

**Tracur[®]
besilato de atracúrio**

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução Injetável 10 mg/mL

**MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tracur®
besilato de atracúrio

APRESENTAÇÃO

Solução Injetável 10 mg/mL.
Embalagens contendo 5 e 25 ampolas de 2,5mL.
Embalagens contendo 5 e 25 ampolas de 5mL.

USO INTRAVENOSO - USO EXCLUSIVO EM ANESTESIA GERAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:
besilato de atracúrio.....10mg
solução de ácido benzenossulfônico q.s.p. pH 3,2 a 3,7
água para injetáveis q.s.p.1mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tracur® é indicado como adjuvante da anestesia geral para facilitar a entubação 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 solução injetável 10mg/mL promoveu boas condições de entubação orotraqueal em 90% dos pacientes¹. Em crianças, atingiu bloqueio neuromuscular adequado em 100% dos casos, com reversão considerada boa em 98%. Besilato de atracúrio solução injetável 10mg/mL 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.

Designado quimicamente como dibenzenossulfonato de 2,2'-[1,5-pentanodiilbis-[oxi(3-oxo-3,1-propanodiil)]]-bis[1-[3,4-dimetoxifenil]-metil]-1,2,3,4-tetraidro-6,7-dimetoxi-2-metilisoquinolínio]. Possui um peso molecular de 1243,49 e sua fórmula molecular é C₆₅H₈₂N₂O₁₈S₂.

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 solução injetável 10mg/mL 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 solução injetável 10mg/mL.

A hemofiltração e a hemodiafiltração exercem efeito mínimo nos níveis plasmáticos do atracúrio e de seus metabólitos, inclusive a laudanosina. 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 a seção 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 0,16 L/kg. A ligação do atracúrio às proteínas plasmáticas é de 82%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tracur[®] é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade aos seus componentes, ao atracúrio ou cisatracúrio.

Este medicamento não é recomendado para crianças menores de 1 mês de idade.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares, Tracur[®] 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 entubação endotraqueal e ventilação artificial.

A administração de Tracur[®] 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 solução injetável 10mg/mL 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 a seção Contraindicações).

Tracur[®] 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 grave, 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 solução injetável 10mg/mL 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.

Tracur[®] 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 fisiológica após a administração de Tracur[®]. Quando for administrado outras drogas anestésicas na mesma cânula, é importante aplicar, após cada uma delas, o volume adequado de soro fisiológico.

Besilato de atracúrio solução injetável 10mg/mL 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 solução injetável 10mg/mL não desencadeia essa síndrome.

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

Pacientes internados em UTI: quando Besilato de atracúrio solução injetável 10mg/mL 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 a seção Reações Adversas).

Mutagenicidade/carcinogenicidade

Besilato de atracúrio solução injetável 10mg/mL 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 1.000 mg/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 60 mg/mL, que mataram até 50% das células tratadas, mas Besilato de atracúrio solução injetável 10mg/mL foi moderadamente mutagênico em concentrações de 80 mg/mL na ausência de agentes metabolizadores e fracamente mutagênico em concentrações muito elevadas (1.200 mg/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 solução injetável 10mg/mL, o risco mutagênico dos pacientes submetidos a cirurgia de relaxamento com essa droga 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 Tracur®.

Besilato de atracúrio solução injetável 10mg/mL é sempre usado em combinação com um anestésico geral, e consequentemente as precauções usuais relativas à realização de tarefas após anestesia geral são aplicáveis.

Gravidez e lactação

Estudos com animais indicam que Besilato de atracúrio solução injetável 10mg/mL 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 solução injetável 10mg/mL 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 solução injetável 10mg/mL na fertilidade humana nem sobre sua excreção no leite materno.

Este medicamento não é recomendado para crianças menores de 1 mês de idade.

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 Tracur® 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 Tracur® podem ser aumentadas como resultado da interação com:

- antibióticos, inclusive aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicinas, tetraciclinas, lincomicina e clindamicina;
- drogas antiarrítmicas: propranolol, bloqueadores de canais de cálcio, lidocaína, procainamida e quinidina;
- diuréticos: furosemida e, possivelmente, manitol, diuréticos tiazídicos e acetazolamida;
- outras drogas: sulfato de magnésio e quetamina, sais de lítio e agentes bloqueadores ganglionares, como trimetafano e hexametônio.

Certas drogas podem, raramente, agravar ou desencadear miastenia grave latente ou induzir à síndrome miastênica; o aumento da sensibilidade ao Tracur® seria a consequência do desenvolvimento dessas condições. Tais drogas 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 a terapia anticonvulsivante crônica.

A administração de combinações de agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e de Tracur® 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 drogas.

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 drogas 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

Cuidados de armazenamento

Conservar o produto em refrigerador, entre 2º e 8ºC, protegido da luz. Não congelar.

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

O conteúdo do medicamento que não for utilizado deve ser descartado após a abertura da ampola.

