



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3816**

BUENOS AIRES, 06 JUN 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004350-14-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TRACRIUM / ATRACURIO BESILATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN BOLO O INFUSIÓN 50 mg/5 ml, autorizado por el Certificado Nº 38.461.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 61 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3816**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 13 a 33, desglosando de fojas 13 a 19, para la Especialidad Medicinal denominada TRACRIUM / ATRACURIO BESILATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN BOLO O INFUSIÓN 50 mg/5 ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.461 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004350-14-4

DISPOSICIÓN N° **3816**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

49

3816



PROYECTO DE PROSPECTO

TRACRIUM®
ATRACURIO BESILATO 50 mg
Solución para inyección en bolo o infusión

Venta Bajo Receta

Industria Italiana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ampolla de 5,0 ml contiene:

Atracurio besilato.....50,0 mg
Solución ácido benceno sulfónico c.s.p.....pH 3,2-3,7
Agua destilada grado inyectable c.s.p.....5,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Bloqueante neuromuscular de duración intermedia. (Código ATC: M03AC04).

INDICACIONES:

TRACRIUM® es un agente bloqueador neuromuscular competitivo o no despolarizante, altamente selectivo. Es utilizado como coadyuvante en la anestesia general o sedación en UTI para relajar los músculos esqueléticos, y para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Atracurio es un bloqueante neuromuscular altamente selectivo, no despolarizante, de duración intermedia de acción.

Los agentes no despolarizantes antagonizan la acción neurotransmisora de la acetilcolina mediante unión con los sitios receptores en la placa motora.

Atracurio puede ser utilizado en un amplio rango de procedimientos quirúrgicos y facilitar la ventilación controlada.

Farmacocinética:

La farmacocinética de atracurio en hombres es esencialmente lineal con un rango de dosis de 0,3 a 0,6 mg/kg. La vida media de eliminación es aproximadamente de 20 minutos, y el volumen de distribución es 0,16 l/kg. Atracurio se une en un 82% a las proteínas plasmáticas.

Atracurio es degradado espontáneamente principalmente por un proceso de descomposición no enzimático (eliminación de Hoffmann), el cual ocurre a pH y temperatura fisiológicos y produce la descomposición en productos inactivos.

La degradación también ocurre por hidrólisis de ésteres catalizados por esterases no específicas. La eliminación de atracurio no es dependiente de la función renal o hepática,

Los principales productos de descomposición son laudanosina y un alcohol monocuaternario que no tienen actividad bloqueante neuromuscular. El alcohol monocuaternario es degradado espontáneamente por eliminación de Hoffman y excretado por riñón. La laudanosina es excretada por el riñón y metabolizada por el hígado. La vida media de laudanosina se encuentra en un rango de 3 - 6 hs en insuficiencia renal y hepática. Ésta tiene valores cercanos a 15 hs en insuficiencia renal y cerca de 40 hs en insuficiencia renal y hepática. Los niveles pico en plasma de laudanosina son los más altos en pacientes sin función renal o hepática y promedia 4 mcg/ml con amplia variación.

Las concentraciones de los metabolitos en pacientes en UTI con función renal y/o hepática anormal, son más elevadas (Ver **ADVERTECIAS Y PRECAUCIONES**). Estos metabolitos no contribuyen al bloqueo neuromuscular.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Inyección intravenosa o infusión continua.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

CA

**Adultos:**Uso en inyección en adultos:

TRACRIUM[®] se administra mediante inyección intravenosa. El rango de dosis recomendado para adultos es 0,3 a 0,6 mg/kg (dependiendo de la duración del bloqueo total requerido) y proporcionará una adecuada relajación durante 15 a 35 minutos.

La intubación endotraqueal, habitualmente, puede realizarse a los 90 segundos de la administración intravenosa de 0,5 a 0,6 mg/kg.

El bloqueo total puede prolongarse con dosis suplementarias de 0,1 a 0,2 mg/kg. Las dosis suplementarias sucesivas no causan acumulación del efecto bloqueante neuromuscular.

La recuperación espontánea desde el final del bloqueo total ocurre cerca de los 35 minutos, como la medida del restablecimiento de la respuesta tetánica al 95% de la función neuromuscular normal.

El bloqueo neuromuscular producido por **TRACRIUM**[®] puede ser revertido rápidamente mediante dosis estándares de agentes anticolinesterásicos, como neostigmina y edrofonio, acompañados o precedidos por atropina, sin evidencia de recurarización.

Uso en infusión en adultos:

Después de una dosis inicial en bolo de 0,2 a 0,6 mg/kg, **TRACRIUM**[®] puede emplearse para mantener el bloqueo neuromuscular durante procedimientos quirúrgicos prolongados mediante su administración en infusión continua de 0,3 a 0,6 mg/kg/hora.

TRACRIUM[®] puede administrarse por infusión durante la cirugía de by-pass cardiopulmonar en la velocidad de infusión recomendada. La hipotermia inducida a una temperatura corporal de 25°C a 26°C reduce la velocidad de inactivación de atracurio; por lo tanto, podrá mantenerse el bloqueo neuromuscular total mediante aproximadamente la mitad de la velocidad original de infusión a estas bajas temperaturas. :

TRACRIUM[®] es compatible con las siguientes soluciones para infusión durante los tiempos señalados abajo:

Solución para infusión	Período de estabilidad
Infusión intravenosa de cloruro de sodio BP (0,9% p/v)	24 horas
Infusión intravenosa de glucosa BP (5% p/v)	8 horas
Inyección de Ringer USP	8 horas
Infusión intravenosa de cloruro de sodio (0,18% p/v) y glucosa (4% p/v) BP	8 horas
Infusión intravenosa de lactato de sodio compuesto BP (Solución de Hartmann para inyección)	4 horas

Cuando se diluyen en estas soluciones para dar concentraciones de besilato de atracurio de 0,5 mg/ml y mayores, las soluciones resultantes serán estables a la luz del día durante los periodos indicados a temperaturas inferiores a 30°C.

Uso en Niños:

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

Uso en Neonatos:

El uso de **TRACRIUM**[®] no es recomendado en neonatos ya que no hay suficiente información disponible.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larroque
 Co-Directora Técnica
 M.P. 1557/1

4

Uso en Ancianos:

La dosis estándar de **TRACRIUM**[®] puede usarse en ancianos. Sin embargo, se recomienda que la dosis inicial sea la menor del rango posológico y que se administre lentamente.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

TRACRIUM[®] puede usarse en dosis estándares en todos los grados de insuficiencia renal o hepática, incluyendo estadíos terminales.

Pacientes con enfermedad cardiovascular:

En aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, la dosis inicial de **TRACRIUM**[®] deberá administrarse durante un período de 60 segundos.

Pacientes en Unidad de Terapia Intensiva (UTI)

Después de una dosis opcional inicial en bolo de 0,3 a 0,6 mg/kg, **TRACRIUM**[®] puede usarse para mantener el bloqueo neuromuscular mediante la administración de una infusión continua a una velocidad de 11 a 13 µg/kg/min (0,65 - 0,78 mg/kg/h). Puede haber una gran variabilidad en los requerimientos posológicos entre pacientes y éstos pueden aumentar o disminuir con el tiempo. En algunos pacientes, pueden requerirse velocidades de infusión tan bajas como 4,5 µg/kg/min (0,27 mg/kg/h) o tan altas como 29,5 µg/kg/min (1,77 mg/kg/h).

La velocidad de recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular después de la infusión de **TRACRIUM**[®] en pacientes en UTI es independiente de la duración de administración.

La recuperación espontánea para un tren de cuatro >0,75 (la relación de la altura de la cuarta a la primera contracción en el tren de cuatro) puede esperarse que ocurra a los 60 minutos, aproximadamente. En estudios clínicos, se han observado valores entre 32 y 108 minutos.

Monitoreo: En común con todos los otros agentes bloqueantes neuromusculares, el monitoreo de la función neuromuscular es recomendado durante el uso de **TRACRIUM**[®] de tal forma de individualizar los requerimientos de dosis.

CONTRAINDICACIONES:

TRACRIUM[®] está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al atracurio, cisatracurio, o al ácido benceno sulfónico (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Precauciones: Al igual que con todos los otros agentes bloqueantes neuromusculares, **TRACRIUM**[®] paraliza los músculos respiratorios al igual que otros músculos esqueléticos, pero no tiene efecto alguno en el estado consciente. **TRACRIUM**[®] debe ser administrado únicamente con la adecuada anestesia general y sólo por o bajo la estrecha supervisión de un anestesiólogo experimentado, con las instalaciones adecuadas para la intubación endotraqueal y la ventilación artificial.

Existe potencial liberación de histamina en pacientes susceptibles durante la administración de **TRACRIUM**[®]. Se deberá tener cuidado al administrar **TRACRIUM**[®] a pacientes con historia clínica que sugiera sensibilidad incrementada a la histamina. En particular, puede ocurrir broncoespasmo en pacientes con historia de alergia y asma.

Se ha informado alto índice de sensibilidad cruzada entre agentes bloqueantes neuromusculares. De aquí que, cuando sea posible, antes de administrar atracurio, la hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares debería ser excluida.

Atracurio no debería ser utilizado a menos que sea absolutamente esencial en pacientes susceptibles.

