

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tracrium 2,5 ml solución inyectable

Tracrium 5 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por ml:

Besilato de atracurio 10 mg

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tracrium 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 Cuidados Intensivos.

4.2. Posología y forma de administración

Uso en inyección para adultos

Tracrium 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 completarse 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. Dosis suplementarias sucesivas no dan lugar a acumulación del efecto de 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 para alcanzar el 95% de la función neuromuscular normal.

El bloqueo neuromuscular producido por Tracrium se puede revertir rápidamente mediante la administración de dosis estándares de agentes anticolinesterásicos, tales como neostigmina y edrofonio, acompañada o precedida por atropina, sin evidencia de recurarización.

Uso como infusión en adultos

Tras una dosis inicial en embolada de 0,3 a 0,6 mg/kg, Tracrium se puede utilizar para mantener el bloqueo neuromuscular durante procedimientos quirúrgicos largos al ser administrado como infusión continua a velocidades de 0,3 a 0,6 mg/kg/hora.

Tracrium se puede administrar por infusión en cirugía de bypass cardiopulmonar a las velocidades de infusión recomendadas. La hipotermia inducida hasta temperaturas corporales de 25°C a 26°C reduce la velocidad de inactivación de atracurio, por tanto, a estas bajas temperaturas se puede mantener un bloqueo neuromuscular completo con aproximadamente la mitad de la velocidad de infusión original.

Uso en pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

Tras un bolus inicial y opcional de Tracrium de 0,3 a 0,6 mg/kg, Tracrium se puede utilizar para mantener el bloqueo neuromuscular administrando una infusión continua a velocidades entre 11 y 13 µg/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/hora). Hay, sin embargo, una amplia variabilidad interpaciente en cuanto a los requerimientos de dosis. Los requerimientos posológicos pueden cambiar con el tiempo. Velocidades de infusión 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 necesarias en algunos pacientes.

La velocidad de la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular tras la infusión de Tracrium en pacientes en UCI es independiente de la duración de la administración. Cabe esperar que 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) tenga lugar en, aproximadamente, 60 minutos. En los ensayos clínicos se ha observado un intervalo que oscila entre 32 y 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

En pacientes ancianos se pueden utilizar dosis estándares de Tracrium. 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

Tracrium se puede utilizar a las dosis estándares en cualquiera de 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 de Tracrium se deberá administrar en un periodo de 60 segundos.

Monitorización

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se recomienda el control de la función neuromuscular durante el uso de Tracrium con el fin de individualizar los requerimientos de dosis.

4.3. Contraindicaciones

Tracrium está contraindicado en pacientes que tengan una hipersensibilidad conocida a atracurio, cisatracurio o ácido bencenosulfónico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como todos los demás agentes bloqueantes neuromusculares, Tracrium paraliza los músculos respiratorios así como otros músculos esqueléticos, pero no tiene efectos sobre la consciencia. Tracrium se debe administrar sólo con una anestesia general adecuada y sólo mediante o bajo la supervisión de un anestesista experimentado con instalaciones adecuadas para intubación endotraqueal y ventilación artificial.

Durante la administración de Tracrium existe la posibilidad de que se produzca liberación de histamina en pacientes susceptibles. Se deberá tener precaución al administrar Tracrium a pacientes con un historial que sugiera un aumento de la sensibilidad a los efectos de histamina.

Se debe tener precaución cuando se administre Tracrium a pacientes que hayan mostrado tener una hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares debido a la elevada tasa de sensibilidad cruzada notificada (mayor del 50%), entre agentes bloqueantes neuromusculares (ver sección 4.4).

Tracrium no tiene propiedades de bloqueo vagal o ganglionar significativas en el intervalo de dosis recomendado. Consecuentemente, Tracrium no tiene efectos clínicamente significativos sobre la frecuencia cardíaca en el intervalo de dosis recomendado, y no contrarrestará 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 al atracurio en pacientes con miastenia gravis, con otras formas de enfermedad neuromuscular y con desequilibrio electrolítico grave. Es esencialmente importante el uso de un estimulador de nervios periféricos con el fin de determinar el grado de bloqueo neuromuscular.

Tracrium debe administrarse lentamente durante un periodo de 60 segundos en pacientes que son anormalmente sensibles a caídas de la presión sanguínea, por ejemplo aquéllos que sean hipovolémicos.

Tracrium se inactiva a pH altos, 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, Tracrium debe ser eliminado de la vía de administración con solución salina fisiológica después de la inyección. Cuando se administran otros agentes anestésicos a través de la misma aguja o cánula que el Tracrium, es importante que cada fármaco sea eliminado después de su administración con un volumen adecuado de solución salina.

Tracrium es hipotónico y no se debe administrar en la línea de infusión de una transfusión sanguínea.

Estudios realizados en animales susceptibles (cerdo) de hipertermia maligna y estudios clínicos en pacientes susceptibles de hipertemia maligna indican que Tracrium no desencadena este estado hipermetabólico muscular potencialmente mortal. Sin embargo debe tenerse en cuenta que la hipertermia maligna puede ocurrir en cualquier paciente sometido a anestesia general aún en ausencia de agentes desencadenantes.

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, los pacientes que sufren quemaduras pueden desarrollar resistencias a este fármaco. Tales pacientes pueden requerir un aumento de la dosis dependiendo del tiempo transcurrido desde la formación de la quemadura y la magnitud de la misma.

Pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI): Cuando se administra a animales de laboratorio a dosis elevadas, laudanosina, un metabolito de atracurio, se ha relacionado con hipotensión pasajera, y en algunas especies, efectos cerebrales excitatorios. Se han observado convulsiones en pacientes en UCI que reciben atracurio (ver sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El bloqueo neuromuscular producido por Tracrium se puede incrementar por el uso concomitante de anestésicos de inhalación tales como halotano, isoflurano y enflurano.

Al igual que con otros agentes bloqueantes neuromusculares 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: propranolol, bloqueantes de los canales de calcio, lidocaína, procainamida y quinidina
- Diuréticos: furosemida, y posiblemente, manitol, diuréticos tiazídicos y acetazolamida.
- Sulfato magnésico.
- Ketamina.
- Sales de litio.
- Agentes de bloqueo ganglionar: trimetafan, hexametonio.

Raramente, ciertos fármacos pueden agravar o enmascarar una miastenia gravis latente o inducir realmente un síndrome miasténico; el aumento de la sensibilidad a Tracrium puede ser una consecuencia de tal desarrollo. Tales fármacos incluyen varios antibióticos, beta-bloqueantes (propranolol, oxprenolol), fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina), fármacos antirreumáticos (cloroquina, D-penicilamina), trimetafan, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

El inicio del bloqueo neuromuscular no despolarizante parece alargarse y la duración del bloqueo acortarse en pacientes que reciben terapia anticonvulsivante crónica.

La administración de combinaciones de agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes junto con Tracrium puede producir un grado de bloqueo neuromuscular que supera el que cabría esperar al administrar una dosis total de Tracrium de igual potencia. 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 bloqueo neuromuscular producido por agentes no despolarizantes tales como

atracurio, ya que puede dar lugar a un bloqueo prolongado y complejo que puede ser difícil de revertir con fármacos anticolinesterásicos.

El tratamiento con anticolinesterasas, normalmente utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo donepezil, puede acortar la duración y disminuir la magnitud del bloqueo neuromuscular con atracurio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Teratogenicidad:

Estudios en animales han indicado que Tracrium no tiene efectos significativos sobre el desarrollo del feto.

Fertilidad:

No se han realizado ensayos de fertilidad.

Embarazo y lactancia:

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

Tracrium 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.

No se sabe si Tracrium se excreta en la leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Esta precaución no es relevante al uso de atracurio. Tracrium siempre deberá utilizarse en combinación con un anestésico general y, por lo tanto, son aplicables las precauciones normales relativas a la realización de tareas tras la anestesia general.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican por tipo de órgano sistémico y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Datos de ensayos clínicos

Trastornos vasculares

Las reacciones atribuidas a la liberación de histamina se marcan con el símbolo #.

Frecuentes Hipotensión (leve, transitoria)#, rubor cutáneo#

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Las reacciones atribuidas a la liberación de histamina se marcan con el símbolo #.

Poco frecuentes Broncoespasmo#

Datos postcomercialización

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras Reacciones anafilactoides, reacciones anafilácticas graves en pacientes que reciben Tracrium junto con uno o más agentes anestésicos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones en pacientes de UCI que han estado recibiendo atracurio simultáneamente con otros agentes farmacológicos. Estos pacientes generalmente padecían una o más situaciones médicas que predisponían a la aparición de crisis (por ejemplo trauma craneal, edema cerebral, encefalitis viral, encefalopatía hipóxica, uremia). No se ha establecido una relación causal con laudanosina. En ensayos clínicos no parece haber correlación entre la concentración plasmática de laudanosina y la frecuencia de las crisis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida Miopatía, debilidad muscular

Se han notificado algunos casos de debilidad muscular y/o miopatía después del uso prolongado de relajantes musculares en pacientes gravemente enfermos en UCI. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo corticoesteroides al mismo tiempo. Estos efectos se han comunicado con poca frecuencia en asociación con Tracrium, no habiéndose establecido una relación causal.

4.9. Sobredosis

Signos

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

Tratamiento

Es esencial mantener una vía de ventilación abierta junto con una ventilación asistida de presión positiva hasta que la respiración espontánea sea adecuada. Se precisará sedación completa ya que la consciencia no se verá afectada. La recuperación se puede acelerar por la administración de agentes anticolinesterásicos acompañados por atropina o glicopirrolato, una vez se tenga evidencia de recuperación espontánea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Besilato de atracurio (Tracrium) es un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante, altamente selectivo y competitivo.

Tracrium no tiene efecto directo sobre la presión intra-ocular, por lo que es adecuado para su uso en cirugía oftálmica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tracrium se inactiva por eliminación de Hoffman, un proceso no enzimático que se produce a pH y temperatura fisiológicos, y por hidrólisis de ésteres catalizada por esterasas no específicas.

El final del bloqueo neuromuscular de Tracrium no depende de su metabolismo o de su excreción hepática o renal. Su duración de acción, por tanto, no parece estar afectada por insuficiencia en las funciones renal, hepática o circulatoria.

La vida media de eliminación de atracurio es aproximadamente 20 minutos y el volumen de distribución es 0,16 L/Kg. Atracurio se une a proteínas plasmáticas en un 82%.

Ensayos sobre el plasma de pacientes con bajos niveles de pseudocolinesterasas demuestran que la inactivación de Tracrium no se ve afectada.

Variaciones, dentro del intervalo fisiológico, en el pH sanguíneo y temperatura corporal de los pacientes no alterarán significativamente la duración de acción de Tracrium.

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 hemodiálisis y de la hemoperfusión sobre los niveles plasmáticos del atracurio y sus metabolitos.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

Atracurio se ha evaluado en 3 ensayos de mutagenicidad a corto plazo. No fue mutagénico ni en el ensayo Ames *in vitro* en salmonella a concentraciones de hasta 1000 µg/placa ni en el ensayo *in vivo* de médula ósea de ratas incluyendo las dosis que originan 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, las cuales destruyen 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) al añadir enzimas metabolizantes. Con ambas concentraciones, más del 80% de las células murieron.

A la vista de la naturaleza de la exposición al atracurio en el hombre, el riesgo mutagénico en pacientes sometidos a relajación quirúrgica con Tracrium se debe considerar despreciable.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acido bencenosulfónico.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Tracrium no se debe mezclar en la misma jeringa con tiopentona o cualquier agente alcalino.

6.3. Periodo de validez

2 años.

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.

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

Cualquier resto de Tracrium que quede en las ampollas abiertas debe ser desechado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Las ampollas cumplen con los requerimientos de la Farmacopea Europea para vidrio neutro tipo 1.

Tracrium 2,5 ml: cada envase contiene 5 ampollas.

Tracrium 5 ml: cada envase contiene 5 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tracrium es compatible con las siguientes soluciones para infusión para los tiempos abajo constatados:

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

Al diluir en estas soluciones para así conseguir concentraciones de besilato de atracurio de 0,5 mg/ml y superiores, las soluciones resultantes serán estables a temperaturas de hasta 30°C, bajo luz diurna, y durante los periodos establecidos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
P.T.M. - C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres cantos (Madrid)
Teléfono: 902 202 700
Fax: 91 8070310
e-mail: es-ci@gsk.com

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tracrium 2,5 ml solución inyectable: 57.334
Tracrium 5 ml solución inyectable: 57.335

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

Fecha de la primera autorización: 01/09/1987
Fecha de la última revalidación: 12/02/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2011