

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Besilato de atracúrio Hikma 10 mg /ml solução injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 10 mg de besilato de atracúrio

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

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

Lista completa de excipientes: ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução incolor e transparente

pH: 3,25 – 3,65

Osmolalidade: 10-30 mmOsmol/Kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Besilato de atracúrio Hikma é um bloqueador neuromuscular competitivo ou não despolarizante altamente seletivo, utilizado como complemento da anestesia geral para permitir a intubação traqueal e relaxar os músculos esqueléticos durante a cirurgia ou ventilação controlada e facilitar a ventilação mecânica em doentes na unidade de cuidados intensivos (UCI).

4.2 Posologia e modo de administração

Administração por injeção em adultos

Besilato de atracúrio Hikma destina-se a administração por injeção intravenosa. A dose recomendada em adultos é de 0,3-0,6 mg/kg (dependendo da duração pretendida de bloqueio completo), a qual proporciona relaxamento adequado entre 15 a 35 minutos.

A intubação endotraqueal pode usualmente ser efetuada até 90 segundos após injeção intravenosa de 0,5-0,6 mg/Kg.

O bloqueio completo pode ser prolongado com doses suplementares de 0,1-0,2 mg/kg, conforme necessário. Doses suplementares sucessivas não originam acumulação do efeito de bloqueio neuromuscular.

A recuperação espontânea desde o final do bloqueio completo, determinada pela recuperação da resposta tetânica para 95% da função neuromuscular normal, ocorre em cerca de 35 minutos.

O bloqueio neuromuscular produzido por Besilato de atracúrio Hikma pode ser rapidamente revertido por doses padrão de anticolinesterásicos, tais como neostigmina e edrofônio, associados ou precedidos de atropina, sem evidência de recurarização.

Administração por perfusão em adultos

Após uma dose inicial por bólus de 0,3-0,6 mg/kg, Besilato de atracúrio Hikma pode ser utilizado na manutenção do bloqueio neuromuscular durante a cirurgia prolongada, por administração por perfusão contínua a uma velocidade de 0,3-0,6 mg/kg/hora.

Besilato de atracúrio Hikma pode ser administrado por perfusão durante a cirurgia cardiopulmonar de by pass à velocidade de perfusão recomendada. A hipotermia induzida a temperaturas corporais de 25° a 26° C, reduz a velocidade de inativação do atracúrio, pelo que, a estas temperaturas reduzidas, o bloqueio neuromuscular completo pode ser mantido com cerca de metade da taxa original de perfusão.

Crianças

A dosagem para crianças com idade superior a 1 mês, é idêntica à dos adultos, com base no peso corporal.

O uso de atracúrio não é recomendado em recém-nascidos uma vez que não existem dados disponíveis.

Idosos

Besilato de atracúrio Hikma pode usar-se em doses padrão em doentes idosos. Recomenda-se, no entanto, que a dose inicial seja a mais baixa dos valores recomendados e administrada lentamente.

Redução da função renal e/ou hepática

Besilato de atracúrio Hikma pode ser administrado às doses padrão recomendadas em todos os níveis de função renal ou hepática, incluindo a insuficiência terminal.

Doença cardiovascular

Em caso de doença cardiovascular clinicamente significativa, a dose inicial de Besilato de atracúrio Hikma deve ser administrada ao longo de um período de 60 segundos.

Administração na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)

Após uma dose inicial em bólus de 0,3 a 0,6 mg/kg, Besilato de atracúrio Hikma pode ser utilizado para manter o bloqueio neuromuscular administrando uma perfusão contínua a

uma velocidade de 11-13 micrograma/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/h). Existe, no entanto, uma grande variabilidade interdoentes quanto à dose requerida. A dose requerida pode variar com o tempo. Alguns doentes requerem velocidades de perfusão tão baixas como 4,5 micrograma/kg/min (0,27 mg/kg/h) ou tão altas como 29,5 micrograma/kg/min (1,77 mg/kg/h).

