

PANCURON[®]
brometo de pancurônio

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Solução Injetável
2 mg/mL

Modelo de Bula para Profissional de Saúde

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**PANCURON®**

brometo de pancurônio

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

PANCURON® 2 mg/mL em embalagens contendo 50 ampolas de 2 mL.

USO INTRAVENOSO (EXCLUSIVAMENTE)**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

brometo de pancurônio 2 mg

Veículo estéril q.s.p. 1 mL

(Veículo estéril: acetato de sódio triidratado, ácido acético, cloreto de sódio e água para injetáveis).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é indicado como adjuvante da anestesia geral, para facilitar a intubação traqueal e promover o relaxamento da musculatura esquelética durante os procedimentos cirúrgicos de média e longa duração.

Indicados para pacientes que necessitam de ventilação mecânica em UTIs e Centro Cirúrgicos, podendo ou não estar instável hemodinamicamente, para pacientes com broncoespasmo grave que não respondem à terapia convencional; pacientes com tétano grave ou intoxicação por onde o espasmo muscular proíbe ventilação adequada; pacientes em estado de mal-epiléptico incapazes de manter sua própria ventilação; pacientes com tremores nos quais a demanda metabólica de oxigênio deve ser reduzida.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os relaxantes musculares, por exemplo, pancurônio, succinilcolina, atracúrio (existem muitos outros), relaxam o diafragma e os músculos abdominais e podem permitir que a anestesia seja utilizada. Os relaxantes musculares relaxam as cordas vocais e facilitam a passagem de um tubo endotraqueal para ajudar a passar anestésico, gases ou oxigênio. Os pacientes que receberam um relaxante muscular devem sempre ser assistidos com respiração controlada quando o fentanil é usado¹.

Tem sido relatada anestesia satisfatória com altas doses de fentanil citrato (30 a 50 µg/kg) em prematuros quando usado como único anestésico, em conjunto com pancurônio, para ligadura do canal arterial².

Um estudo clínico avaliou 40 pacientes que seriam submetidos a cirurgia. Sendo esses divididos em 2 grupos: grupo A, composto por 20 pacientes que receberam 0,6mL/Kg de lidocaína 0,5% (3 mg/Kg) e grupo B, composto por 20 pacientes que receberam 0,6mL/Kg de lidocaína 0,25% (1,5 mg/Kg) com a adição de 1 µg/Kg de fentanil e 0,5 mg de pancurônio. A anestesia foi um sucesso em 18 pacientes do grupo A e 17 do grupo B. Não foi verificada diferença entre os dois grupos analisados em relação à dor. Não foi observado efeitos adversos nos pacientes do grupo A, e no grupo B apenas 1 paciente apresentou diplopia transitória³. Em resumo, com a adição de fentanil (1µg/kg) e pancurônio (0,5mg) para a solução de anestésico local, é possível injetar apenas 1,5 mg/kg de lidocaína com uma solução de 0,25 % em vez dos habituais 3 mg/kg. Essa combinação tripla produz a mesma qualidade de anestesia que com a solução de lidocaína 0,5%. Assim, esta modificação da técnica de anestesia regional intravenosa pode ser uma abordagem interessante para reduzir a dose e potencial toxicidade do anestésico local³.

Doxacúrio e pancurônio, utilizados para facilitar ventilação mecânica ou reduzir pressão intracraniana, também apresentaram idêntico perfil farmacocinético e de efeitos adversos em ensaio clínico. Apenas se observou que, apos a suspensão de tratamento, o grupo que recebeu pancurônio apresentou tempo de recuperação mais prolongado e variável que doxacúrio⁴.

Foi realizado um estudo com 90 pacientes para avaliar a capacidade do diazepam em prevenir as fasciculações produzidas pela succinilcolina (SCh). Divididos em três grupos. Pacientes do grupo 1 não receberam nenhuma medicação e serviram de grupo controle.

Pacientes do grupo 2 foram pré-tratados com diazepam 0,1 mg/kg 3 minutos antes da administração de succinilcolina, enquanto que os pacientes de grupo 3 foram pré-tratados com pancurônio 0,015 mg/kg 3 minutos antes da succinilcolina. A dosagem de succinilcolina foi de 1,0 mg/kg nos grupos 1 e 2 e de 1,5 mg/kg no grupo 3. Fasciculação e a condição de intubação foram avaliadas em todos os grupos. A

fasciculação apareceu em 93% dos pacientes do grupo controle e em 17% no grupo do pancurônio, enquanto que o diazepam se mostrou ineficaz na prevenção da frequência e intensidade das fasciculações. As condições de intubação foram consideradas adequadas em todos os pacientes dos três grupos. Concluindo, o pré-tratamento com o pancurônio é um método efetivo na prevenção da fasciculação⁵.

