizantes, como cloreto de suxametônio, com a finalidade de prolongar o efeito bloqueador neuromuscular de agentes não despolarizantes, como o atracúrio, uma vez que isso pode resultar em bloqueio prolongado e complexo, de difícil reversão com medicamentos anticolinesterase.

Tratamentos com agentes anticolinesterase comumente usados no manejo do mal de Alzheimer (como donepezila) podem reduzir a duração e diminuir a taxa do bloqueio neuromuscular obtido com atracúrio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Besilato de atracúrio deve ser mantido em sua embalagem original, protegido da luz e umidade, devendo ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. O conteúdo do medicamento não utilizado deve ser descartado após a abertura da ampola.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

“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 diluição em Ringer Lactato, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 4 horas.”

“Após diluição em Glicose 5%, Ringer e Cloreto de sódio 0,18% + Glicose 4%, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 8 horas.”

“Após diluição em Cloreto de sódio 0,9%, a solução é estável em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por 24 horas.”

Após a diluição, a estabilidade da solução final varia, de acordo com a solução de infusão utilizada. Quando a concentração final de besilato de atracúrio for igual ou superior a 0,5mg/mL, a solução se manterá estável durante o prazo acima descrito.

Besilato de atracúrio apresenta-se sob a forma de solução injetável estéril, límpida, incolor a levemente amarelada e destina-se a administração em dose única. Se a solução não for usada imediatamente após a abertura da ampola, o tempo e as condições de armazenagem antes da administração serão de responsabilidade do usuário. As soluções não utilizadas deverão ser descartadas.

Atenção: Medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

No preparo e administração das soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Assim como ocorre com todos os bloqueadores neuromusculares, o monitoramento da função neuromuscular é recomendado durante o uso de besilato de atracúrio, a fim de individualizar a dose necessária.

Uso em adultos (bolus)

Besilato de atracúrio deve ser administrado por injeção intravenosa. A faixa de dosagem para adultos é de 0,3 a 0,6mg/kg (conforme o tempo de duração do bloqueio completo) e promove relaxamento adequado pelo período de 15 a 35 minutos. Pode-se efetuar a intubação endotraqueal em 90 segundos após a injeção intravenosa de 0,5 a 0,6mg/kg. O bloqueio completo pode ser prolongado com doses suplementares de 0,1 a 0,2mg/kg conforme a necessidade. Eventuais doses suplementares sucessivas não resultam em aumento acumulativo do efeito bloqueador neuromuscular. A recuperação espontânea, após o final do bloqueio completo, ocorre em cerca de 35 minutos conforme mensuração feita pela restauração da resposta tetânica a 95% da função neuromuscular normal.

O bloqueio neuromuscular completo produzido por besilato de atracúrio pode ser rapidamente revertido com administração de doses padrão de agentes anticolinesterase, como neostigmina e edrofônio, acompanhados ou precedidos de atropina, sem evidência de recurarização.

Uso em adultos (infusão)

Após uma dose inicial em bolus de 0,3 a 0,6mg/kg, pode-se usar besilato de atracúrio para manter o bloqueio neuromuscular durante longos procedimentos cirúrgicos pela administração contínua, a taxas de 0,3 a 0,6mg/kg/hora, por infusão.

Besilato de atracúrio pode ser administrado durante cirurgia cardiopulmonar nas taxas de infusão recomendadas. A indução de hipotermia para atingir a temperatura corporal de 25°C a 26°C reduz a taxa de inativação do atracúrio. Por isso, deve-se manter o bloqueio neuromuscular completo com aproximadamente a metade da taxa de infusão original nessas condições de temperatura. A compatibilidade de besilato de atracúrio com as soluções de infusão e o período de estabilidade da solução resultante estão discriminados no item “CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”.

Uso em crianças

A dose para crianças maiores de 1 mês de idade é a mesma para adultos (de acordo com o peso corporal).

Uso em idosos

A dose para pacientes idosos é a mesma indicada para adultos. Recomenda-se, entretanto, que a dose inicial seja a menor da faixa posológica, administrando-se o medicamento lentamente.

Uso em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática

Besilato de atracúrio deve ser usado na dosagem padrão em todos os níveis de função renal ou hepática, inclusive no estágio final de falência.

Uso em pacientes com doenças cardiovasculares

Para os pacientes portadores de doença cardiovascular clinicamente significativa, a dose inicial de besilato de atracúrio deve ser administrada durante um período superior a 60 segundos.