A taxa de recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular após perfusão de Besilato de atracúrio Hikma em doentes na UCI é independente da duração da administração.

A recuperação espontânea para um quociente "train-of-four" > 0,75 (quociente entre a altura da quarta e a da primeira contração espasmódica de uma série de quatro - "train-of-four") pode esperar-se em aproximadamente 60 minutos. Observou-se uma variação de 32-108 minutos, nos ensaios clínicos.

Monitorização

Tal como com outros bloqueadores neuromusculares, recomenda-se monitorização da função neuromuscular durante a utilização de Besilato de atracúrio Hikma de modo a individualizar a dose requerida.

4.3 Contraindicações

Besilato de atracúrio Hikma está contraindicado em doentes com história de hipersensibilidade ao atracúrio, cisatracúrio e/ou ácido benzensulfónico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como outros bloqueadores neuromusculares, Besilato de atracúrio Hikma paralisa os músculos respiratórios, assim como outros músculos esqueléticos, mas não afeta a consciência. Besilato de atracúrio Hikma deve ser administrado apenas com anestesia geral adequada e por um anestesista experiente, ou sob supervisão apertada deste, com condições adequadas para intubação endotraqueal e ventilação artificial.

Durante a administração de Besilato de atracúrio Hikma em doentes suscetíveis, existe potencial para a libertação de histamina. Deve tomar-se precaução ao administrar Besilato de atracúrio Hikma a doentes com historial sugestivo de sensibilidade aumentada aos efeitos da histamina. Particularmente pode ocorrer broncospasmo em doentes com antecedentes de alergias e asma.

Têm sido notificadas altas percentagens de sensibilidade cruzada entre agentes bloqueadores neuromusculares. No entanto e sempre que possível antes da administração de atracúrio, a hipersensibilidade a outros agentes bloqueadores neuromusculares deve ser excluída.

O atracúrio só deve ser utilizado quando absolutamente necessário em pacientes suscetíveis.

Aos doentes que apresentam uma reação de hipersensibilidade sob anestesia geral, deve ser posteriormente testada a hipersensibilidade a outros bloqueadores neuromusculares.

A monitorização dos valores séricos de fosfato de creatinina (CPK) deve ser tida em consideração em doentes asmáticos que recebem altas doses de corticosteroides e agentes de bloqueio neuromuscular nas unidades de cuidados intensivos.

Besilato de atracúrio Hikma não tem propriedades vagais ou de bloqueio ganglionar significativas nas doses recomendadas. Por consequência, Besilato de atracúrio Hikma não tem efeito clinicamente significativo sobre a frequência cardíaca às doses recomendadas, não contrariando a bradicardia provocada por muitos anestésicos ou pela estimulação vagal durante a cirurgia

Tal como com outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, poderá prever-se uma sensibilidade aumentada ao atracúrio em doentes com miastenia gravis, outras doenças neuromusculares..

Tal como acontece com outros agentes bloqueadores neuromusculares desequilíbrios ácido/base e ou alterações eletrólitas graves no soro podem aumentar ou diminuir a sensibilidade dos doentes ao Besilato de atracúrio Hikma.

Tal como acontece com outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, a hipofosfatemia pode prolongar a recuperação. A recuperação pode ser acelerada corrigindo esta condição

Besilato de atracúrio Hikma deve ser administrado durante um período de 60 segundos a doentes que possam ser anormalmente sensíveis a quebras da pressão arterial, como por exemplo, em doentes hipovolémicos.

Besilato de atracúrio Hikma é inativado a pH elevado, não devendo por isso ser misturado na mesma seringa com tiopental ou qualquer outro agente alcalino.

Quando se seleciona uma veia pequena como local de injeção, Besilato de atracúrio Hikma deve ser arrastado da veia com soro fisiológico após administração. Quando se administram outros anestésicos através da mesma agulha ou cânula utilizada para o Besilato de atracúrio Hikma, é importante que após utilização de cada fármaco se proceda à "lavagem" da veia com um volume adequado de soro fisiológico.