Um estudo avaliou a influência de duas diferentes frequências de estímulos sobre o tempo de instalação do bloqueio produzido pelo pancurônio e pelo rocurônio. Foram incluídos no estudo 120 pacientes, estado físico ASA (Associação Americana de Anestesiologia) I e II, submetidos a cirurgias eletivas sob anestesia geral, distribuídos aleatoriamente em dois grupos, de acordo com a frequência de estímulo empregada, para a monitorização do bloqueio neuromuscular: Grupo I - 0,1Hz (n = 60) e Grupo II - 1Hz (n = 60). Em cada grupo formaram-se dois subgrupos (n = 30) de acordo com o bloqueador neuromuscular empregado: Subgrupo P (pancurônio) e Subgrupo R (rocurônio). A medicação pré-anestésica consistiu de midazolam (0,1 mg/kg) por via muscular, 30 minutos antes da cirurgia. A indução anestésica foi obtida com propofol (2,5 µg/kg) precedido de alfentanil (50 µg/kg) e seguido de pancurônio ou rocurônio. Foram avaliados: tempo de início de ação do pancurônio e do rocurônio; tempo para instalação do bloqueio total e condições de intubação traqueal. Concluindo-se que o início de ação e o tempo para obtenção do bloqueio neuromuscular total no músculo adutor do polegar, produzidos pelo rocurônio e pelo pancurônio, são mais curtos quando há emprego de maiores frequências de estímulos⁶.

Considerando a frequente necessidade de utilização de doses adicionais de bloqueador neuromuscular em cirurgias abdominais, na fase de fechamento da parede, foi realizado um estudo para analisar a vigência de recuperação parcial do bloqueio neuromuscular induzido pelo pancurônio, o efeito da administração de dose complementar de atracúrio sobre a recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular.

Foram estudados 30 pacientes, divididos em dois grupos, 14 pacientes formaram o grupo pancurônio e 16 pacientes, o grupo atracúrio. A indução da anestesia foi feita com propofol, fentanil, pancurônio 0,08 mg/kg e a manutenção com N₂O 60% em oxigênio e isoflurano na concentração expirada de 0,5%. Quando a primeira contração da sequência de quatro estímulos (T1) recuperou 25%, o grupo pancurônio recebeu pancurônio 0,025 mg/kg e o grupo atracúrio, 0,20 mg/kg de atracúrio. Após a dose complementar foram anotados os tempos para recuperação espontânea, concluindo-se que nas condições deste estudo, a complementação com atracúrio não promoveu alteração na recuperação espontânea inicial do bloqueio neuromuscular induzido pelo pancurônio e promoveu diminuição de 20% no tempo de recuperação total⁷. Foi realizado um estudo com o objetivo de demonstrar eventuais diferenças na interação do midazolam com três bloqueadores neuromusculares (BNM): pancurônio, atracúrio e alcurônio, com referência aos efeitos cardiocirculatórios produzidos durante a indução anestésica e as manobras de laringoscopia e intubação traqueal (IOT) em 30 pacientes saudáveis, recebendo midazolam (0,3 mg/kg) seguido por um dos três agentes bloqueador neuromuscular: pancurônio 0,1 mg/kg (n = 10), atracúrio 0,5 mg/kg (n = 10) ou alcurônio 0,3 mg/kg (n = 10). Não houve alterações na frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS) ou pressão arterial diastólica (PAD) durante o período de indução, no entanto, após a intubação traqueal, houve aumentos significativos na frequência cardíaca (HR) nos pacientes que receberam pancurônio ou alcurônio, sem mudanças ocorridas naqueles que receberam atracúrio. A pressão arterial sistólica (PAS) aumentou em todos os pacientes, independentemente do relaxante muscular usado; esses aumentos foram breves e autolimitados. A pressão arterial diastólica (PAD) aumentou em todos os grupos, mas o seu aumento foi sustentado até o final do período de observação apenas nos pacientes que receberam pancurônio. Houve alta incidência de sialorreia, lacrimejamento e movimentos anormais durante e após a indução e intubação traqueal⁸.

