



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5 6 8 7

BUENOS AIRES, 18 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012157-11-2 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. en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TRACRIUM / ATRACURIUM BESILATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN BOLO O INFUSIÓN, 50mg/5ml, autorizado por el Certificado N° 38.461.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 73 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

5

6

4



DISPOSICIÓN N° **5 6 8 7**

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

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

DISPONE:

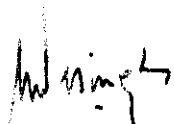
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 14 a 37, desglosando de fojas 14 a 21 para la Especialidad Medicinal denominada TRACRIUM / ATRACURIUM BESILATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN BOLO O INFUSIÓN, 50mg/5ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. en representación de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, 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; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-012157-11-2

DISPOSICIÓN N° **5 6 8 7**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9
G

PROYECTO DE PROSPECTO

TRACRIUM®
ATRACURIUM BESILATO 50,0 mg
 Solución para inyección en bolo o infusión

Venta Bajo Receta

Industria Italiana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada ampolla de 5,0 ml contiene:

Atracurium 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® está indicado como adyuvante en la anestesia general para realizar la intubación traqueal y relajar los músculos esqueléticos durante la cirugía o ventilación controlada, y para facilitar la ventilación mecánica en los pacientes tratados en UTI.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Bloqueante neuromuscular altamente selectivo, no despolarizante, de duración intermedia.

TRACRIUM® no tiene efecto directo sobre la presión intraocular, pudiendo ser utilizado en cirugía oftalmológica.

Farmacocinética:

TRACRIUM® es inactivado por eliminación de Hoffmann, proceso no enzimático que ocurre a pH y temperatura fisiológicos, como también por hidrólisis de los ésteres catalizados por esterasas no específicas.

El fin del bloqueo neuromuscular provocado por **TRACRIUM®** es independiente de su metabolismo o excreción hepática o renal. Por lo tanto, es improbable que su duración de acción se modifique por insuficiencia renal, hepática o circulatoria.

La vida media de eliminación del atracurium es aproximadamente de 20 minutos, y el volumen de distribución es 0,16 l/kg. El atracurium se une a las proteínas plasmáticas en un 82%.

Las pruebas con plasma de pacientes con niveles bajos de pseudocolinesterasa demuestran que el proceso de inactivación de **TRACRIUM®** permanece inalterado.

Las variaciones en el pH sanguíneo y en la temperatura corporal, dentro de límites fisiológicos, no alterarán significativamente la duración de acción de **TRACRIUM®**.

La hemofiltración tiene un efecto mínimo en los niveles plasmáticos de atracurium y sus metabolitos, incluyendo laudanosina. Se desconocen los efectos de la hemodiálisis y hemoperfusión sobre los niveles plasmáticos de atracurium y sus metabolitos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

Las concentraciones de los metabolitos en pacientes en UTI con función renal y/o hepática anormal, son elevadas. Estos metabolitos no contribuyen al bloqueo neuromuscular.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

AL IGUAL QUE CON TODOS LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES, SE RECOMIENDA LA MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN NEUROMUSCULAR DURANTE EL USO DE **TRACRIUM®** CON EL FIN DE INDIVIDUALIZAR LAS DOSIS REQUERIDAS.

Adultos:

Uso en bolo intravenoso:

TRACRIUM® se administra mediante inyección intravenosa. La dosis varía de 0,3 a 0,6 mg/kg (dependiendo de la duración del bloqueo total requerido) proporcionando 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 a los 35 minutos, aproximadamente, determinada por el 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:

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

TRACRIUM® puede administrarse por infusión durante la cirugía de by-pass cardiopulmonar en la dosis de infusión recomendada. La hipotermia inducida a una temperatura corporal de 25°C a 26°C reduce la velocidad de inactivación de atracurium; 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 4 horas
(Solución de Hartmann para inyección)

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

Niños:

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

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 estadios terminales.

Pacientes con enfermedad cardiovascular:

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

Pacientes en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) (Uso en bolo intravenoso únicamente):

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). Sin embargo, existe una gran variación en los requerimientos posológicos entre pacientes. Además, éstos pueden cambiar 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 puede ocurrir a los 60 minutos, aproximadamente. En pruebas clínicas, se han observado valores entre 32 y 108 minutos.

Instrucciones de apertura de la ampolla:

Las ampollas están provistas con un punto de corte y deben abrirse de acuerdo a las siguientes indicaciones:

1- Sostenga con la mano la base de la ampolla como lo indica la figura N°1.

