

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Besilato de Atracúrio Basi 10 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola contém:

25 mg de Besilato de Atracúrio em 2.5 ml de solução injetável;

50 mg de Besilato de Atracúrio em 5 ml de solução injetável.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável é um bloqueador neuromuscular altamente seletivo, competitivo e não despolarizante. É utilizado como coadjuvante na anestesia geral com o objetivo de permitir a intubação traqueal e o relaxamento dos músculos esqueléticos durante a cirurgia ou durante a ventilação controlada, e para facilitar a ventilação mecânica de doentes em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

4.2 Posologia e modo de administração

Administração por injeção em adultos

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável administra-se por via intravenosa. A doses recomendada para os adultos é de 0.3 a 0.6 mg/Kg (dependendo da duração pretendida do bloqueio completo), proporcionando o relaxamento adequado entre 15 a 35 minutos.

A intubação endotraqueal pode ser efetuada, geralmente, após 90 segundos da injeção intravenosa de 0.5 a 0.6 mg/Kg.

O bloqueio completo pode prolongar-se através de doses suplementares de 0.1 a 0.2 mg/Kg conforme seja necessário. A administração suplementar sucessiva não origina aumento da acumulação do efeito bloqueante neuromuscular.

A recuperação espontânea desde o fim do bloqueio completo ocorre passados 35 minutos, sendo determinada pela restauração da resposta tetânica de 95% da função neuromuscular normal.

O bloqueio neuromuscular produzido pelo Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode ser rapidamente revertido por doses padronizadas de agentes anticolinérgicos, tais como a neostigmina e o edrofônio, associados ou precedidos de atropina, sem evidência de recurarização.

Administração em perfusão intravenosa em adultos:

Após uma dose inicial de 0.3 a 0.6 mg/Kg, o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode ser utilizado na manutenção do bloqueio neuromuscular durante procedimentos cirúrgicos de longa duração através da administração em perfusão contínua a uma velocidade de 0.3 a 0.6 mg/kg/h.

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode administrar-se em perfusão intravenosa durante a cirurgia de by pass cardiovascular nas velocidades de perfusão recomendadas. A hipotermia induzida a uma temperatura corporal de 25°C - 26°C, reduz a velocidade de inativação do besilato de atracúrio, pelo que, nestas temperaturas reduzidas, o bloqueio neuromuscular completo pode ser mantido com aproximadamente metade da velocidade de perfusão original.

Administração em doentes em Unidade de Cuidados Intensivos:

Após uma dose inicial em bólus de 0.3 a 0.6 mg/Kg, o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode utilizar-se para manutenção do bloqueio neuromuscular administrando uma perfusão IV contínua nas velocidades compreendidas entre 11 e 13 mg/Kg/min (0.65 – 0.78 mg/Kg/hora). No entanto, existe uma grande variabilidade entre os doentes quanto à dose requerida. A dose requerida pode variar com o tempo. Em alguns doentes são necessárias velocidades de perfusão tão baixas como 4.5 mg/Kg/min (0.27 mg/Kg/h) ou velocidades elevadas como 29.5 mg/Kg/min (1.77 mg/Kg/h).

A velocidade de recuperação espontânea do bloqueio neuromuscular após perfusão intravenosa do Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável em doentes em UCI é independente da duração da administração. Para um quociente "train-of-four" superior a 0.75 (quociente entre a altura da quarta até à primeira contração no train-of-four), é possível esperar uma recuperação espontânea em aproximadamente 60 minutos. Nos ensaios clínicos observou-se uma variação de 31 - 108 minutos.

População pediátrica

A dosagem em crianças com idade superior a um mês é similar à dos adultos, tendo em conta o peso corporal.

Idosos

Nestes doentes pode utilizar-se o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável nas doses padronizadas, no entanto, recomenda-se que a dose inicial seja a correspondente ao limite inferior do intervalo recomendado, sendo esta administrada lentamente.

Uso em doentes cardiovasculares:

Em doentes com doença cardiovascular clinicamente significativa, a dose inicial deverá ser administrada ao longo de um período de 60 segundos.

Insuficiência renal e/ou hepática:

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode ser administrado nas doses padronizadas recomendadas em todos os níveis de insuficiência renal ou hepática, incluindo a falência terminal.

Monitorização:

À semelhança de outros agentes de bloqueio neuromuscular, recomenda-se a monitorização da função neuromuscular durante a utilização desta especialidade, com o objetivo de individualizar a dose requerida.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como outros agentes de bloqueio neuromuscular, o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável paralisa os músculos respiratórios assim como outros músculos esqueléticos, não apresentando efeitos sobre a consciência. Deve administrar-se unicamente com anestesia geral adequada e mediante ou sob supervisão de um anestesista experiente, nas condições adequadas para intubação endotraqueal e ventilação artificial.

À semelhança de outros agentes de bloqueio neuromuscular, durante a administração do Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável existe a possibilidade de libertação de histamina em doentes suscetíveis. Deverá administrar-se com precaução em doentes com história clínica sugestiva de sensibilidade aumentada aos efeitos da histamina.