Referências Bibliográficas

1. HARRIS, N. D., GREENE, R. J. Pathology and Therapeutics for Pharmacists – A bases for clinical pharmacy practice. 3º edition. Pharmaceutical Press.London, 2008, p. 473.
2. SWEETMAN, S.C. Martindale – The complete Drug Reference. BPharma, FRPharmaS. 36º edition. London, 2009, p. 1794,1901 – 1905.
3. SZTARK, F. MD et all. The use of 0.25% Lidocaine with Fentanyl and Pancuronium for Intravenous Regional Anesthesia. International Anesthesia Research Society, França, 1997. 84, pág 777 – 779.
4. MINISTERIO DA SAÚDE. Formulário terapêutico nacional (RENOME). Brasilia: 2008.
5. IMBELONE, L. E. Diazepam não previne as fasciculações produzidas pela succinilcolina: estudo comparativo entre diazepam e pancurônio. Biblioteca virtual em saúde. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&language=p&nextAction=lnk&exprSearch=45637&indexSearch=ID>.

6. MUNHOZ, D. C., BRAGA, A. F. A., POTÉRIO, G. M. B. Influência da frequência de estímulos na instalação do bloqueio neuromuscular produzido pelo Rocurônio e Pancurônio. Avaliação pelo método acelerográfico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Vol. 54, N° 1, Jan/Fev, 2004.
7. RODRIGUES, M. L. F., ANGELA, T. M., CASSIA, R. R. Efeito da administração do atracúrio sobre a recuperação do bloqueio neuromuscular induzido pelo pancurônio. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Vol. 54, 2004.
8. AGUIAR, L. M.M., LINHARES, S. F., PEDERNEIRA, S. G., FILHO, T. N., FILHO, G. R. O. Resposta circulatória à indução e intubação traqueal. Estudo com midazolam e três bloqueadores neuromusculares. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Vol. 42. N°4, jul/Agosto, 1992.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O brometo de pancurônio é um aminoéster bloqueador neuromuscular de longa duração não despolarizante, quimicamente designado como o aminoesteroide dibrometo 1,1' (3 α , 17 β diacetoxi-5 α -androstan-2 β , 16 β -ileno) bis (1-metilpiperidinio). Possui fórmula molecular igual a C₃₅H₆₀Br₂N₂O₄ e peso molecular igual a 732,7.

Farmacodinâmica

O brometo de pancurônio bloqueia o processo de transmissão entre a terminação nervosa e a musculatura estriada ligando-se, competitivamente com a acetilcolina, aos receptores nicotínicos localizados na região terminal da placa motora do músculo estriado. Diferente dos agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes, como o suxametônio (succinilcolina), o brometo de pancurônio não causa fasciculações musculares. O brometo de pancurônio não tem atividade hormonal, exerce uma ação vagolítica insignificante e dose dependente, e dentro dos limites de dosagem clínica, não exerce atividade bloqueadora ganglionar. Os inibidores de acetilcolinesterase, como a neostigmina, piridostigmina ou edrofônio, antagonizam a ação de brometo de pancurônio. A dose necessária para produzir 95 % de supressão da contratilidade muscular padrão (ED95) é aproximadamente 0,06 mg de brometo de pancurônio por Kg de peso corpóreo sob anestesia neuroléptica. Após a administração intravenosa de uma dose de 0,1mg de brometo de pancurônio por Kg de massa corpórea, dentre 90 a 120 segundos, podem ser alcançadas condições clinicamente aceitáveis para a intubação. A paralisia muscular geral adequada para qualquer tipo de procedimento é estabelecida dentro de 2 a 4 minutos. A duração clínica (duração até recuperação espontânea em relação ao estímulo padrão) com esta dose é de aproximadamente 100 minutos. A duração total (tempo até recuperação espontânea em relação ao estímulo padrão) é de 120 a 180 minutos. Com doses menores de brometo de pancurônio o tempo para o início do bloqueio máximo é prolongado e a duração da ação é reduzida.

Farmacocinética

O pancurônio apresenta um volume aparente de distribuição em condições de equilíbrio de 180 a 290 mL/Kg. O metabolismo ocorre principalmente por desacetilação, formando 3-OH pancurônio e em menor extensão 17-OH e 3,17-OH pancurônio. Estes metabólitos não contribuem significativamente com o bloqueio neuromuscular que ocorre após a administração de brometo de pancurônio. A excreção renal é a principal via de eliminação, mas a excreção biliar também foi significativa. A dose inicial de brometo de pancurônio é excretada de 40 a 70% pela urina, principalmente na forma de pancurônio inalterado; 5 a 15% é excretada pela bile; menos de 5% da dose é excretada na urina como 17-OH e 3,17-OH pancurônio e aproximadamente 20% na urina e na bile como 3-OH pancurônio. O clearance plasmático do pancurônio é de 0,8 a 3,0mL/min/Kg e a meia-vida de eliminação plasmática é de 110 a 190 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O PANCURON® é contraindicado para pacientes com miastenia gravis e nos casos de reações anafiláticas/anafilactoides anteriores ao pancurônio ou ao íon brometo ou hipersensibilidade a qualquer componente de brometo de pancurônio.

Categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma vez que PANCURON® provoca paralisia da musculatura respiratória, pacientes medicados com este fármaco devem receber ventilação mecânica até que haja restauração adequada da respiração espontânea.

Devem ser tomadas precauções especiais sempre que for necessária administração de medicamentos que agem como bloqueadores neuromusculares, devido ao risco de ocorrer reações alérgicas, principalmente em caso de reações anafiláticas anteriores. Não há dados suficientes que recomendem o uso de brometo de pancurônio em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI). Em geral, após o uso prolongado de bloqueadores neuromusculares na UTI, foi notada paralisia prolongada e/ou fraqueza da musculatura esquelética.

Para ajudar a impedir um possível prolongamento do bloqueio neuromuscular e/ou superdosagem, é fortemente recomendado que a transmissão neuromuscular seja monitorizada durante o uso de bloqueadores neuromusculares. Além disso, os pacientes devem receber analgesia e sedação adequadas. Os bloqueadores neuromusculares devem ser ajustados para cada paciente de acordo com o efeito, por ou sob a supervisão de um médico que esteja familiarizado com a sua ação e com técnicas apropriadas de monitorização neuromuscular.

Uma vez que PANCURON® é sempre utilizado juntamente com outros agentes, e que é possível a ocorrência de hipertermia maligna durante a anestesia, mesmo na ausência de agentes conhecidos como gatilho, os médicos devem estar familiarizados com sinais precoces, diagnóstico confirmatório e tratamento da hipertermia maligna, antes do início de qualquer anestesia. Baseado nos dados de farmacovigilância, pode-se concluir que brometo de pancurônio não está associado com a hipertermia maligna.

O produto não deverá ser administrado a não ser que as facilidades para intubação, respiração artificial, terapia com oxigênio e fármacos para reversão do quadro de bloqueio estejam à disposição. Os médicos deverão estar preparados para assistência ventilatória do paciente.

Seu uso deve ser evitado nos pacientes com miastenia gravis.

O uso do estimulador nervoso periférico é válido para assegurar o efeito do PANCURON® em muitos pacientes.

Não deve ser administrado com o paciente consciente.

Após a administração de agentes bloqueadores neuromusculares, podem ocorrer reações anafiláticas, por isto sempre devem ser tomadas precauções para tratar tais reações. Particularmente no caso de reações anafiláticas prévias devem ser tomadas precauções especiais.

Embora o PANCURON® tenha sido usado com sucesso em muitos pacientes com problemas pulmonares, hepáticos ou renais, seu uso deverá ser feito com muito cuidado. Isto é particularmente importante nos pacientes com problemas renais, pois a maior parte do PANCURON® é excretada inalterada na urina.

Condições que podem aumentar o efeito de brometo de pancurônio: hipocalcemia (por exemplo: após vômitos intensos, diarreia e terapia diurética), hipermagnesemia, hipocalcemia (por exemplo: após transfusões maciças), hipoproteinemia, desidratação, acidose, hipercapnia, caquexia. Distúrbios eletrolíticos graves, pH sanguíneo alterado ou desidratação devem, portanto, ser corrigidos tão logo quanto possível.

Uso em idosos: pacientes idosos apresentam clearance plasmático de pancurônio diminuído devido à diminuição da excreção renal relacionada à idade.

Uso durante a gravidez (Risco C): não existem dados suficientes sobre o uso de brometo de pancurônio durante a gestação humana ou animal que possam assegurar prováveis danos ao feto. O fármaco pode ser empregado em mulheres submetidas à cesariana, podendo ser empregado com adjuvante de anestesia geral e para intubação endotraqueal. O brometo de pancurônio deve ser administrado em mulheres gestantes ou que estejam amamentando somente quando o médico concluir que os benefícios superam os potenciais riscos. A reversão do bloqueio neuromuscular induzido pelo brometo de pancurônio pode ser inibida ou insatisfatória em pacientes que estiverem recebendo sulfato de magnésio para toxemia gravídica, pois os sais de magnésio potencializam o bloqueio neuromuscular. Portanto, pacientes em uso de sulfato de magnésio devem receber doses menores de brometo de pancurônio, ajustadas cuidadosamente à resposta de contratilidade muscular.