Uso em pacientes internados em UTI

Após uma dose inicial opcional de besilato de atracúrio em bolus na faixa de 0,3 a 0,6mg/kg, besilato de atracúrio pode ser usado para manutenção do bloqueio neuromuscular em infusão contínua entre 11 e 13mcg/kg/min (0,65 - 0,78mg/kg/h). Entretanto, há uma grande variabilidade entre os pacientes nas doses necessárias. As doses necessárias podem se alterar com o tempo. Taxas de infusão baixas como 4,5mcg/kg/min (0,27mg/kg/h) ou altas como 29,5mcg/kg/min (1,77mg/kg/h) são requeridas para alguns pacientes.

A taxa de recuperação espontânea para bloqueio neuromuscular após infusão de besilato de atracúrio em pacientes internados em UTI é independente da duração da administração. Pode-se esperar que ocorra recuperação espontânea a uma razão maior que 0,75 em estimulação em salva de 4 estímulos (razão da amplitude do 4º em relação ao 1º abalo numa salva de quatro estímulos) em aproximadamente 60 minutos. Uma faixa de 32 - 108 minutos tem sido observada nos estudos clínicos.

Monitoração

Assim como ocorre com todos os agentes bloqueadores neuromusculares, recomenda-se a monitoração da função neuromuscular durante o uso de besilato de atracúrio para individualizar as dosagens requeridas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos estão listados abaixo de acordo com a frequência das reações, definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$). As reações muito comuns, comuns e incomuns foram determinadas com base em dados de estudos clínicos. As reações raras e muito raras foram, de modo geral, determinadas com base em dados espontâneos. A classificação de frequência desconhecida foi aplicada às reações cuja incidência não pôde ser estimada com base nos dados disponíveis.

DADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS

Os eventos atribuídos à liberação de histamina são indicados por um asterisco (*).

Reações comuns ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): Hipotensão (branda, transitória),* hiperemia*.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): Broncoespasmo*.

DADOS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Urticária.

Reações muito raras ($< 1/10.000$): Manifestações anafiláticas e anafilactoides (houve relatos muito raros de reações anafilactoides ou anafiláticas graves em pacientes que receberam besilato de atracúrio em combinação com um ou mais agentes anestésicos).

Frequência desconhecida:

- Convulsão (há relatos de convulsões em pacientes internados em UTI aos quais se administrou atracúrio associado a outros agentes; esses pacientes apresentavam uma ou mais condições clínicas que predispõem a convulsões, como traumatismo craniano, edema cerebral, encefalite viral, encefalopatia hipóxica e uremia. Não se estabeleceu relação causal com a laudanosina, e estudos clínicos demonstram não haver correlação entre a concentração plasmática da laudanosina e a ocorrência de convulsões);

- Miopia, fraqueza muscular (houve relatos de alguns casos de fraqueza muscular e/ou miopia após o uso prolongado de relaxantes musculares em pacientes internados em UTI em estado grave; a maioria desses pacientes recebia corticosteroides concomitantemente. Tais eventos são observados com pouca frequência em associação com besilato de atracúrio, e não se pode estabelecer relação causal).

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Sinais: Paralisia muscular prolongada e suas consequências são os principais sinais de superdose.

Tratamento: É essencial manter a ventilação assistida das vias aéreas com pressão positiva até readequar a respiração espontânea.

A sedação completa será necessária, já que não há prejuízo da consciência. Deve-se acelerar a recuperação com a administração de agentes anticolinesterase acompanhados de atropina ou glicopirrolato quando houver evidência de recuperação espontânea.

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

Registro MS 1.1402.0070

Farmacêutico Responsável: Walter F. da Silva Junior

CRF-GO: 5497

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

ME - 003454

NovaFarma Indústria Farmacêutica Ltda
Av. Brasil Norte, 1255, Bairro Cidade Jardim - Anápolis-GO
CNPJ: 06.629.745/0001-09 - Indústria Brasileira
Nº do lote, prazo de validade e data de fabricação
Vide ampola e/ou rótulo externo.



Anexo B

Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/12/2014	--	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VPS	10MG/ML SOL INJ IV CX 25 AMP VD TRANS X 2,5ML 10MG/ML SOL INJ IV CX 25 AMP VD TRANS X 5ML
23/7/2014	0590871/14-0	10452 – Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	CONTRAINDICAÇÕES	VPS	10MG/ML SOL INJ IV CX 25 AMP VD TRANS X 2,5ML 10MG/ML SOL INJ IV CX 25 AMP VD TRANS X 5ML
14/11/2013	0962213/13-6	10459 – Genérico – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	Alteração do texto de bula em adequação a RDC 47/2009 e ao medicamento de referência.	VPS	10MG/ML SOL INJ IV CX 25 AMP VD TRANS X 2,5ML 10MG/ML SOL INJ IV CX 25 AMP VD TRANS X 5ML