Figura N°1



Figura N°1

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

2- Coloque la otra mano en el extremo superior de la ampolla, ubique el dedo pulgar sobre el punto coloreado y presione como lo indica la figura N°2.

Figura N°2



Figura N°2

CONTRAINDICACIONES:

TRACRIUM® está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al atracurium, cisatracurium, o al ácido benceno sulfónico.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

COMO SUCEDE CON TODOS LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES, **TRACRIUM®** PARALIZA LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS, COMO TAMBIÉN OTROS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS, PERO NO AFECTA LA CONCIENCIA.

TRACRIUM® SÓLO DEBERÁ ADMINISTRARSE CON UNA ADECUADA ANESTESIA GENERAL Y SOLAMENTE BAJO LA ESTRECHA SUPERVISIÓN DE UN ANESTESIÓLOGO CON EXPERIENCIA Y CONDICIONES ADECUADAS PARA LA INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL Y 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.

TRACRIUM® deberá administrarse con precaución en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares ya que se ha informado un alto índice de sensibilidad cruzada (mayor al 50%) entre estos (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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 de los límites 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 bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, puede esperarse un aumento en la sensibilidad a atracurium en pacientes que padecen miastenia gravis, otras formas de enfermedades neuromusculares y desequilibrio electrolítico severo.

Se deberá administrar **TRACRIUM®** durante un período de 60 segundos a pacientes que potencialmente puedan presentar cuadros de hipotensión, por ejemplo, aquellos que sean hipovolémicos.

TRACRIUM® se inactiva en presencia de un pH alto y no deberá mezclarse en la misma jeringa con

tiopentano 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.

TRACRIUM[®] es un hipnótico y no deberá administrarse en la misma vía que la utilizada para 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 Unidad de Terapia Intensiva (UTI): Cuando se administran dosis elevadas a animales de laboratorio, laudanosina, un metabolito de atracurium, ha sido asociado con hipotensión transitoria y, en algunas especies, con excitación cerebral. Aunque se han observado convulsiones en pacientes en UTI tratados con atracurium, no se ha establecido una relación causal con laudanosina.

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, espectinomina, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina.
- Antiarrítmicos: Propranolol, bloqueadores del canal de calcio, lidocaína, 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 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), antiirreumáticos (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 miorrelajante despolarizante, como el cloruro de suxametonio, para prolongar los efectos de bloqueo neuromuscular de agentes no despolarizantes como atracurium, 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 atracurium.

Mutagenicidad:

Ha sido evaluado en tres pruebas de corto plazo. No fue mutagénico tanto *in vitro*, en el ensayo Ames de Salmonella a concentraciones de hasta 1.000 µg/placa como *in vivo*, en médula ósea de rata a las mismas dosis que provocaron bloqueo neuromuscular.

En una segunda prueba *in vitro* en linfoma de ratón, no se observó mutagenicidad a dosis de hasta 60 µg/ml que produjo la muerte de hasta el 50% de las células tratadas, pero fue moderadamente mutagénico a concentraciones de 80 µg/ml en ausencia de agente metabolizante y levemente mutagénico a muy altas concentraciones (1.200 µg/ml) cuando fueron adicionadas enzimas metabolizantes.

Ambas concentraciones provocaron la muerte de más del 80% de las células.

Considerando el tipo de exposición del ser humano al atracurium, el riesgo de mutagenicidad en pacientes bajo relajación quirúrgica debe ser considerado insignificante.

Embarazo:

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 miorrelajación durante la cesárea, ya que no atraviesa la placenta en cantidades clínicamente significativas con las dosis recomendadas.

Lactancia:

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

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 abajo descriptas, han sido clasificadas por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias son definidas como: Muy comunes (≥1/10), comunes (≥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:

Los eventos atribuidos a la liberación de histamina son:
Comunes: Hipotensión (leve, transitoria), rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Los eventos atribuidos a la liberación de histamina son:
Poco comunes: Broncoespasmo.

Datos obtenidos en la etapa post-comercialización:

Trastornos del sistema inmune:

Muy raramente: Reacciones anafilácticas, reacciones anafilactoideas.

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

Trastornos del sistema nervioso:

No conocido: Convulsiones.

Se han recibido reportes poco frecuentes de convulsiones en pacientes en UTI que estaban siendo tratados con atracurium 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 laudanosina. En pruebas clínicas, no parece haber correlación entre la concentración plasmática de laudanosina 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 informes de debilidad muscular y/o miopatía después del uso prolongado de miorrelajante 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 atracurium y no se ha establecido una relación causal.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

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 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

5687



- 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 DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S. A. - 4725-8900.

GDS18-IPI05

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478