

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Besilato de atracurio Kalceks 10 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 10 mg de besilato de atracurio.
Cada ampolla (2,5 ml) contiene 25 mg de besilato de atracurio.
Cada ampolla (5 ml) contiene 50 mg de besilato de atracurio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.
Solución transparente, incolora o amarillenta, sin partículas visibles.
El pH de la solución es de 3,30 a 3,65 y la osmolalidad es 10 – 30 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento se utiliza como adyuvante en la anestesia general para facilitar la intubación traqueal, relajar los músculos esqueléticos durante la cirugía o durante la ventilación controlada, y para facilitar la ventilación mecánica de pacientes en la unidad de cuidados intensivos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Administración mediante inyección intravenosa

El besilato de atracurio se administra a través de una inyección intravenosa. La dosis habitual para adultos oscila entre 0,3 y 0,6 mg/kg de peso corporal (dependiendo de la duración requerida del bloqueo completo) y proporciona una relajación adecuada durante 15 a 35 minutos.

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

El bloqueo completo puede prolongarse con dosis suplementarias de 0,1 a 0,2 mg/kg según sea necesario.

Las siguientes dosis suplementarias no dan lugar a la acumulación del efecto de bloqueo neuromuscular.

Cesárea:

El besilato de atracurio es adecuado para el mantenimiento de la relajación muscular durante la cesárea, ya que no atraviesa la placenta en cantidades clínicamente significativas tras la administración de las dosis recomendadas (0,3-0,6 mg/kg).

La recuperación espontánea del tono muscular normal se produce después de aproximadamente 35 minutos, cuando la función neuromuscular se restablece al 95% de su valor de referencia (medido por la restauración de la respuesta tetánica).

El bloqueo neuromuscular producido por el besilato de atracurio puede revertirse rápidamente con dosis estándar de inhibidores de la colinesterasa, como la neostigmina y el edrofonio, acompañados o precedidos de atropina, sin riesgo de recurarización.

Administración mediante perfusión intravenosa

Tras un bolus inicial de 0,3 a 0,6 mg/kg, puede utilizarse en perfusión intravenosa continua a velocidades de 0,3 a 0,6 mg/kg/hora durante procedimientos quirúrgicos largos para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado.

El besilato de atracurio puede administrarse por perfusión intravenosa durante una revascularización quirúrgica cardiopulmonar a las velocidades de perfusión recomendadas.

La hipotermia inducida con una temperatura corporal de 25 a 26°C reduce la velocidad de inactivación del besilato de atracurio, por lo que el bloqueo neuromuscular completo puede mantenerse con aproximadamente la mitad de la velocidad de perfusión original.

Población pediátrica

La dosis calculada a partir del peso corporal en niños mayores de 1 mes es la misma que en adultos.

No se recomienda administrar el besilato de atracurio a recién nacidos dado que no se dispone de suficientes datos (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

A estos pacientes se les puede administrar la dosis de referencia. Se recomienda, sin embargo, que la dosis inicial sea la del límite inferior del rango, y que se administre lentamente.

Insuficiencia renal o hepática

En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis; se administra la dosis habitual, incluso en las fases terminales de la enfermedad.

Enfermedad cardiovascular

En pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, la dosis inicial se debe administrar lentamente durante un periodo de 60 segundos.

Pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI)

Tras un bolus inicial y opcional de besilato de atracurio de 0,3 a 0,6 mg/kg, el bloqueo neuromuscular adecuado se mantiene mediante la administración de una perfusión continua a una velocidad de 11 a 13 microgramos/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/h). Sin embargo, entre los distintos pacientes puede haber diferencias significativas en la dosis requerida. Las necesidades posológicas pueden cambiar con el tiempo. Algunos pacientes pueden requerir velocidades de perfusión tan bajas como 4,5 microgramos/kg/min (0,27 mg/kg/h) o tan altas como 29,5 microgramos/kg/min (1,77 mg/kg/h).

La recuperación espontánea del tono muscular normal en pacientes en la UCI es independiente de la duración de la administración. Cabe esperar una recuperación espontánea de una relación del 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 produce en una media de 60 minutos, con un rango de 32 a 108 minutos.

Monitorización

Al igual que con otros bloqueantes neuromusculares se recomienda controlar la función neuromuscular durante la administración del besilato de atracurio con el fin de individualizar las necesidades de dosificación.

Forma de administración

Inyección intravenosa o perfusión.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al atracurio, cisatracurio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que otros agentes bloqueantes neuromusculares, el besilato de atracurio paraliza los músculos respiratorios, así como otros músculos esqueléticos, pero no tiene efecto sobre la consciencia. Este medicamento sólo debe administrarse en una unidad con las instalaciones necesarias para la intubación endotraqueal y la ventilación artificial, con suficiente anestesia general y por parte, o bajo la estrecha supervisión, de un anestesista experimentado.