Besilato de atracúrio Hikma é hipotónico pelo que não deve ser administrado no mesmo tubo de perfusão de uma transfusão sanguínea.

Estudos de hipertermia maligna em animais suscetíveis (suínos) e estudos clínicos em doentes suscetíveis a hipertermia maligna, indicam que Besilato de atracúrio Hikma não despoleta esta síndrome.

Tal como com outros bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, poderá desenvolver-se resistência em doentes com queimaduras. Estes doentes poderão necessitar de doses aumentadas, dependendo do tempo decorrido desde a queimadura e da sua extensão.

Doentes na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI):

Quando administrado a animais de laboratório em doses elevadas, a laudanosina, um metabolito do atracúrio, tem sido associada a hipotensão transitória e, em algumas espécies, a efeitos excitatórios cerebrais. Embora se tenham observado convulsões em doentes na UCI medicados com atracúrio, não se estabeleceu uma relação causal com a laudanosina (ver secção 4.8.).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O bloqueio neuromuscular produzido por Besilato de atracúrio Hikma pode ser aumentado pelo uso concomitante de anestésicos inalados tais como halotano, isoflurano, enflurano, sevoflurano e desfurano.

Tal como com todos os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, a magnitude e/ou duração de um bloqueio neuromuscular não despolarizante pode ser aumentada como resultado de interação com:

- Antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclina, lincomicina e clindamicina.
- Fármacos antiarrítmicos: propranolol, bloqueadores da entrada do cálcio, lidocaína, procaína e quinidina.
- Diuréticos: furosemida e possivelmente manitol, diuréticos tiazídicos e acetazolamida.
- Sulfato de magnésio
- Cetamina
- Sais de lítio
- Bloqueadores ganglionares: trimetafano, hexametónio.

Raramente, alguns fármacos poderão agravar ou expor miastenia gravis latente ou mesmo induzir a síndrome miasténica; uma sensibilidade aumentada ao Besilato de atracúrio Hikma seria uma consequência de tal desenvolvimento. Estes fármacos incluem vários antibióticos, bloqueadores beta adrenérgicos (propranolol, oxprenolol), antiarrítmicos (procaína, quinidina), fármacos antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafano, clorpromazina, esteróides, fenitoína e lítio.

O início do bloqueio neuromuscular não-despolarizante poderá ser atrasado e a duração reduzida em doentes sob terapêutica anticonvulsiva crónica.

A administração de associações de bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes com Besilato de atracúrio Hikma poderá originar um grau de bloqueio neuromuscular em excesso relativamente ao previsto com uma dose total equipotente de Besilato de atracúrio Hikma. Qualquer efeito sinérgico poderá variar entre diferentes associações de fármacos (fenitoína e carbamazepina)

Um relaxante muscular despolarizante, tal como o cloreto de suxametónio, não deve administrar-se para prolongar os efeitos bloqueadores neuromusculares de bloqueadores não despolarizantes, tais como o atracúrio, por poder resultar num bloqueio complexo e prolongado, difícil de reverter com anticolinesterásicos.

O tratamento com anticolinesterases (por exemplo donepezilo), comumente utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, pode encurtar a duração e diminuir a magnitude do bloqueio neuromuscular do atracúrio.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Não foram efetuados estudos de fertilidade.

Gravidez

Estudos em animais indicam que o besilato de atracúrio não exerce efeitos significativos no desenvolvimento fetal.

Tal como com todos os bloqueadores neuromusculares, Besilato de atracúrio Hikma só deve ser utilizado durante a gravidez se o potencial benefício para a mãe ultrapassar qualquer potencial risco para o feto.