Pacientes que experimentaron una reacción de hipersensibilidad bajo anestesia general debería ser testado subsiguientemente para determinar hipersensibilidad a otros bloqueantes neuromusculares.

4

Se debería considerar el monitoreo seriado de los valores de creatinina fosfato (CPK) en pacientes asmáticos que reciban altas dosis de corticosteroides y agentes bloqueantes neuromusculares en UTI.

TRACRIUM[®] no tiene propiedades significativas de bloqueo vagal o ganglionar a las dosis recomendadas. En consecuencia, **TRACRIUM**[®] no tiene efectos clínicamente significativos sobre el ritmo cardíaco dentro del rango de dosificación recomendados y no contrarrestará la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Al igual que otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, puede esperarse un aumento en la sensibilidad a atracurio en pacientes que padecen miastenia gravis, y otras formas de enfermedad neuromuscular.

Como con otros agentes bloqueantes neuromusculares, las anomalías electrolíticas severas ácido-base y/o séricas pueden aumentar o disminuir la sensibilidad de los pacientes a atracurio.

Como con otros agentes bloqueantes neuromusculares, la hipofosfatemia puede prolongar la recuperación. La recuperación puede adelantarse corrigiendo esta situación.

Se deberá administrar **TRACRIUM**[®] durante un período de 60 segundos a pacientes que puedan ser inusualmente sensibles a caídas de la presión arterial, por ejemplo, aquellos que sean hipovolémicos.

TRACRIUM[®] se inactiva en presencia de un pH alto y no deberá mezclarse en la misma jeringa con tiopental o cualquier agente alcalino.

Cuando se selecciona una vena pequeña para administrarlo, **TRACRIUM**[®] deberá purgarse a través de la vena con una solución salina fisiológica después de la inyección. Cuando se administren otros anestésicos a través de la misma aguja o cánula que la usada para **TRACRIUM**[®], es importante que cada uno de los productos se purgue con un volumen adecuado de solución salina fisiológica.

Atracurio besilato es hipotónico y no debe ser administrado en la línea de infusión de la transfusión sanguínea.

Los estudios en hipertermia maligna en animales susceptibles (cerdos) y en pacientes susceptibles a la misma, indican que **TRACRIUM**[®] no provoca este síndrome.

Al igual que otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, podría desarrollarse resistencia en pacientes que han sufrido quemaduras. Estos pacientes podrían requerir dosis superiores dependientes del tiempo transcurrido desde las quemaduras y de la extensión de las mismas.

Pacientes en UTI: Cuando se administran dosis elevadas a animales de laboratorio, laudanosina, un metabolito de atracurio, ha sido asociado con hipotensión transitoria y, en algunas especies, con excitación cerebral. Aunque se han observado convulsiones en pacientes en UTI tratados con atracurio, no se ha establecido una relación causal con laudanosina. (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Carcinogenicidad: No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad.

Interacciones:

El bloqueo neuromuscular producido por **TRACRIUM**[®] puede aumentarse mediante el uso



concomitante de anestésicos inhalados como halotano, isoflurano y enflurano.

Al igual que todos los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, la magnitud y/o duración del bloqueo neuromuscular no despolarizante puede aumentar como resultado de la interacción con: antibióticos, incluyendo los aminoglucósidos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina; antiarrítmicos, propranolol, bloqueantes de los canales de calcio, lidocaina, procainamida y quinidina; diuréticos, furosemida y posiblemente manitol, tiazídicos y acetazolamida; sulfato de magnesio, ketamina, sales de litio, agentes bloqueantes ganglionares, trimetafán, hexametonio.

Raramente, algunos fármacos pueden agravar o de hecho, desenmascarar la miastenia gravis latente, o inducir al síndrome miasténico; la sensibilidad aumentada a **TRACRIUM**[®] sería consecuencia de dicho desarrollo. Estos fármacos incluyen varios antibióticos, β -bloqueantes (propranolol, oxprenolol), antiarrítmicos (procainamida, quinidina), antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

Es probable que el inicio del bloqueo neuromuscular no despolarizante se prolongue y la duración del bloqueo se reduzca en pacientes tratados con terapia anticonvulsiva crónica.

La administración de combinaciones de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes con **TRACRIUM**[®] puede ocasionar un grado de bloqueo neuromuscular mayor al que se esperaría si se administrase una dosis total equipotente de **TRACRIUM**[®]. Cualquier efecto sinérgico podría variar entre diferentes combinaciones de fármacos.

No deberá administrarse un miorelajante despolarizante, como el cloruro de suxametonio, para prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular de agentes no despolarizantes como atracurio, ya que esto podría ocasionar un bloqueo prolongado y complejo que podría ser difícil de revertir con fármacos anticolinesterásicos.

El tratamiento con anticolinesterasas, comúnmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo: Donepezilo), pueden acortar la duración y disminuir la magnitud del bloqueo neuromuscular con atracurio.

Embarazo y lactancia

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad.

Estudios en animales indican que **TRACRIUM**[®] no tiene efecto significativo en el desarrollo fetal.

Al igual que con todos los bloqueantes neuromusculares, **TRACRIUM**[®] sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios potenciales para la madre compensan los riesgos potenciales al feto.

TRACRIUM[®] es adecuado para el mantenimiento de la miorelajación durante la cesárea, ya que no atraviesa la placenta en cantidades clínicamente significativas con las dosis recomendadas.

Se desconoce si **TRACRIUM**[®] se excreta en la leche materna.

Información preclínica

No existe información preclínica de relevancia para la prescripción que sea adicional a la ya incluida en este prospecto.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinarias:

Esta precaución no es relevante para el uso de **TRACRIUM**[®]. **TRACRIUM**[®] deberá ser utilizado siempre en combinación con un anestésico general y por lo tanto, se aplicarán las precauciones habituales asociadas al procedimiento a continuación de la anestesia general.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante el tratamiento son la hipotensión

U

(leve, transitoria), y enrojecimiento de la piel, eventos relacionados con la liberación de histamina. Muy raramente, se han reportado severas reacciones anafilácticas o anafilactoideas en pacientes que recibieron atracurio en combinación con uno o más agentes anestésicos.

Las reacciones adversas abajo descriptas, han sido clasificadas por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias son definidas como: Muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raramente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raramente ($< 1/10.000$).

Los eventos clasificados como muy comunes, comunes y poco comunes, generalmente son determinados por los datos obtenidos de los estudios clínicos. Los eventos clasificados como raramente y muy raramente son el resultado de datos reportados espontáneamente. Los eventos clasificados como "No conocido", han sido aplicados a aquellas reacciones donde no se ha podido estimar la frecuencia con los datos disponibles.

Datos obtenidos de los estudios clínicos:

Trastornos vasculares:

Comunes: Hipotensión (leve, transitoria)*, enrojecimiento de la piel*.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Poco comunes: Broncoespasmo*.

Datos obtenidos en la etapa post-comercialización:

Trastornos del sistema inmune:

Muy raramente: Reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoideas, incluyendo shock, insuficiencia circulatoria y paro cardíaco.

Muy raramente, se han reportado severas reacciones anafilactoideas o anafilácticas en pacientes que recibieron atracurio conjuntamente con uno o más anestésicos.

Trastornos del sistema nervioso:

No conocido: Convulsiones.

Se han recibido reportes de convulsiones en pacientes en UTI que estaban siendo tratados con atracurio simultáneamente con muchas otras drogas. Generalmente estos pacientes tenían una o más condiciones médicas que los predisponían a convulsiones (por ej.: Trauma craneano, edema cerebral, encefalitis viral, encefalopatía hipóxica, uremia). No se ha establecido una relación causal con laudanosa. En estudios clínicos, no parece haber correlación entre la concentración plasmática de laudanosa y la incidencia de convulsiones.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Raramente: Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

No conocido: Miopatía, debilidad muscular.

Se han recibido algunos reportes de debilidad muscular y/o miopatía después del uso prolongado de miorelajante en pacientes en UTI gravemente enfermos. La mayoría de los pacientes estaban siendo tratados con corticosteroides concomitantemente. Estos eventos se han observado con poca frecuencia asociados con atracurio y no se ha establecido una relación causal.

* Eventos que han sido atribuidos a la liberación de histamina.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

Tratamiento: Es fundamental mantener la vía aérea junto con ventilación asistida con presión positiva hasta que la respiración espontánea sea adecuada.

Se requerirá la sedación completa cuando no haya alteración de la conciencia.

La recuperación podría acelerarse mediante la administración de agentes anticolinesterásicos, junto con atropina o glicopirrolato, una vez que se observen evidencias de recuperación

[Handwritten mark]

3816



espontánea.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de pediatría R. Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1 y 5 ampollas.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperaturas entre 2°C y 8°C. Proteger de la luz. No congelar.

Períodos reducidos a temperaturas de hasta 30°C son posibles, pero SÓLO para permitir el transporte o almacenamiento temporario fuera de la conservación en frío. Se calcula que ocurre una pérdida de potencia del 8% si la inyección **TRACRIUM®** se almacena a 30°C durante un mes.

Deberán desecharse las ampollas abiertas sin usar de **TRACRIUM®**.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.461.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Italia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S. A. - 4725-8900.

UK SmPC Enero2013

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N°.....