Durante la administración del besilato de atracurio puede producirse la liberación de histamina en pacientes susceptibles. Se debe tener precaución al administrar el besilato de atracurio a pacientes con un historial que sugiera una mayor sensibilidad a los efectos de la histamina. En ocasiones puede aparecer broncoespasmo, especialmente, en pacientes con antecedentes de alergia o asma.

Es necesario tener precaución al administrar atracurio a pacientes que hayan mostrado una hipersensibilidad a otros bloqueantes neuromusculares ya que se ha notificado una elevada tasa de sensibilidad cruzada (mayor del 50%) entre bloqueantes neuromusculares (ver sección 4.3).

El besilato de atracurio no tiene propiedades de bloqueo vagal o ganglionar significativas en el intervalo de dosis recomendado. En consecuencia, este medicamento en el intervalo posológico recomendado no presenta un efecto clínicamente significativo sobre la frecuencia cardíaca y no contrarresta la bradicardia producida por muchos anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, puede esperarse una mayor sensibilidad al besilato de atracurio en pacientes con miastenia gravis o con otras formas de enfermedades neuromusculares, y con desequilibrios hidroelectrolíticos graves.

El besilato de atracurio debe administrarse durante un periodo de 60 segundos en pacientes que pueden ser inusualmente sensibles a las caídas de la tensión arterial, por ejemplo, en pacientes con hipovolemia.

El besilato de atracurio se inactiva a un pH elevado, por lo que no debe mezclarse en la misma jeringa con soluciones de tiopental u otras soluciones alcalinas.

Si se selecciona una vena pequeña como punto de inyección, el besilato de atracurio debe eliminarse a través de la vena con solución fisiológica después de la inyección. Si se administran otros medicamentos a través de la misma aguja o cánula que el besilato de atracurio, es importante eliminar cada medicamento con un volumen suficiente de solución fisiológica.

Este medicamento es una solución hipotónica y no debe administrarse en el mismo acceso venoso de una transfusión de sangre.

Los estudios de hipertermia maligna en animales susceptibles (cerdo) y los estudios clínicos en pacientes susceptibles de hipertermia maligna indican que el besilato de atracurio no causa este síndrome.

Al igual que ocurre con otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, puede aparecer una resistencia al efecto miorelajante del besilato de atracurio en pacientes con quemaduras. Estos pacientes pueden necesitar dosis más altas, dependiendo del tiempo transcurrido desde la quemadura y de la extensión de esta.

Pacientes en la unidad de cuidados intensivos

La administración de laudanosina, uno de los metabolitos del besilato de atracurio, a animales de laboratorio se ha relacionado con hipotensión pasajera y, en algunas especies, con efectos cerebrales excitatorios.

Aunque se han observado convulsiones en pacientes en la unidad de cuidados intensivos que reciben besilato de atracurio, no se ha establecido una relación causal con la laudanosina (ver sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El bloqueo neuromuscular producido por el besilato de atracurio se puede incrementar por el uso concomitante de anestésicos de inhalación como halotano, isoflurano o enflurano.

Al igual que con otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, la magnitud y/o duración del bloqueo neuromuscular no despolarizante puede incrementarse como resultado de la interacción con:

- *antibióticos*, incluidos los aminoglucósidos, las polimixinas, la espectinomina, las tetraciclinas, la lincomicina y la clindamicina;
- *antiarrítmicos*: el propranolol, los bloqueantes de los canales del calcio, la lidocaína, la procainamida y la quinidina;
- *diuréticos*: furosemida y, posiblemente, el manitol, las tiazidas y la acetazolamida;
- *el sulfato de magnesio*;
- *la ketamina*;
- *las sales de litio*;
- *los bloqueantes ganglionares*: trimetafán, hexametonio.

Raramente, ciertos fármacos pueden agravar o desenmascarar una miastenia gravis latente o inducir realmente un síndrome miasténico; podría producirse una mayor sensibilidad a este medicamento. Tales fármacos incluyen a varios antibióticos, betabloqueantes (propranolol, oxprenolol), antiarrítmicos (procainamida, quinidina), antirreumáticos (cloroquina, penicilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

Es probable que el inicio del bloqueo neuromuscular no despolarizante se alargue y la duración del bloqueo se acorte en pacientes que reciben terapia anticonvulsivante crónica (fenitoína, carbamazepina).

La administración concomitante de otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes con el besilato de atracurio puede producir un grado de bloqueo neuromuscular superior al que cabría esperar si se administrara una dosis total equipotente de besilato de atracurio. El grado del efecto sinérgico puede ser diferente para diversas combinaciones de medicamentos.

No debe administrarse un relajante muscular despolarizante como el suxametonio para prolongar el efecto de bloqueo neuromuscular de agentes bloqueantes no despolarizantes, como el besilato de atracurio, ya que esto puede dar lugar a un bloqueo prolongado y complejo que puede ser difícil de revertir con inhibidores de la colinesterasa.

Las anticolinesterasas, normalmente utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, el donepezilo, pueden acortar la duración y disminuir la magnitud del bloqueo neuromuscular con el besilato de atracurio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

Embarazo

Los estudios en animales han indicado que el besilato de atracurio no tiene efectos significativos sobre el desarrollo del feto.

Al igual que todos los bloqueantes neuromusculares, este medicamento sólo debe administrarse a una mujer embarazada si el beneficio previsto para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto.

Este medicamento es adecuado para el mantenimiento de la relajación muscular durante la cesárea, ya que no atraviesa la placenta en cantidades clínicamente significativas tras la administración de las dosis recomendadas.

Lactancia

Se desconoce si el besilato de atracurio se excreta en la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Esta precaución no es relevante en lo que respecta a la utilización del atracurio. El besilato de atracurio se administra siempre bajo anestesia general, por lo que son de aplicación las precauciones habituales relativas a la capacidad de realizar estas actividades tras la anestesia general.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son, hipotensión (leve, transitoria) y enrojecimiento de la piel, atribuyéndose estas reacciones adversas a la liberación de histamina. Muy raramente se han comunicado reacciones anafilácticas graves o reacciones anafilactoides en pacientes a los que se les administró el besilato de atracurio junto con uno o más anestésicos.

Las siguientes reacciones adversas se presentan de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes están basadas en los datos de ensayos clínicos. Las reacciones raras y muy raras suelen determinarse partir de los datos espontáneos comunicados.	
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión (leve, transitoria)*, enrojecimiento cutáneo*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Broncoespasmo*
<i>Datos posteriores a la comercialización</i>	
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoides, incluido choque, insuficiencia circulatoria y parada cardíaca.
Muy raramente se han comunicado reacciones anafilácticas graves y reacciones anafilactoides en pacientes a los que se les administró el besilato de atracurio junto con uno o más anestésicos.	
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuencia no conocida	Convulsiones
Se han comunicado casos de convulsiones en pacientes en la UCI que habían recibido el besilato de atracurio de forma simultánea con otros fármacos. Estos pacientes normalmente presentaban una o más patologías predisponentes a dichas crisis, por ejemplo, traumatismo craneal, edema cerebral, encefalitis vírica, encefalopatía hipóxica o uremia. No se ha confirmado la existencia de una relación causal con la laudanosina (un metabolito del besilato de atracurio). No se ha registrado ninguna correlación entre la concentración plasmática de laudanosina y la aparición de convulsiones en los ensayos clínicos.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raras	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Miopatía, debilidad muscular
En pacientes gravemente enfermos de la UCI se ha observado debilidad muscular y miopatía tras la administración prolongada de relajantes musculares. La mayoría de estos pacientes recibieron corticosteroides concomitantes. No se ha demostrado una relación causal con la administración del	

besilato de atracurio.

* Reacciones adversas atribuidas a la liberación de histamina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los signos principales de sobredosis son la parálisis muscular prolongada y sus consecuencias.

Tratamiento

Es esencial mantener la vía aérea del paciente junto con la ventilación asistida con presión positiva hasta que se produzca una respiración espontánea correcta. Se precisará sedación completa dado que la consciencia no se ve afectada. Una vez que se presenten los primeros signos de recuperación espontánea, la recuperación puede acelerarse mediante la administración de inhibidores de la colinesterasa acompañados de atropina o glicopirrolato.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Relajantes musculares, otros compuestos de amonio cuaternario.

Código ATC: M03AC04

Mecanismo de acción

El besilato de atracurio es un bloqueante muy selectivo, competitivo o no despolarizante de la transmisión neuromuscular (bloqueante neuromuscular).

Efectos farmacodinámicos

El besilato de atracurio no tiene ningún efecto directo sobre la presión intraocular y es adecuado para su uso en procedimientos quirúrgicos oftálmicos.

Población pediátrica

Los escasos datos bibliográficos existentes indican una variabilidad en el tiempo de inicio y la duración de la acción del besilato de atracurio en neonatos en comparación con los niños (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se examinó la descomposición plasmática del besilato de atracurio como dosis única en bolus, así como en perfusión intravenosa continua. El tiempo de inicio fue de aproximadamente 2-3 minutos para el atracurio y la duración de la acción es de 45 minutos.

Distribución

La semivida plasmática ($T_{1/2}$) del besilato de atracurio es de 19,9 (\pm 0,6) minutos y el volumen de distribución total (V_d) es de aproximadamente 0,16 l/kg. El besilato de atracurio se une en un 82% a las proteínas plasmáticas. Los estudios preliminares han indicado que el besilato de atracurio no atraviesa la placenta de forma significativa.

Biotransformación

El besilato de atracurio se inactiva, por un lado, por eliminación de Hofmann, que es una reacción de degradación no enzimática espontánea que se produce a pH y temperatura fisiológicos, y por otro lado, por hidrólisis enzimática del enlace éster, catalizada por esterasas no específicas.

En experimentos con plasma sanguíneo de pacientes con déficit de pseudocolinesterasa, la inactivación del besilato de atracurio tuvo lugar sin cambios.

Los cambios en el pH sanguíneo y en la temperatura corporal dentro de los límites fisiológicos no conducen a cambios significativos en la duración del efecto del atracurio.

Eliminación

La terminación del bloqueo neuromuscular inducido por el besilato de atracurio no depende de la biotransformación o excreción hepática o renal. Por lo tanto, es poco probable que la disfunción renal, hepática o circulatoria tenga un efecto sobre la duración de la acción.

La semivida de eliminación del besilato de atracurio es de aproximadamente 20 minutos y el volumen de distribución es de 0,16 l/kg.

La hemofiltración y la hemodiafiltración tienen un efecto mínimo sobre los niveles plasmáticos del besilato de atracurio y sus metabolitos, incluida la laudanosina. Se desconoce la influencia de la hemodiálisis y la hemoperfusión en los niveles plasmáticos del atracurio y sus metabolitos.

La concentración de metabolitos es más elevada en pacientes en la UCI con la funcionalidad renal y/o hepática alteradas (ver sección 4.4). Estos metabolitos no contribuyen al bloqueo neuromuscular.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

El besilato de atracurio no fue mutagénico en bacterias ni en células mieloides de ratas. *In vitro*, se observó una actividad mutagénica menor en células de mamíferos sólo en concentraciones citotóxicas.

Debido a la naturaleza de la exposición humana al besilato de atracurio, el peligro mutagénico para los pacientes sometidos a miorelajación quirúrgica con besilato de atracurio debe considerarse insignificante.

Carcinogenicidad:

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido benceno sulfónico (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

El besilato de atracurio se inactiva a un pH elevado, por lo que no debe mezclarse en la misma jeringa con soluciones alcalinas (por ejemplo, soluciones de tiopental).

Este medicamento es una solución hipotónica y no se debe administrar en el mismo acceso venoso de una transfusión de sangre.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez después de la primera apertura

2 años.

Para un solo uso. Una vez abierto, el producto debe usarse inmediatamente.

Periodo de validez tras la dilución

La estabilidad química y física durante el uso cuando se diluye en una solución para perfusión intravenosa de cloruro sódico se ha demostrado para 24 horas a 25°C y en otros líquidos habituales para perfusión durante 4 o 8 horas a 25°C, respectivamente (ver sección 6.6).

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento debe utilizarse de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento previos a la utilización son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.
Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3 y 6.6.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Solución de 2,5 ml o 5,0 ml, envasada en ampollas de vidrio de borosilicato incoloro de tipo I de 5,0 ml con línea de rotura o punto de corte.

Las ampollas se colocan en una bandeja de PVC. La bandeja se envasa en una caja de cartón.

Tamaños de envases: 1 o 5 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe inspeccionarse visualmente la solución antes de su uso. Sólo debe utilizarse si la solución es transparente y sin partículas.

El besilato de atracurio es compatible con las siguientes soluciones para perfusión:

<i>Solución para perfusión</i>	<i>Periodo de estabilidad</i>
Solución de cloruro sódico (9 mg/ml) para perfusión intravenosa	24 horas
Solución de glucosa (50 mg/ml) para perfusión intravenosa	8 horas
Solución de Ringer para perfusión intravenosa	8 horas
Solución de cloruro sódico (1,8 mg/ml) y glucosa (40 mg/ml) para perfusión intravenosa	8 horas
Solución de Ringer lactato para perfusión intravenosa	4 horas

Cuando se diluye en estas soluciones para obtener concentraciones de besilato de atracurio de 0,5 mg/ml y superiores, las soluciones resultantes serán estables a la luz del día durante los períodos indicados a temperaturas de hasta 25°C.

La eliminación del medicamento no utilizado, y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E,
Rīga, LV-1057,
Letonia
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86777

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>