No intervalo de doses recomendado, o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável não apresenta propriedades de bloqueio vagal ou ganglionar significativas. Consequentemente, não mostra efeitos significativos na frequência cardíaca nas doses recomendadas, não contrariando a bradicardia produzida por muitos agentes anestésicos ou por estimulação vagal durante a cirurgia.

Tal como outros agentes de bloqueio neuromuscular não despolarizantes, poderá prever-se um aumento da sensibilidade ao besilato de atracúrio em alguns doentes com miastenia gravis ou com outras doenças neuromusculares, bem como doentes com desequilíbrio eletrolítico grave.

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável deve administrar-se durante um período de 60 segundos em doentes anormalmente sensíveis às descidas de pressão sanguínea, como por exemplo, os hipovolémicos.

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável é inativado a pH elevado, pelo que, não deverá misturar-se na mesma seringa com tiopental ou qualquer agente alcalino.

Ao selecionar uma pequena veia como local de injeção, o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável deve ser eliminado da mesma após a injeção, através de soro fisiológico. Quando outros anestésicos são administrados através da mesma agulha ou cânula que o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável, é importante que após utilização de cada fármaco se proceda à lavagem da veia com um volume adequado de soro fisiológico.

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável 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 esta patologia indicam que esta especialidade não desencadeia este síndrome.

Tal como em outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, poderá desenvolver-se resistência em doentes com queimaduras. Tais doentes poderão requerer um aumento da dose dependendo do tempo decorrido desde a queimadura e da sua extensão.

A administração de doses elevadas em animais de laboratório provocou hipotensão transitória e, em algumas espécies, efeitos excitatórios cerebrais associados à laudanosina, metabolito do besilato de atracúrio. Embora tenham sido observadas convulsões em doentes internados em UCI sujeitos a terapêutica com besilato de atracúrio, estas não foram atribuídas em nenhum dos casos à laudanosina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O bloqueio neuromuscular produzido pelo Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode aumentar devido ao uso concomitante de anestésicos inalatórios tais como o halotano, isoflurano e enflurano.

Do mesmo modo que outros agentes de bloqueio neuromuscular não despolarizantes, a magnitude e/ou duração do bloqueio neuromuscular despolarizante do Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode aumentar como resultado da interação com:

Antibióticos, incluindo aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclina, lincomicina e clindamicina.

Fármacos antiarrítmicos: propranolol, bloqueadores dos canais de cálcio, lidocaína, procaínamida e quinidina.

Diuréticos: furosemida e possivelmente manitol, diuréticos tiazídicos e acetazolamida. Sulfato de magnésio.

Cetamina.

Sais de lítio.

Bloqueadores ganglionares: trimetafano e hexametónio.

Raramente, certos fármacos podem agravar ou expor a miastenia gravis latente ou mesmo induzir um síndrome miastênico. O aumento da sensibilidade ao Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode ser uma consequência deste desenvolvimento. Estes fármacos incluem vários antibióticos, beta-bloqueadores (propanolol, oxprenolol), fármacos antiarrítmicos (procaínamida, quinidina), fármacos anti-reumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafano, clorpromazina, esteróides, fenitoína e lítio.

Em doentes sujeitos a terapêutica anticonvulsionante crónica, o início do bloqueio neuromuscular não despolarizante poderá ser atrasado, sendo a sua duração mais reduzida.

A administração de associações de agentes de bloqueio neuromuscular não despolarizante juntamente com o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode produzir um grau de bloqueio neuromuscular excessivo, quando comparado com o obtido com a administração de uma dose total equipotente de Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável. Qualquer efeito sinérgico pode variar entre as diferentes associações de fármacos.

Não deve administrar-se um relaxante muscular despolarizante como o cloreto de suxametónio com o objetivo de prolongar os efeitos bloqueadores musculares dos agentes não despolarizantes, tais como o besilato de atracúrio, uma vez que pode ocorrer um bloqueio prolongado e complexo, difícil de reverter com fármacos anticolinérgicos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Tal como outros agentes de bloqueio neuromuscular, o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável deverá utilizar-se durante a gravidez unicamente se o potencial benefício para a mãe se sobrepor aos potenciais riscos no feto.

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável pode ser utilizado para a manutenção do relaxamento muscular durante a cesariana, pois após administração das doses recomendadas, não atravessa a placenta em quantidades clinicamente significativas.

Amamentação

Não existem dados que indiquem a sua excreção no leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados acerca do efeito do Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram referidas reações associadas ao Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável como é o caso do rubor, hipotensão ligeira transitória ou broncoespasmos, atribuídos à libertação de histamina. Raramente têm sido reportadas reações anafiláticas

graves em doentes em que se administrou esta especialidade associada a um ou mais agentes anestésicos.

Registaram-se raros casos de convulsões em doentes em UCI sujeitos a terapêutica com besilato de atracúrio concomitantemente com outros fármacos. Estas convulsões não são atribuíveis à laudanosina. Estes doentes apresentavam uma ou mais condições médicas predisponentes a este tipo de convulsões, como é o caso do traumatismo cerebral, edema cerebral, encefalite viral, encefalopatia hipóxica e urémia. Nos ensaios clínicos não se estabeleceu uma relação causal entre a concentração plasmática de laudanosina e o aparecimento de convulsões.

Foram relatados alguns casos de fraqueza muscular e/ou miopatia após utilização prolongada de relaxantes musculares em doentes graves da UCI. Na maioria dos doentes foram administrados corticoesteróides concomitantemente. Estes eventos foram observados com pouca frequência em associação com o Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável, não estando estabelecida uma relação causal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomatologia:

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

Tratamento:

É essencial manter uma via aérea acessível, juntamente com uma ventilação assistida de pressão positiva, até que a respiração espontânea seja adequada. É possível que seja necessária uma sedação total uma vez que a consciência não será afetada. A recuperação poderá ser acelerada através da administração de agentes anticolinérgicos associados à atropina ou ao glicopirrolato, uma vez presente a 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: M03 AC04.

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável é um bloqueador neuromuscular competitivo ou não- despolarizante, altamente seletivo. Não apresenta efeitos na pressão intra-ocular, pelo que pode ser utilizado na cirurgia oftálmica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável é inativado por eliminação de Hofmann, um processo não enzimático que ocorre a pH e temperatura fisiológicos, e por hidrólise do grupo éster catalizada por esterases não específicas.

O fim do bloqueio neuromuscular não depende do metabolismo deste fármaco ou sua excreção hepática ou renal. Sendo assim, é pouco provável que a sua duração de ação seja afetada pela insuficiência renal, hepática ou circulatória.

Testes ao plasma de doentes com níveis baixos de pseudocolinesterases demonstram que a inativação do Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável se processa sem alteração.

As variações do pH sanguíneo e da temperatura corporal do doente, sempre que dentro de limites fisiológicos, não alteram significativamente a duração da ação do Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável.

A hemofiltração e hemodiafiltração têm efeitos mínimos nos níveis plasmáticos do besilato de atracúrio e seus metabolitos, incluindo a laudanosina. Os efeitos da hemodiálise e hemoperfusão sobre os níveis plasmáticos do besilato de atracúrio e seu metabolitos são desconhecidos.

As concentrações dos metabolitos são superiores 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

Mutagenicidade:

O Besilato de atracúrio foi avaliado em 3 ensaios de mutagenicidade de curto prazo. Não se manifestou mutagénico nos ensaios in vitro de Ames, em Salmonella nas concentrações de até 1000 mg/placa, nem nos ensaios in vivo de medula óssea de rato nas doses para as quais se produz efeito de bloqueio neuromuscular. Num segundo ensaio in vitro, o ensaio em linfoma de murganho, não se observou mutagenicidade nas doses de até 60 mg/ml, as quais provocaram a morte de até 50% das células tratadas. No entanto, foi moderadamente mutagénico nas concentrações de 80 mg/ ml na ausência de agentes metabólicos, e debilmente mutagénico em concentrações muito elevadas (1200 mg/ml) quando se adicionam enzimas metabólicas. Em ambas as concentrações, ocorreu mais de 80% de mortes celulares.

Tendo em conta a natureza da exposição humana ao besilato de atracúrio, o risco mutagénico dos doentes que sofrem relaxamento cirúrgico com Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável deve considerar-se negligenciável.

Carcinogenicidade:

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade.

Fertilidade:

Não foram efetuados estudos de fertilidade.

Teratogenicidade:

Os estudos de teratogenicidade indicam que o besilato de atracúrio não apresenta efeitos significativos no desenvolvimento fetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido benzenosulfónico

Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável não deve misturar-se na mesma seringa com tiopental ou com qualquer outro agente alcalino.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter a ampola dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

São permitidos curtos períodos de tempo à temperatura de até 30°C, no entanto, unicamente para permitir o transporte ou armazenamento temporário fora de ambiente frio. Estima-se uma perda de potência de 8% se armazenado a 30°C durante um mês.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 5 ou 10 ampolas de vidro branco neutro, de qualidade hidrolítica I segundo a Farmacopeia Europeia, com 5 ml de capacidade, contendo 2.5 ml ou 5.0 ml de solução injetável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer quantidade de Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável que permaneça nas ampolas abertas deve ser rejeitada.

O Besilato de Atracúrio Basi 10mg/ml Solução Injetável é compatível com as seguintes soluções de perfusão, durante o período de tempo referido:

	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

Uma vez 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.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, Lote 15
3450-232 Mortágua
Portugal
Tel.: + 351 231 920 250
Fax: + 351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

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

N.º registo: 5035688 - Embalagem de 5 ampolas com 2.5 ml de solução injetável

N.º registo: 5035589 - Embalagem de 5 ampolas com 5.0 ml de solução injetável

N.º registo: 5814454 - Embalagem de 10 ampolas com 2.5 ml de solução injetável

N.º registo: 5794672 - Embalagem de 10 ampolas com 5.0 ml de solução injetável

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO