

Tracrium

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Solução injetável

10mg/mL

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Tracrium®

besilato de atracúrio

## APRESENTAÇÕES

Solução injetável para uso intravenoso, contendo 10 mg/mL de besilato de atracúrio.

Apresentado em embalagens que contendo 5 ampolas de 2,5 mL ou de 5 mL.

## USO INTRAVENOSO

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE)

## COMPOSIÇÃO

Cada dose de 1 mL contém:

atracúrio ..... 7,47 mg (equivalente a 10mg de besilato de atracúrio)

solução de ácido benzenossulfônico ... q.s.p. .... pH 3,0 a 3,8

água para injeção BP ... q.s.p. .... 1 mL

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Tracrium® 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

Tracrium® promoveu boas condições de intubação orotraqueal em 90% dos pacientes<sup>1</sup>. Em crianças, atingiu bloqueio neuromuscular adequado em 100% dos casos, com reversão considerada boa em 98%. Tracrium® proporcionou nível de bloqueio neuromuscular adequado, facilitando a ventilação mecânica em 100% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva<sup>3</sup>.

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 Tracrium® permanece inalterada. Variações do pH sanguíneo e da temperatura corporal do paciente, dentro da faixa fisiológica, não afetam a duração da ação de Tracrium®.

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

Tracrium® 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, Tracrium® 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 anestesiologista experiente com acesso a intubação endotraqueal e ventilação artificial.

A administração de Tracrium® 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 **Tracrium®** 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).

**Tracrium®** 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.

**Tracrium®** 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.

**Tracrium®** 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 **Tracrium®**. Quando for administrado outras drogas anestésicas na mesma cânula, é importante aplicar, após cada uma delas, o volume adequado de soro fisiológico.

**Tracrium®** 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 **Tracrium®** não desencadeia essa síndrome.

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

**Pacientes internados em UTI:** quando **Tracrium®** 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

**Tracrium®** 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 **Tracrium®** 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 **Tracrium®**, 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 **Tracrium®**.

**Tracrium®** 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 **Tracrium®** 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. **Tracrium®** 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 **Tracrium®** 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 **Tracrium®** 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 **Tracrium®** podem ser aumentadas como resultado da interação com:

- antibióticos, inclusive aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicinas, tetraciclínas, 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 a **Tracrium®** seria a consequência do desenvolvimento dessas condições. Tais drogas incluem vários antibióticos,  $\beta$ -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 **Tracrium®** 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

Mantenha o medicamento na embalagem original, em temperatura entre 2°C e 8°C, protegido da luz. Não o congele. O conteúdo do medicamento não utilizado deve ser descartado após a abertura da ampola.

**Tracrium®** tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

Após a diluição, a estabilidade da solução final varia, em razão da solução de infusão utilizada, conforme a tabela abaixo. Quando a concentração final de besilato de atracúrio for igual ou superior a 0,5 mg/mL, a solução se manterá estável durante o prazo abaixo relacionado em temperatura não superior a 30°C e sob luz ambiente.

Tipo de solução de infusão	Período de estabilidade
Solução de cloreto de sódio 0,9% BP (Farmacopeia Britânica)	24 horas
Solução de glicose 5% BP	8 horas
Solução de Ringer USP (Farmacopeia Americana)	8 horas
Solução de cloreto de sódio 0,18% + glicose 4% BP	8 horas
Solução de Hartmann BP	4 horas

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.

### Aspecto físico/características organolépticas

**Tracrium®** é uma solução clara, ligeiramente amarelada, praticamente livre de partículas.

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 **Tracrium®**, a fim de individualizar a dose necessária.

### Uso em adultos (*bolus*)

**Tracrium®** 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 **Tracrium®** 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 0,6 mg/kg, pode-se usar **Tracrium®** 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.

**Tracrium®** 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 **Tracrium®** 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).

### 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

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

#### **Uso em pacientes internados em UTI**

Após uma dose inicial opcional de **Tracrium®** em *bolus* na faixa de 0,3 a 0,6 mg/kg, **Tracrium®** 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 **Tracrium®** 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 **Tracrium®** 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**

Reações muito raras ( $< 1/10.000$ ): manifestações anafiláticas e anafilactoides (houve relatos muito raros de reações anafilactoides ou anafiláticas graves em pacientes que receberam **Tracrium®** em combinação com um ou mais agentes anestésicos)

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

#### **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)

- miopatia, fraqueza muscular (houve relatos de alguns casos de fraqueza muscular e/ou miopatia 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 **Tracrium®**, 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](http://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.

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.**

### **III) DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0107.0193

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira  
CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.  
Strada Provinciale Asolana n. 90 (loc. San Pólo), 43056 – Torrice (PR) – Parma, Itália

---

Registrado e importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**  
Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ  
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

Tracrimum\_inj\_GDS19.IPI06\_L0559



### Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
20/08/2013	0689937/13-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2013	0689937/13-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2013	- Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	10 mg/ml sol inj ct 5 amp plas x 2,5 ml 10 mg/ml sol inj ct 5 amp plas x 5 ml
02/09/2013	0731434/13-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2013	0731434/13-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2013	Dizeres Legais – complemento do endereço do local de fabricação (Parma – Itália)	VP e VPS	10 mg/ml sol inj ct 5 amp plas x 2,5 ml 10 mg/ml sol inj ct 5 amp plas x 5 ml
18/07/2014	0578535/14-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2014	0578535/14-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/07/2014	Apresentações Contraindicações Dizeres Legais	VP e VPS	10 mg/ml sol inj ct 5 amp plas x 2,5 ml 10 mg/ml sol inj ct 5 amp plas x 5 ml
06/05/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2015	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/05/2015	Composição	VP e VPS	10 mg/ml sol inj ct 5 amp plas x 2,5 ml 10 mg/ml sol inj ct 5 amp plas x 5 ml