Estudos com brometo de pancurônio demonstraram sua segurança para uso em cesarianas. O brometo de pancurônio não afeta o índice de Apgar, o tônus muscular fetal, nem a adaptação cardiorrespiratória. Da amostragem do cordão umbilical, constatou-se que ocorreu apenas uma mínima transferência placentária de brometo de pancurônio, a qual não leva à observação de efeitos clínicos adversos no recém-nascido.

Apesar da rápida transferência dos agentes voláteis através da barreira placentária, a concentração fetal permanece menor que a materna, mesmo após longo período de exposição, não assegurando anestesia e imobilidade fetal, permitindo uma terapia intrauterina segura.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Insuficiência renal: uma vez que a excreção renal é a principal via de eliminação do pancurônio, a meia-vida de eliminação é prolongada e a depuração plasmática é reduzida nos pacientes com insuficiência renal. O prolongamento da meia-vida de eliminação nos pacientes com insuficiência renal é frequente, mas nem sempre é associado a uma extensão da duração do bloqueio neuromuscular. Nesses pacientes, a velocidade de recuperação do bloqueio neuromuscular pode também estar diminuída. A insuficiência renal pode aumentar a meia-vida de eliminação plasmática (acima de quatro vezes).

Doença hepática e/ou das vias biliares: apesar do modesto papel do fígado na eliminação do pancurônio, as maiores alterações farmacocinéticas foram observadas em pacientes com doença hepática. Pode ocorrer resistência à atividade bloqueadora neuromuscular de brometo de pancurônio, devido a um aumento considerável (até 50%) no volume de distribuição do fármaco. Ao mesmo tempo, doenças hepáticas e/ou das vias biliares podem prolongar a meia-vida de eliminação de pancurônio. A possibilidade de ocorrer retardamento no início de ação, a exigência de dosagens mais altas e o prolongamento do tempo de duração e do tempo de recuperação devem ser levados em consideração, quando brometo de pancurônio for usado nesses pacientes. A insuficiência hepática resulta principalmente em aumento da meia-vida de eliminação plasmática, além do possível aumento do volume de distribuição (aproximadamente 50%). No caso de obstrução do trato biliar o clearance também pode diminuir.

Tempo de circulação prolongado: condições associadas com o tempo de circulação prolongado, como doenças cardiovasculares, idade avançada e estados edematosos, resultando em um aumento do volume de distribuição, podem contribuir para um aumento no tempo de início de ação.

Doença neuromuscular: como os demais agentes bloqueadores neuromusculares, brometo de pancurônio deve ser usado com extrema cautela em pacientes com doença neuromuscular ou após poliomielite, uma vez que a resposta aos bloqueadores neuromusculares, nesses pacientes, pode estar consideravelmente alterada. A magnitude e direção dessas alterações podem variar amplamente. Nos pacientes com miastenia gravis ou síndrome miastônica (Eaton Lambert), pequenas doses de brometo de pancurônio podem apresentar profundos efeitos, portanto, deve ser ajustado de acordo com a resposta.

Hipotermia: em operações sob hipotermia, o efeito bloqueador neuromuscular de brometo de pancurônio é aumentado e a duração prolongada.

Obesidade: brometo de pancurônio pode apresentar um prolongamento na duração e na recuperação espontânea em pacientes obesos quando administrado em doses calculadas com base no peso corporal ideal.

Queimaduras: pacientes com queimaduras sabidamente desenvolvem resistência a agentes não despolarizantes. Recomenda-se que a dose seja ajustada à resposta.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas: não é recomendado utilizar equipamentos potencialmente perigosos ou dirigir veículos 24 horas após a completa recuperação da ação bloqueadora neuromuscular de brometo de pancurônio.

Pacientes com comprometimento cardiovascular: pancurônio tem um efeito vagolítico direto, assim como os efeitos simpatomiméticos, que pode causar taquicardia e hipertensão leve.

Até o momento não há informações de que pancurônio possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os seguintes fármacos demonstraram influenciar a magnitude e/ou a duração de ação dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes:

Aumento do efeito: anestésicos halogenados voláteis e éter; altas doses de tiopental, metohexital, cetamina, fentanil, gamahidroxibutirato, etomidato e propofol; outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes; administração prévia de brometo de suxametônio (succinilcolina); antibióticos: aminoglicosídeos, lincosamida e antibióticos polipeptídeos, tetraciclina, acilaminopenicilínicos, altas doses de metronidazol; diuréticos, tiamina, agentes inibidores da MAO (monoaminoxidase), quinidina, protamina, agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos, sais de magnésio, agentes bloqueadores dos canais de cálcio e sais de lítio.

Diminuição do efeito: neostigmina, edrofônio, piridostigmina, derivados de aminopiridina; administração prévia crônica de corticosteroides, fenitoína ou carbamazepina; noradrenalina, azatioprina (somente um efeito transitório e limitado), teofilina, cloreto de cálcio e de potássio.

Efeito variável: bloqueadores neuromusculares despolarizantes administrados previamente ao brometo de pancurônio podem produzir potencialização ou atenuação do efeito bloqueador neuromuscular.

Opioides: observou-se aumento na frequência cardíaca, redução na pressão arterial e no índice de resistência vascular sistêmica.

Glicosídeos cardíacos: pode resultar em aumento da incidência de arritmias.

Sulfato de magnésio: potencializa o bloqueio neuromuscular induzido pelo brometo de pancurônio. Pacientes em uso de sulfato de magnésio devem receber doses menores de brometo de pancurônio, ajustadas cuidadosamente à resposta de contratilidade muscular.

Não há aumento da intensidade do bloqueio ou duração da ação do PANCURON® com o uso de tiobarbituratos, analgésicos narcóticos, óxido nitroso ou droperidol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O PANCURON® deve ser mantido em sua embalagem original, devendo ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), protegido da luz. O prazo de validade 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.

O brometo de pancurônio, sob a forma de solução injetável, é um medicamento estéril; portanto as soluções diluídas devem ser utilizadas imediatamente após a diluição.

Uma vez que o PANCURON® não contém conservante, a solução deve ser utilizada imediatamente após a abertura da ampola.

Características físicas: solução incolor e límpida, essencialmente livre de partículas visíveis.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

O produto destina-se a administração em dose única, não podendo ser armazenado depois de aberto. A estabilidade após diluição contempla apenas o teor do princípio ativo. Portanto, o produto deve ser administrado imediatamente após a diluição, pois sua condição de esterilidade pode ser comprometida durante o armazenamento da solução diluída.

O início de ação depende da dose, sendo que com a administração de 0,04 mg/kg, o início da ação, medido com estimulador nervoso periférico, acontece dentro de 45 segundos e o pico do efeito normalmente dentro de 4 1/2 minutos. A recuperação de 90% do controle acontece em menos de 1 hora. Doses maiores, mais adequadas para a intubação endotraqueal como 0,08 mg/kg tem um início de ação

dentro de 30 segundos e o pico de ação de efeito dentro de 3 minutos. O brometo de pancurônio tem pequeno efeito sobre o sistema circulatório.

Administração

O PANCURON® é administrado somente por via intravenosa, preferencialmente como injeção em “bolus” no equipo de infusão. Não existem dados suficientes para recomendar a administração por infusão contínua.

Como os demais bloqueadores neuromusculares, PANCURON® deve ser administrado apenas por ou sob supervisão de médicos especializados e familiarizados com o uso e efeitos desses medicamentos tendo aparato para ventilação assistida.

Posologia

A dosagem de PANCURON® deve ser individualizada a cada paciente. A técnica anestésica usada, a provável duração da cirurgia, a possível interação com outros fármacos que forem administrados antes ou durante a anestesia e as condições do paciente devem ser levadas em consideração para se determinar a dose. O uso de uma técnica apropriada de monitorização neuromuscular é recomendado para avaliar o bloqueio neuromuscular e sua recuperação. Os anestésicos inalatórios potencializam o efeito do bloqueio neuromuscular de brometo de pancurônio. No entanto, esta potencialização torna-se clinicamente relevante durante a anestesia quando os agentes voláteis alcançam as concentrações tissulares requeridas para a referida interação. Consequentemente, os ajustes de dose de brometo de pancurônio devem ser feitos pela administração de doses de manutenção menores em intervalos menos frequentes, durante procedimentos sob anestesia inalatória (ver item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). Em adultos, as doses apresentadas a seguir podem servir de diretriz para intubação traqueal e relaxamento muscular em procedimentos cirúrgicos de média a longa duração. É utilizado em clínica com dose inicial de 0,04 a 0,1 mg/Kg, seguido de 0,01 a 0,02 mg/Kg quando necessário, geralmente em intervalos compreendidos entre 20 e 40 minutos.

Estes incrementos aumentam levemente a magnitude do bloqueio e aumentam significativamente a sua duração porque um significante número de junções mioneurais está ainda bloqueadas quando há a necessidade clínica de mais fármaco.

Intubação traqueal

A dose padrão para intubação durante anestesia de rotina é de 0,06 a 0,1 mg de brometo de pancurônio por Kg de peso corpóreo. Dentro de 90 a 120 segundos após a administração intravenosa de uma dose de 0,1 mg de brometo de pancurônio por Kg de peso corpóreo e dentro de 120 a 180 segundos após uma dose de 0,08 mg de brometo de pancurônio por Kg, já se desenvolvem as condições de intubação clinicamente aceitáveis. O tempo desde a administração intravenosa até a recuperação de 25% da contratilidade muscular padrão é de aproximadamente 75 minutos após a dose de 0,08 mg de brometo de pancurônio/Kg e aproximadamente 100 minutos após a dose de 0,1 mg de brometo de pancurônio/Kg.

Procedimentos cirúrgicos após intubação com suxametônio (succinilcolina)

A dose recomendada é de 0,04 a 0,06 mg de brometo de pancurônio por Kg de peso corpóreo. Com essas doses, o tempo da administração intravenosa até a recuperação de 25% da contratilidade muscular padrão é de aproximadamente 22 a 35 minutos, dependendo da dose de suxametônio (succinilcolina) administrada. A administração de brometo de pancurônio deve ser adiada até que o paciente apresente recuperação clínica do bloqueio neuromuscular induzido pelo suxametônio (succinilcolina).

Manutenção do relaxamento muscular

A dose de brometo de pancurônio recomendada para a manutenção é de 0,01 a 0,02 mg/Kg de peso corpóreo. A fim de se limitar efeitos cumulativos, recomenda-se administrar doses de manutenção de brometo de pancurônio apenas quando houver recuperação de no mínimo 25% da contratilidade muscular padrão.

Doses em pacientes obesos e com excesso de peso

Quando utilizado em pacientes acima do peso ou obesos (definido como pacientes com massa corpórea de 30% ou mais acima do peso ideal), as doses devem ser reduzidas levando em consideração o peso corpóreo ideal.

Doses na pediatria

Estudos clínicos demonstraram que as doses necessárias para neonatos (0 a 1 mês) e lactentes (1 a 12 meses) são comparáveis às doses necessárias para os adultos. Devido à sensibilidade variável aos agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, é recomendado o uso de uma dose inicial teste de 0,01 a 0,02 mg/Kg nos neonatos.

Compatibilidade

Recomenda-se não misturar brometo de pancurônio com outras soluções ou fármacos na mesma seringa ou equipo de infusão, exceto os seguintes: solução de cloreto de sódio 0,9%, solução de dextrose a 5% ou solução de Ringer Lactato. A administração deve ser iniciada imediatamente após a mistura, devendo ser finalizada dentro das 24 horas seguintes. As soluções não utilizadas devem ser descartadas.

Incompatibilidades

Assim como ocorre com diversos outros fármacos, foi constatada incompatibilidade de brometo de pancurônio quando adicionado ao tiopental. Não é recomendado que brometo de pancurônio seja misturado a outras soluções ou a fármacos na mesma seringa ou frasco, exceto àquelas já citadas anteriormente como compatíveis. Se o brometo de pancurônio for administrado na mesma via de infusão utilizada para outros fármacos, é importante que a linha seja lavada adequadamente (por exemplo, com solução de cloreto de sódio a 0,9%) entre a administração de brometo de pancurônio e dos fármacos para os quais foi demonstrada incompatibilidade ou cuja compatibilidade ainda não tenha sido estabelecida. As soluções remanescentes de brometo de pancurônio devem ser desprezadas quando não utilizadas dentro de poucas horas após a abertura de seu recipiente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas ao brometo de pancurônio foram relatadas e são muito raras, isto é, ocorrem com frequência de menos de 1 a cada 10.000.

Reversão inadequada do bloqueio neuromuscular por agentes anticolinesterásicos tem sido observada com o uso do PANCURON® bem como com todos os agentes curariformes. Estas reações adversas podem ser controladas por ventilação mecânica ou manual.

Bloqueio neuromuscular prolongado: a reação adversa mais frequente aos agentes não despolarizantes consiste na extensão da ação farmacológica do fármaco além do intervalo de tempo necessário. Esta pode variar de fraqueza da musculatura esquelética ao bloqueio neuromuscular esquelético profundo e prolongado, resultando em insuficiência respiratória ou apneia.