As soluções de infusão podem ser preparadas através da mistura de Tracur® com um diluente apropriado, tal como Solução de glicose a 5% ou Solução de cloreto de sódio a 0,9%. As soluções de infusão devem ser usadas dentro de 24 horas após seu preparo. As soluções não utilizadas devem ser despejadas. As soluções contendo 0,2 mg/mL ou 0,5 mg/mL de besilato de atracúrio nos diluentes acima podem ser mantidas sob refrigeração ou à temperatura ambiente e protegido da luz, sem perda significativa de potência. Verificou-se que a degradação espontânea de Tracur® ocorre mais rapidamente em solução de Ringer lactato, do que na solução de cloreto de sódio a 0,9%. Por esta razão, recomenda-se que a Injeção de Ringer lactato não seja usada como diluente na preparação de soluções para infusão de Tracur®.

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.

Características físicas: solução límpida, livre de partículas visíveis e de incolor a levemente amarelada.

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 Tracur®, a fim de individualizar a dose necessária.

Uso em adultos (*bolus*)

Tracur® é administrado por injeção intravenosa.

A faixa de dosagem para adultos é de 0,3 a 0,6 mg/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 0,6 mg/kg. O bloqueio completo pode ser prolongado com doses suplementares de 0,1 a 0,2 mg/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 Tracur® 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.

A DE⁹⁵ (dose necessária para produzir supressão de 95% da resposta de contração muscular com anestesia balanceada) tem uma média de 0,23 mg/kg (0,11 a 0,26 mg/kg em vários estudos).

Uso em adultos (infusão)

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

Tracur® 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 Tracur® com as soluções de infusão e o período de estabilidade da solução resultante estão discriminados na seção 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).

Uma dose de Tracur® de 0,3 a 0,4 mg/kg é recomendada como dose inicial para crianças entre 1 mês e 2 anos de idade, sob anestesia com halotano.

Uso em idosos

A dose para pacientes idosos é a mesma 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

Tracur® 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 Tracur® deve ser administrada durante um período superior a 60 segundos.

Uso em pacientes internados em UTI

Após uma dose inicial opcional de Tracur® em *bolus* na faixa de 0,3 a 0,6 mg/kg, Tracur® pode ser usado para manutenção do bloqueio neuromuscular em infusão contínua entre 11 e 13 mcg/kg/min (0,65 - 0,78 mg/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 4,5 mcg/kg/min (0,27 mg/kg/h) ou altas como 29,5 mcg/kg/min (1,77 mg/kg/h) são requeridas para alguns pacientes.

A taxa de recuperação espontânea para bloqueio neuromuscular após infusão de Tracur® em pacientes internados em UTI é independente da duração da administração, principalmente quando o paciente tem sua monitorização neuromuscular. 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 Tracur® para individualizar as dosagens requeridas.

Considerações especiais

Uma dose inicial de Tracur® de 0,3 a 0,4 mg/kg é recomendada para adultos após o uso de succinilcolina para intubação sob anestesia balanceada. Reduções adicionais podem ser desejáveis com o uso de anestésicos inalatórios potentes. Deve-se permitir que o paciente se recupere dos efeitos da succinilcolina antes da administração do produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos estão listados abaixo de acordo com a frequência das reações, definidas como: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (>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 (>1/100 e <1/10): hipotensão (branda, transitória)*, hiperemia*

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): broncoespasmo*

Dados pós-comercialização

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 solução injetável 10mg/mL em combinação com um ou mais agentes anestésicos).

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000): urticária

Frequência desconhecida:

- convulsão (houve 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 solução injetável 10mg/mL, e não se pode estabelecer relação causal).

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

10. SUPERDOSE

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

A experiência com superdosagem de Tracur® é limitada. A possibilidade de superdosagem iatrogênica pode ser minimizada através do controle da resposta da contração espasmódica muscular ao estímulo dos nervos periféricos. Espera-se que as doses excessivas de Tracur® produzam efeitos farmacológicos intensificados. A superdose pode aumentar o risco de liberação de histamina e de efeitos cardiovasculares, em especial a hipotensão. Se for necessário suporte cardiovascular, este deve incluir posicionamento adequado, administração de fluídos e o uso de agentes vasopressores, se necessário.

Tratamento: é essencial manter a ventilação assistida das vias aéreas com pressão positiva até readequar a respiração espontânea. A permeabilidade das vias aéreas do paciente deve ser assegurada através de ventilação manual ou mecânica, quando for necessário. Uma duração mais longa do bloqueio neuromuscular pode resultar de uma superdose, e um estimulador dos nervos periféricos deve ser usado para controlar a recuperação. Esta pode ser facilitada pela administração de drogas anticolinesterásicas, tais como a neostigmina, o edrofônio ou a piridostigmina, juntamente com um agente anticolinérgico, como a atropina ou o glicopirrolato. As respectivas bulas devem ser consultadas para verificação das informações sobre a administração dessas drogas.

A sedação completa é 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.

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e validade: vide rótulo/caixa.

MS nº 1.0298.0135

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

“Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/07/2014”.



Anexo B

Histórico de alteração da bula