besilato de atracúrio

FRESENIUS KABI BRASIL LTDA.

Solução injetável

10mg/mL

besilato de atracúrio

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

besilato de atracúrio

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 10 mg/mL: caixa com 25 ampolas de vidro âmbar de 2,5 mL e 5,0 mL;

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 2,5 mL contém 25 mg de besilato de atracúrio e
Cada ampola de 5 mL contém 50 mg de besilato de atracúrio

Cada 1 mL da solução injetável contém 10 mg de besilato de atracúrio, equivalente a 7,47 mg de atracúrio base.
Excipientes: ácido benzenossulfônico e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O 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

O besilato de atracúrio promoveu boas condições de intubação orotraqueal em 90% dos pacientes[1]. Em crianças, atingiu bloqueio neuromuscular adequado em 100% dos casos, com reversão considerada boa em 98%.
O besilato de atracúrio proporcionou nível de bloqueio neuromuscular adequado, facilitando a ventilação mecânica em 100% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva[3].

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

Grupo Farmacoterapêutico: relaxante muscular atuando perifericamente. Outros compostos de amônio quaternário**.**

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

O besilato de atracúrio não tem efeito direto na pressão intraocular e, portanto, pode ser usado em cirurgia oftalmológica.

Propriedades farmacocinéticas
- Metabolismo
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.
Testes realizados com plasma de pacientes que apresentam níveis baixos de pseudocolinesterase demonstram que a inativação do 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 do besilato de atracúrio.

- Eliminação
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.
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%.
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. Esses metabólitos não contribuem com o bloqueio neuromuscular.

4. CONTRAINDICAÇÕES
O besilato de atracúrio é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao atracúrio, cisatracúrio ou ácido benzenossulfônico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Assim como todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares, o 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 do 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 o 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 4. CONTRAINDICAÇÕES).
O 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.
O 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.
O besilato de atracúrio é inativado por pH alto, portanto, não deve ser misturado na mesma seringa com tiopental sódico nem com qualquer outro agente alcalino.
Quando uma pequena veia é selecionada como sítio de injeção, deve-se aplicar solução fisiológica após a administração do besilato de atracúrio.
Quando forem administradas outras drogas anestésicas na mesma cânula, é importante aplicar, após cada uma delas, um volume adequado de soro fisiológico.
O 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 o besilato de atracúrio não desencadeia essa síndrome.

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

Pacientes internados em UTI: quando o besilato de atracúrio foi administrado em altas doses em animais de laboratório, a laudanosina, um metabólito do atracúrio, foi associada à hipotensão transitória e, em algumas espécies, à efeitos excitatórios cerebrais. 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
O 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 1.000 mcg/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*, em linfomas de rato, não se observou mutagenicidade em doses de até 60 mcg/mL, que mataram até 50% das células tratadas. Entretanto o besilato de atracúrio foi moderadamente mutagênico em concentrações de 80 mcg/mL na ausência de agentes metabolizadores e pouco mutagênico em concentrações muito elevadas (1.200 mcg/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 ao besilato de atracúrio o risco mutagênico para pacientes submetidos a relaxamento cirúrgico com atracúrio deve ser considerado insignificante.

Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos sobre carcinogenicidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas
Essa precaução não é relevante no caso de uso do besilato de atracúrio
O 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.

Fertilidade, Gravidez e lactação
Não existem dados disponíveis sobre a influência do besilato de atracúrio na fertilidade humana.

Gravidez
Estudos com animais indicam que o 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.
O 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.

Lactação
Não existem dados disponíveis sobre a excreção do besilato de atracúrio 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 do besilato de atracúrio 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, quetamina, sais de lítio e agentes bloqueadores ganglionares, como trimetafano e hexametônio.

Certas drogas podem, raramente, agravar ou desencadear miastenia gravis latente ou induzir à síndrome miastênica; o aumento da sensibilidade do besilato de atracúrio 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 à terapia anticonvulsivante crônica.
A administração de combinações de agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e do besilato de atracúrio pode produzir um grau de bloqueio neuromuscular maior que o esperado quando se administra uma dose total equipotente do atracúrio. Qualquer efeito sinérgico pode variar entre diferentes combinações de drogas.
Não se devem 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 agentes anticolinesterásicos.
Tratamentos com agentes anticolinesterásicos 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 2ºC e 8ºC, protegido da luz. Não o congele. Em caso de eventual congelamento do produto, este não deve ser utilizado e, consequentemente, deverá ser descartado, pois eventos desta natureza podem levar a mudanças de características físico-químicas do produto com impacto em sua qualidade.
O conteúdo do medicamento não utilizado deve ser descartado após a abertura da ampola.
O besilato de atracúrio tem prazo de validade de 18 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.
Após a diluição, a estabilidade da solução final varia, de acordo com a 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 ambiente (entre 15ºC e 30ºC).

Tipo de solução de infusão	Período de estabilidade
Solução de ringer lactato	4 horas
Solução de glicose 5%	8 horas
Solução de ringer	8 horas
Solução de cloreto de sódio 0,18% + glicose 4%	8 horas
Solução de cloreto de sódio 0,9%	24 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

O besilato de atracúrio é uma solução límpida, 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

Uso em adultos (*bolus*)
O besilato de atracúrio 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 besilato de atracúrio pode ser rapidamente revertido com administração de doses padrão de agentes anticolinesterásicos, 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 o besilato de atracúrio 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.
O besilato de atracúrio pode ser administrado durante cirurgia cardiopulmonar nas taxas de infusão recomendadas. A indução de hipotermia para atingir a temperatura corporal de 25ºC a 26ºC 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 7. 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
O 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 do 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 0,6 mg/kg, o besilato de atracúrio 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 do 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.

Monitoramento
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.

INSTRUÇÕES:

Deixar ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).

Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento. Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com o Sistema Órgão e a frequência das reações, as quais são definidas como: muito comuns (>1/10 : >10%), comuns (>1/100 e ≤ 1/10 : >1% e ≤10%), incomuns (>1/1.000 e ≤1/100 : > 0,1% e ≤1%), raras (>1/10.000 e ≤1/1.000 : >0,01% e ≤0,1%) e muito raras (≤1/10.000 : ≤0,01%). 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 de pós- comercialização. 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 (*).

Distúrbios vasculares
Reações comuns (>1/100 e ≤ 1/10 : >1% e ≤10%): hipotensão (branda, transitória)*, vermelhidão da pele*

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Reação incomum (>1/1.000 e ≤1/100 : > 0,1% e ≤1%): broncoespasmo*

Dados pós-comercialização Distúrbios do sistema imune
Reações muito raras (≤1/10.000 : ≤0,01%): reações anafiláticas e anafilactoides (houve relatos muito raros de reações anafilactoides ou anafiláticas severas em pacientes que receberam besilato de atracúrio em combinação com um ou mais agentes anestésicos).

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo
Reação rara (>1/10.000 e ≤1/1.000 : >0,01% e ≤0,1%): urticária

Distúrbios do sistema nervoso
Frequência desconhecida: Convulsões
Há relatos de convulsões em pacientes internados em UTI aos quais se administrou atracúrio associado a vários outros agentes. Esses pacientes geralmente 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.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético
Frequência desconhecida: Miopatia, e 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 o besilato de atracúrio, e não se pôde estabelecer relação causal.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas e sinais
Paralisia muscular prolongada e suas consequências são os principais sinais de superdosagem.
Conduta
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 anticolinesterásicos 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.: 1.0041.0224
Farm. Resp.: Cíntia M. P. Garcia - CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda. – Anápolis/GO

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J 49.324.221/0001-04
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.

ME - 20002201V01