Cardiovasculares: moderada elevação da frequência cardíaca, pressão arterial, broncoespasmo, débito cardíaco e taquiarritmias. Esses efeitos, que são devidos à leve ação vagolítica, cardio seletiva do fármaco, devem ser levados em consideração, particularmente quando forem administradas doses acima das recomendadas e quando se avaliar a dosagem e/ou uso de fármacos vagolíticos para a pré-medicação ou indução de anestesia. Através de sua ação vagolítica, brometo de pancurônio antagoniza a depressão cardíaca devido ao uso de alguns anestésicos inalatórios. Além disso, a bradicardia causada por alguns potentes anestésicos e analgésicos é corrigida pelo uso de brometo de pancurônio. Sem sedação concomitante, o uso de brometo de pancurônio está associado a riscos psicológicos, taquiarritmias, paralisia prolongada, interações medicamentosas e desconexão do ventilador sem ser detectado.

Oftálmicas: apesar de não relatado durante a farmacovigilância, a literatura indica que brometo de pancurônio pode produzir uma significativa redução na pressão intraocular normal e elevada, por alguns minutos após sua administração, e também produz miose. Estas alterações podem atenuar a elevação da pressão intraocular devido à laringoscopia e intubação traqueal. O brometo de pancurônio pode, portanto, ser utilizado em cirurgias oftálmicas.

Reações anafiláticas: embora muito raras, foram relatadas reações anafiláticas graves a agentes bloqueadores neuromusculares, incluindo brometo de pancurônio. São exemplos de reações anafiláticas/anafilactoides: broncoespasmo, alterações cardiovasculares (ex.: hipertensão, taquicardia, choque/collapse circulatório) e alterações cutâneas (ex.: angioedema, urticária). Em alguns casos essas reações foram fatais. Devido à possível gravidade destas reações, deve-se sempre supor que elas podem ocorrer e tomar as precauções necessárias.

Liberação de histamina e reações histaminoides: uma vez que os bloqueadores neuromusculares são conhecidos como capazes de induzir a liberação de histamina local ou sistemicamente, a possível ocorrência de prurido e reação eritematosa no local de injeção e/ou reações histaminoides (anafilactoides) generalizadas (vide também reações anafiláticas) devem ser sempre levadas em consideração quando são administradas essas medicações. Estudos experimentais com injeção intradérmica de brometo de pancurônio têm demonstrado que esse fármaco tem apenas uma fraca capacidade de induzir liberação de histamina local. Estudos controlados no homem não demonstraram qualquer aumento significativo nos níveis de histamina no plasma humano após administração intravenosa de brometo de pancurônio.

Reações Gastrintestinais: algumas vezes nota-se salivação durante a anestesia, especialmente se a pré-medicação anticolinérgica não é utilizada.

Reações Dermatológicas: uma ocasional e passageira irritação da pele pode aparecer após o uso de PANCURON®.

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

Em caso de superdosagem ou bloqueio neuromuscular prolongado, o paciente deve continuar a receber suporte ventilatório e sedação. Deve-se administrar um inibidor da acetilcolinesterase (ex.: neostigmina, edrofônio, piridostigmina) em doses adequadas, até que se inicie a recuperação espontânea. Quando a administração de agentes inibidores da acetilcolinesterase não reverta os efeitos neuromusculares de brometo de pancurônio, deve-se continuar com a ventilação até que a respiração espontânea seja restaurada. A administração de doses repetidas de inibidores da acetilcolinesterase pode ser perigosa. Recomenda-se a administração antes ou concomitantemente de atropina ou outro agente anticolinérgico adequado, com o antagonista, para neutralizar seus efeitos colaterais colinérgicos. Os pacientes devem ser observados por no mínimo uma hora após a reversão do bloqueio não-despolarizante, por haver possibilidade de retorno do relaxamento muscular. Os antagonistas são meramente adjuvantes e não devem substituir a instituição de medidas que assegurem a ventilação adequada. A assistência ventilatória deve ser continuada até que o paciente possa manter uma troca ventilatória adequada sem assistência. Para o tratamento de hipotensão ou choque grave administrar fluidos e vasopressores.

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

DIZERES LEGAIS

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide caixa.

MS Nº 1.0298.0101

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

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP
CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPIITAIS**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/05/2013.



Anexo B

Histórico de alteração para a bulá