



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Besilato de atracurio (DCI) 10 mg/mL

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG es un agente de bloqueo neuromuscular altamente selectivo, competitivo, y no despolarizante que se utiliza como adyuvante para la anestesia general para permitir que se realice la intubación traqueal y para relajar los músculos esqueléticos durante la cirugía o durante la ventilación controlada y para facilitar la ventilación mecánica de pacientes en Unidades de Cuidado Intensivo.

4.2. Posología y forma de administración

Uso en inyección para adultos:

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG se administra por inyección intravenosa. El rango de dosis para adultos es 0,3 a 0,6 mg/kg (dependiendo de la duración del bloqueo completo requerido) y suministrará relajación adecuada durante 15 a 35 minutos.

La intubación endotraqueal puede estar completada generalmente en los 90 segundos siguientes a la inyección intravenosa de 0,5 a 0,6 mg/kg.

El bloqueo completo se puede prolongar con dosis suplementarias de 0,1 a 0,2 mg/kg según se requiera. La dosificación suplementaria no suministra un aumento de la acumulación del efecto del bloqueo neuromuscular.

La recuperación espontánea desde el final del bloqueo completo se produce en unos 35 minutos, medido por la restauración de la respuesta tetánica del 95% de la función neuromuscular normal.



El bloqueo neuromuscular producido por BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG se puede revertir rápidamente por dosis estándares de agentes anticolinesterásicos, tales como neostigmina y edrofonio, acompañado o precedido por atropina, sin evidencia de recurarización.

Uso como perfusión intravenosa en adultos:

Tras una dosis inicial de 0,3 a 0,6 mg/kg, se puede utilizar para mantener el bloqueo neuromuscular durante procedimientos quirúrgicos largos por la administración como perfusión intravenosa continua a velocidades de 0,3 a 0,6 mg/Kg/hora.

Se puede administrar por perfusión intravenosa durante la cirugía de bypass cardiovascular a las velocidades de perfusión recomendadas. La hipotermia inducida a una temperatura corporal de 25°C a 26°C reduce la velocidad de inactivación de atracurio, por lo tanto, el bloqueo neuromuscular completo se puede mantener en aproximadamente la mitad de la velocidad de perfusión original a estas bajas temperaturas.

Uso en pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos:

Tras una dosis inicial en bolus de 0,3 a 0,6 mg/kg, se puede utilizar para mantener el bloqueo neuromuscular administrando una perfusión intravenosa continua a velocidades de entre 11 y 13 µg/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/hora). Hay, sin embargo, una amplia variabilidad entre los pacientes en cuanto a los requerimientos de dosis. Velocidades de perfusión de incluso 4,5 µg/kg/min (0,27 mg/kg/hora) o incluso tan altas como 29,5 µg/kg/min (1,77 mg/kg/hora) son las necesarias en algunos pacientes.

La velocidad de la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular después de la perfusión intravenosa de BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG en pacientes en UCI es independiente de la duración de la administración. Se puede esperar una recuperación espontánea de una relación de tren de cuatro de más de 0,75 (la relación de la altura de la cuarta a la primera contracción en un tren de cuatro) que se produzca en una media de aproximadamente 60 minutos. En los ensayos clínicos se ha observado un rango de 32 a 108 minutos.

Uso en niños:

La dosis en niños de más de un mes de edad es la misma que la de adultos en base al peso corporal.

Uso en ancianos:

Se puede utilizar en forma de dosis estándar en pacientes ancianos. Se recomienda, sin embargo, que la dosis inicial sea la del límite inferior del rango, y que se administre lentamente.

Uso en pacientes con alteración de la función renal y/o hepática:

Se puede utilizar en forma de dosis estándar a todos los niveles de función hepática o renal, incluyendo fallo terminal.

Uso en pacientes con enfermedad cardiovascular



En pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, la dosis inicial se deberá administrar pasado un periodo de 60 segundos.

Monitorización:

Al igual que todos los agentes de bloqueo neuromuscular, se recomienda la monitorización de la función neuromuscular durante el uso de la especialidad para individualizar los requerimientos de dosis.

4.3. Contraindicaciones

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG no se debe administrar a pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida al fármaco.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como todos los demás agentes de bloqueo neuromuscular, **BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG** paraliza los músculos respiratorios así como otros músculos esqueléticos, pero no tiene efectos sobre la consciencia. Se debe administrar sólo con una anestesia general adecuada y sólo mediante o bajo la supervisión de un anestesista experimentado con instalaciones adecuadas para la intubación endotraqueal y la ventilación artificial.

Al igual que otros agentes de bloqueo intramuscular, existe la posibilidad de liberación de histamina en pacientes susceptibles durante la administración de la especialidad. Se deberá tener precaución al administrarlo a pacientes con una historia que sugiera un aumento de la sensibilidad a los efectos de la histamina.

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG no tiene propiedades de bloqueo vagal o gangliónico significativas al rango de dosis recomendada. Consecuentemente, no tiene efectos significativos en la frecuencia cardíaca al rango de dosis recomendada y no tendrá efecto contrapuesto de la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Al igual que otros agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes, se puede esperar un aumento de la sensibilidad a atracurio en pacientes con miastenia gravis, con otras formas de enfermedad neuromuscular y con desequilibrio electrolítico grave.

La especialidad se debe administrar durante un periodo de 60 segundos a pacientes que son anormalmente sensibles a caídas de la presión sanguínea, por ejemplo aquellos que sean hipovolémicos.

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG se inactiva por pH alto, y por ello, no se deberá mezclar en la misma jeringa con tiopentona o con cualquier agente alcalino.

Cuando se selecciona una pequeña vena como punto de inyección, debe ser eliminado de la vía de administración con solución salina fisiológica después de la inyección. Cuando otros



anestésicos son administrados a través de la misma aguja o cánula que el BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG es importante que cada fármaco sea eliminado después de su administración con un volumen adecuado de solución salina.

Estudios en animales susceptibles (cerdo) de hipertermia maligna y estudios clínicos en pacientes susceptibles de hipertermia maligna indican que la especialidad no desencadena este síntoma.

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, se puede desarrollar resistencia en pacientes que sufren quemaduras. Tales pacientes pueden requerir un aumento de la dosis dependiendo del tiempo transcurrido desde la formación de la quemadura y la duración de la misma.

Se ha asociado a la laudanosina, un metabolito del atracurio, con efectos excitatorios cerebrales cuando se administra a animales de laboratorio. Aunque se han observado crisis en pacientes ingresados en UCI que están recibiendo atracurio, no se han atribuido en ningún caso a la laudanosina o al atracurio, incluso después de semanas de perfusión intravenosa continua.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El bloqueo neuromuscular producido por BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG se puede incrementar por el uso concomitante de anestésicos de inhalación tales como halotano, isoflurano y enflurano.

Junto con otros agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes, la magnitud y/o duración del bloqueo neuromuscular no despolarizante puede incrementarse como resultado de la interacción con:

Antibióticos, incluyendo aminoglucósidos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclina, lincomicina y clindamicina.

Fármacos antiarrítmicos: propanolol, bloqueantes de los canales de calcio, lignocaína, procainamida y quinidina.

Diuréticos: furosemida, y posiblemente, manitol, diuréticos tiazídicos y acetazolamida.

Sulfato magnésico.

Ketamina.

Sales de litio.

Agentes de bloqueo ganglionares: trimetafan y hexametonio.

Raramente, ciertos fármacos pueden agravar o enmascarar la miastenia gravis latente o realmente inducir un síndrome miasténico; el aumento de la sensibilidad a BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG puede ser una consecuencia de tal desarrollo. Estos fármacos incluyen varios antibióticos, beta-bloqueantes (propanolol, oxprenolol), fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina), fármacos antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafan, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

La puesta en marcha del bloqueo neuromuscular no despolarizante parece alargarse ligeramente y la duración del bloqueo se acorta en pacientes que reciben terapia anticonvulsivante crónica.

La administración de combinaciones de agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes en conjunto con el BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL

EFG puede producir un grado de bloqueo neuromuscular en exceso del que se podría esperar cuando se administra una dosis total de igual potencia de BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG. Cualquier efecto sinérgico puede variar entre las diferentes combinaciones de fármacos.

No se debe administrar un relajante muscular despolarizante, como cloruro de suxametonio para prolongar los efectos de los agentes no despolarizantes tales como atracurio, ya que puede dar lugar a un bloqueo prolongado y complejo que puede ser difícil revertir con fármacos anticolinesterásicos.

4.6. Embarazo y lactancia

Al igual que todos los agentes de bloqueo neuromuscular, se deberá utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre sobrepasa cualquier riesgo potencial para el feto.

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG es adecuado para el mantenimiento de la relajación muscular durante la sección cesárea ya que no cruza la placenta en cantidades clínicamente significativas tras las dosis recomendadas.

No se sabe si excreta por la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Hay informes asociados con el uso de BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG, de rubor cutáneo, hipotensión leve transitoria, o broncoespasmo, que se han atribuido a la liberación de histamina. De forma muy rara, se han registrado reacciones anafilácticas graves en pacientes que reciben la especialidad con uno o más agentes anestésicos.

Se han producido informes escasos de crisis en pacientes en UCIs que han estado recibiendo atracurio simultáneamente con otros agentes farmacológicos. Aunque se han observado crisis en pacientes en UCI que recibieron atracurio, no se han considerado atribuibles a laudanosina o atracurio, incluso después de semanas de perfusión intravenosa prolongada. Estos pacientes generalmente tuvieron una o más condiciones médicas que predisponían a las crisis (como trauma craneal, edema cerebral, encefalitis viral, encefalopatía hipóxica, uremia). En ensayos clínicos, parece no haber correlación entre la concentración plasmática de laudanosina y la aparición de crisis.