Besilato de atracúrio Hikma pode ser utilizado para manter o relaxamento muscular durante a cesariana, dado que não atravessa a placenta em quantidades clinicamente significativas, após administração das doses recomendadas.

Amamentação

Desconhece-se se Besilato de atracúrio Hikma é excretado no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Esta precaução não é relevante para a utilização de atracúrio. Besilato de atracúrio Hikma é sempre utilizado em combinação com uma anestesia geral pelo que, consequentemente, aplicam-se as precauções habituais relacionadas com a execução de tarefas após anestesia geral.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento são hipotensão (ligeira, transitória) e rubor da pele, essas reações são atribuídas a libertação de histamina. Muito raramente, reações anafiláticas ou anafilactoides graves foram notificadas em doentes medicados com atracúrio em conjunto com um ou mais agentes anestésicos.

A frequência das reações adversas listadas abaixo, notificadas durante a experiência clínica ou experiência da pós-comercialização, é definida utilizando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($> 1/10$), Frequentes ($> 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$),

Raras ($> 1/10000$ a $1/1000$), Muito raras ($< 1/10000$)

Muito frequentes, frequentes e pouco frequentes, foram determinadas a partir de dados de ensaios clínicos. Raras ou muito raras derivam de notificações espontâneas. A classificação de frequência “desconhecidas” foi aplicada aos efeitos onde não foi possível estimar a frequência a partir dos dados disponíveis

Vasculopatias

Efeitos atribuídos à liberação de histamina

Frequentes: Hipotensão (ligeira, transitória), rubor da pele

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Efeitos atribuídos à liberação de histamina

Pouco frequentes: Broncospasmo

Farmacovigilância pós-comercialização

Doenças do sistema imunitário

Muito raras: reações anafiláticas, reações anafilactoides incluindo choque e insuficiência cardíaca

Foram notificadas, muito raramente, reações anafilactoides ou anafiláticas graves em doentes a receber Besilato de atracúrio Hikma em associação com um ou mais anestésicos.

Doenças do sistema nervoso

Desconhecido: Convulsões

Foram notificados casos raros de convulsões em doentes na UCI medicados com Besilato de atracúrio Hikma concomitantemente com vários outros fármacos. Estes doentes tinham usualmente uma ou mais situações clínicas predisponentes a convulsões (por exemplo traumatismo craniano, edema cerebral, encefalite viral, encefalopatia hipóxica, urémia). Não foi estabelecida uma relação causal com a laudanosina. Em ensaios clínicos, parece não haver correlação entre a concentração plasmática da laudanosina e a ocorrência de convulsões.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Raras: Urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Desconhecido: Miopatia, fraqueza muscular

Foram notificados alguns casos de fraqueza muscular e/ou miopatia após utilização prolongada de relaxantes musculares em doentes gravemente doentes na UCI. À maioria dos doentes eram administrados corticosteroides concomitantemente. Estes efeitos foram observados com pouca frequência em associação com Besilato de atracúrio Hikma, não estando estabelecida uma relação causal.

Notificação de suspeitas de reações adversa

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua de relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo indicados:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Os principais sinais de sobredosagem são a paralisia muscular prolongada e as suas consequências .

Tratamento

É essencial manter uma via aérea acessível juntamente com ventilação assistida de pressão positiva até evidência de respiração espontânea adequada. É possível que seja necessário uma sedação completa dado não haver perda de consciência. A recuperação pode ser acelerada através da administração de anticolinesterásicos associados a atropina ou brometo de glicopirrónio, quando houver evidência de recuperação espontânea.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.3.2 – Sistema Nervoso Central. Relaxantes musculares. Ação periférica código ATC: MO3A C04.

O atracúrio é um bloqueador neuromuscular competitivo (não despolarizante) altamente seletivo com duração de ação intermédia. Os agentes bloqueadores não despolarizantes antagonizam a ação neurotransmissora da acetilcolina por ligação competitiva aos recetores localizados na placa motora terminal. O atracúrio pode ser utilizado numa ampla variedade de procedimentos cirúrgicos para facilitar a ventilação controlada.