4.9. Sobredosificación

Signos:

La parálisis muscular prolongada y sus consecuencias son los principales signos de sobredosificación.

Tratamiento:

Es esencial mantener una aireación patente junto con una ventilación asistida de presión positiva hasta que la respiración espontánea sea adecuada. Se puede requerir sedación total ya que la consciencia no se verá alterada. La recuperación se podrá acelerar por la administración de agentes anticolinesterásicos acompañados por atropina o glicopirrolato, una vez que esté presente la evidencia de recuperación espontánea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

El besilato de atracurio es un agente de bloqueo neuromuscular no despolarizante con una duración de acción intermedia.

El atracurio antagoniza la acción neurotransmisora de la acetilcolina por la unión competitiva con los lugares de receptor colinérgico de la placa motora.

La dosis de bloqueo neuromuscular DE_{95} es 0,23 mg/kg. La duración clínicamente efectiva de una dosis única en bolus de 0,5 mg/kg (aproximadamente 2 x DE_{95}) está en la región de 40 minutos en adultos sanos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Atracurio sufre degradación a pH fisiológico y temperatura por una combinación de eliminación de Hofmann (proceso químico) e hidrólisis del éster, que se cataliza por las esterazas no específicas en la circulación sistémica. Los principales metabolitos son laudanosina, tetrahidropapaverina y alcohol monocuaternario. Estos metabolitos no tienen efecto de bloqueo neuromuscular.

Atracurio no depende de la función renal o hepática para terminar su acción. La hemofiltración y hemodiafiltración tienen un efecto mínimo en los niveles plasmáticos de atracurio y sus metabolitos, incluyendo la laudanosina. Se desconocen los efectos de la hemoperfusión sobre los niveles plasmáticos del atracurio y sus metabolitos. Atracurio parece tener efectos secundarios cardiovasculares mínimos.

La semivida en pacientes con la función renal normal es de 19 minutos. Las concentraciones plasmáticas frente al tiempo se pueden ajustar a un sistema bicompartimental.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Mutagenicidad

Atracurio se ha evaluado en 3 ensayos de mutagenicidad a corto plazo. No fue mutagénico ni en el ensayo Ames en *Salmonella in vitro* a concentraciones de hasta 1000 µg/placa ni en el ensayo de médula ósea de ratón *in vivo* a dosis a las que se producen en el bloqueo neuromuscular. En un segundo ensayo *in vitro*, el ensayo en linfoma de ratón, no se observó mutagenicidad a dosis de hasta 60 µg/ml que mataron hasta el 50% de las células tratadas pero fue moderadamente mutagénico a concentraciones de 80 µg/ml en ausencia de agente metabolizante y débilmente mutagénico a concentraciones muy altas (1200 µg/ml) cuando se añaden enzimas metabolizantes. A ambas concentraciones, más del 80% de las células murieron.

En vista de la naturaleza de la exposición de humanos a atracurio, el riesgo mutagénico de los pacientes que sufran relajación quirúrgica con BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG se debe considerar inmensurable.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

Teratogenicidad

Los estudios en animales han indicado que atracurio no tienen efectos significativos sobre el desarrollo fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido bencenosulfónico
Agua para inyección

6.2. Incompatibilidades

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG no se debe mezclar en la misma jeringa con tiopentona o con cualquier agente alcalino.

6.3. Periodo de validez

18 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

**Mantener entre 2°C y 8°C.
Proteger de la luz. No congelar.**

Se permiten periodos cortos a temperatura de hasta 30°C pero sólo para el transporte o el almacenamiento temporal fuera del ambiente frío. Se estima que se podría producir una pérdida de potencia del 8% si se almacena a 30°C durante un mes.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Ampolla de vidrio blanco neutro, de calidad hidrolítica I según la Farmacopea Europea 2ª edición y serigrafiadas con el texto de la etiqueta.

La especialidad se presenta en forma de ampollas de 2,5 mL y ampollas de 5 mL. En las dos presentaciones, cada caja contiene 5 ampollas.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

**Las ampollas abiertas se deberían tirar inmediatamente después del uso.
Cualquier resto de BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG que quede en las ampollas abiertas debe ser desechado.**

BESILATO DE ATRACURIO INIBSA 10 mg/mL EFG mantiene estabilidad física y química aceptable a la luz diurna a concentraciones de 0,5 mg/mL y superiores a temperaturas de hasta 30°C durante:

- **4 horas en perfusión intravenosa de compuesto lactato sódico BP.**
- **8 horas en inyección Ringer USP; perfusión intravenosa de glucosa BP 5% p/v; solución de cloruro sódico al 0,18% p/v e perfusión intravenosa de glucosa al 4% p/v BP.**
- **Hasta 24 horas en perfusión intravenosa de cloruro sódico BP.**

6.7 Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización

INIBSA HOSPITAL, S.L.U.
Ctra. Sabadell a Granollers, km 14,5
08185 Lliçà de Vall – Barcelona, España