População Pediátrica

Limitados estudos em recém-nascidos registados em bibliografia, indicam variabilidade do tempo de início e duração da ação do atracúrio neste tipo de população, quando comparado com crianças (ver secção 4.2)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

No homem, a farmacocinética do atracúrio é essencialmente linear num intervalo de 0.3-0.6 mg/kg dose. A semivida de eliminação do atracúrio é aproximadamente de 20 minutos, e o volume de distribuição é de 0,16 L/Kg. O atracúrio tem uma ligação às proteínas plasmáticas de 82%.

Besilato de atracúrio Hikma é inativado por eliminação de Hofmann, um processo não enzimático que ocorre a pH e temperatura fisiológicos, produzindo metabolitos inativos, e por hidrólise do grupo éster catalisada por esterases não específicas. A eliminação do atracúrio não depende da função renal ou hepática.

Os principais produtos de degradação são a laudanosina e um álcool mono quaternário que não têm qualquer atividade no bloqueio neuromuscular. O álcool mono quaternário é degradado espontaneamente através de eliminação de Hofmann e excretado pelos rins. A laudanosina é excretada pelos rins e metabolizada pelo fígado. A semi-vida da laudanosina varia entre 3-6 horas em doentes com função renal e hepática normal.

A semi-vida é cerca de 15 horas em doentes com insuficiência renal e cerca de 40 horas no caso de insuficiência renal e hepática. Os níveis plásmicos da laudanosina são mais elevados em doentes sem função renal e hepática e a média é 4 micrograma/ml com grande variação.

A concentração dos metabólitos é superior nos doentes na UCI com disfunção renal e/ou hepática (ver 4.4 precauções especiais de utilização). Estes metabolitos não contribuem para o bloqueio neuromuscular.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade.

Não existem dados pré-clínicos relevantes para o prescritor que sejam adicionais aos que já incluídos em outras seções do RCM.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido benzenosulfónico, água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

Besilato de atracúrio Hikma não deve ser misturado na mesma seringa com tiopental ou qualquer outro agente alcalino.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade antes da primeira abertura

18 meses

A solução deve ser utilizada imediatamente após a abertura do recipiente

Prazo de validade após diluição

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições de assepsia controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter o recipiente na embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação após diluição, ver secção 6.3

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de 5 ou 10 ampolas de vidro transparente, tipo I com 2.5 ml de solução injetável

Caixa de 5 ou 10 ampolas de vidro transparente, tipo I com 5 ml de solução injetável

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração, recomenda-se a inspecionar visualmente o produto e eliminar qualquer medicamento em que a aparência normal do produto mudou, ou se a embalagem estiver danificada.

Apenas soluções límpidas praticamente livres de partículas devem ser usadas.

O medicamento é para uma única utilização.

Qualquer material ou os resíduos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Besilato de atracúrio Hikma é compatível com as soluções de perfusão abaixo descritas durante o tempo referido:

Solução de perfusão	Período de estabilidade
Perfusão intravenosa BP de cloreto de sódio (0,9%p/v)	24 horas
Perfusão intravenosa BP de glucose (5%p/v)	8 horas
Solução injetável de Ringer USP	8 horas
Perfusão intravenosa BP de cloreto de sódio (0,18%p/v) e glucose (4%p/v)	8 horas
Perfusão intravenosa BP de lactato de sódio composto (solução injetável de Hartmann)	4 horas

Quando diluído nestas soluções em concentrações iguais ou superiores a 0,5 mg/ml de besilato de atracúrio, as soluções resultantes são estáveis à luz do dia a temperaturas não superiores a 30°C durante os tempos referidos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B
2705-906 Terrugem SNT, Portugal
Tel.: +351 219608410
Fax: +351 219615102
e-mail: geral@hikma.pt

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO