
ACURMIL 25 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
ACURMIL 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Atracurio besilato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Miorilassanti ad azione periferica.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

ACURMIL è un bloccante neuromuscolare non depolarizzante altamente selettivo, da utilizzare in anestesia per facilitare l'intubazione tracheale e per ottenere il rilasciamento muscolare in un vasto ambito di procedure chirurgiche che lo richiedono e nella ventilazione controllata. Esso è anche indicato per facilitare la ventilazione controllata in pazienti ricoverati presso Unità di Terapia Intensiva.

ACURMIL è inoltre idoneo per il mantenimento del rilasciamento muscolare durante l'intervento di taglio cesareo.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'atracurio è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota nei confronti dell'atracurio, del cisatracurio o dell'acido benzenosolfonico

PRECAUZIONI PER L'USO

Come avviene per tutti gli altri bloccanti neuromuscolari, ACURMIL paralizza i muscoli respiratori così come gli altri muscoli scheletrici ma non ha effetto sullo stato di coscienza. Perciò esso deve essere somministrato solo con idonea anestesia generale e solo da un anestesista o sotto la stretta sorveglianza di quest'ultimo, e devono essere disponibili mezzi adeguati per l'intubazione endotracheale e la ventilazione artificiale.

In pazienti predisposti vi è la possibilità che la somministrazione di ACURMIL dia luogo a liberazione di istamina, pertanto particolare cautela andrà adottata nel trattamento di pazienti con gravi malattie cardiovascolari che possono essere più sensibili agli effetti di una ipotensione transitoria ed in quelli con qualsiasi precedente nell'anamnesi (ad es. severe reazioni da ipersensibilità verso allergeni multipli e asma) nei quali la liberazione di istamina possa comportare un grosso rischio. In particolare nei pazienti con anamnesi di allergia e asma si potrebbe verificare broncospasmo. In tali pazienti si raccomanda la somministrazione per iniezione endovenosa lenta, in dosi suddivise.

Si richiede inoltre cautela nella somministrazione dell'atracurio a pazienti che abbiano presentato ipersensibilità nei confronti di altri agenti bloccanti neuromuscolari, in quanto è stato rilevato un alto tasso di sensibilità crociata (oltre il 50%) tra agenti bloccanti neuromuscolari (vedi sezione Controindicazioni).

ACURMIL deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con miastenia grave, in altre affezioni neuromuscolari, nelle carcinomatosi e nei gravi disordini elettrolitici, in quanto, come con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, ci si può attendere maggiore sensibilità nei confronti dell'atracurio in pazienti affetti da miastenia grave, altre patologie neuromuscolari e grave squilibrio elettrolitico.

L'atracurio dev'essere somministrato nell'arco di 60 secondi ai pazienti che possono essere insolitamente sensibili a cadute della pressione arteriosa, per esempio nei pazienti ipovolemici.

L'atracurio, nell'intervallo di dosaggio raccomandato, non presenta significative caratteristiche di blocco vagale o gangliare. Di conseguenza l'atracurio, nell'intervallo di dosaggio raccomandato, non produce effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca e non contrasta la bradicardia prodotta da molti anestetici o dalla stimolazione vagale durante gli interventi chirurgici.

Se come sede di iniezione viene scelta una vena di piccolo calibro, i residui di ACURMIL devono essere allontanati da quest'ultima dopo l'iniezione introducendo nella vena una piccola quantità di soluzione fisiologica.

Qualora venissero somministrati, attraverso lo stesso ago o cannula posti in permanenza, altri farmaci anestetici oltre all'ACURMIL, è importante che ciascun farmaco venga allontanato introducendo acqua sterile apirogena o soluzione fisiologica.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Il blocco neuromuscolare provocato da ACURMIL può essere amplificato dall'uso contestuale di anestetici inalatori, come l'alotano, l'enflurano e l'isoflurano.

Come per altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti l'entità e/o la durata di un blocco neuromuscolare non depolarizzante può risultare amplificata per interazione con:

-antibiotici, inclusi gli aminoglicosidi le polimixine, la spectinomina, le tetracicline, la lincomicina e la clindamicina.

- Diuretici: furosemide ed eventualmente mannitolo, diuretici tiazidici e acetazolamide
- Magnesio solfato
- Ketamina
- Sali di litio
- Farmaci ganglioplegici: trimetafano, esametonio.

In rari casi alcuni farmaci possono aggravare o palesare la miastenia grave latente o indurre una sindrome miastenica; a seguito di uno sviluppo del genere si avrebbe un aumento della sensibilità nei confronti dell'atracurio. Tali farmaci comprendono vari antibiotici, beta-bloccanti (propranololo, oxprenololo), antiaritmici (procainamide, chinidina), antireumatici (cloroquina, D-penicillamina), trimetafano, clorpromazina, steroidi, fenitoina e litio.

Nei pazienti in terapia anticonvulsiva cronica è probabile che ci voglia più tempo perché si instauri il blocco neuromuscolare non depolarizzante e che la sua durata sia più breve.

La somministrazione di associazioni di agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti con atracurio può indurre un livello di blocco neuromuscolare superiore a quello che ci si potrebbe aspettare con una dose totale equipotente di atracurio. I possibili effetti sinergici possono variare a seconda delle associazioni di farmaci.

Non si devono somministrare miorilassanti depolarizzanti come il suxametonio cloruro per prolungare gli effetti di blocco neuromuscolare di agenti non depolarizzanti come l'atracurio, in quanto ciò potrebbe comportare un blocco prolungato e complesso, difficile da annullare con farmaci anticolinesterasici.

Il trattamento con anticolinesterasici, come p.es. il donepezil, comunemente usati nella cura della malattia di Alzheimer, può abbreviare la durata e ridurre l'entità del blocco neuromuscolare indotto dall'atracurio.

AVVERTENZE SPECIALI

Quando uno dei metaboliti dell'Atracurio, la laudanosina, è somministrato in animali da laboratorio, può determinare effetti di tipo eccitatorio sul SNC.

Mentre sono state segnalate delle crisi convulsive in pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva a cui veniva somministrato ACURMIL, queste non venivano considerate attribuibili né alla laudanosina né all'Atracurio anche in casi in cui ACURMIL veniva somministrato in infusione continua per lunghi periodi.

L'atracurio viene inattivato dal pH elevato e pertanto non deve essere mescolato nella stessa siringa con il tiopentone o altro agente alcalino.

L'atracurio è ipotonico e non deve essere somministrato nella linea di infusione di una trasfusione sanguigna.

Studi sull'ipertermia maligna in animali suscettibili (maiale) e studi clinici su pazienti con predisposizione all'ipertermia maligna indicano che l'atracurio non scatena tale sindrome.

Come con altri agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, nei pazienti ustionati possono svilupparsi resistenze. Tali pazienti possono aver bisogno di dosi maggiori a seconda del tempo trascorso dall'ustione e dell'estensione dell'ustione stessa.

Pazienti in terapia intensiva. Con la somministrazione di dosi elevate agli animali da laboratorio, la laudanosina, un metabolita dell'atracurio, è stata associata a ipotensione temporanea e, in alcune specie, a effetti eccitatori cerebrali. Sebbene siano state osservate convulsioni in pazienti in terapia intensiva a cui era stato somministrato l'atracurio, non è stato possibile stabilire un nesso causale con la laudanosina (vedi Effetti indesiderati).

Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono stati eseguiti studi di fertilità.

Gravidanza

Studi eseguiti sull'animale hanno indicato che l'ACURMIL non produce effetti sfavorevoli sullo sviluppo fetale. Come per tutti i farmaci bloccanti neuromuscolari, l'ACURMIL va impiegato in gravidanza solo se il potenziale beneficio per la madre supera ogni potenziale rischio per il feto.

ACURMIL può essere impiegato per mantenere il blocco neuromuscolare durante il taglio cesareo, dal momento che, alle dosi raccomandate, non oltrepassa la barriera placentare in quantità clinicamente significativa.

Dovrà essere comunque considerata la possibilità di insorgenza di depressione respiratoria nel neonato.

Allattamento

Non è noto se ACURMIL sia escreto nel latte materno.

EFFETTI SULLA CAPACITA' DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Questa precauzione non è rilevante per l'uso dell'atracurio. L'atracurio si usa sempre insieme ad un anestetico generale e quindi non si applicano le normali precauzioni riguardo allo svolgimento di compiti, dopo un'anestesia generale.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

ACURMIL va somministrato esclusivamente per via endovenosa.

Si consiglia di somministrare ACURMIL lentamente per evitare la transitoria caduta pressoria che talvolta può conseguire ad un'iniezione rapida.

Adulti

- Uso per iniezione

Le dosi per gli adulti variano da 0,3 a 0,6 mg/kg sulla base della durata richiesta di blocco completo e determinano un rilasciamento adeguato per tempi variabili da 15 a 35 minuti.

Il blocco completo può essere prolungato con dosi supplementari di 0,1 - 0,2 mg/kg, secondo le necessità. Successive dosi supplementari non provocano accumulo.

L'intubazione endotracheale può essere effettuata, in genere, entro 90 secondi dall'iniezione endovenosa di 0,5 - 0,6 mg/kg di farmaco. Il blocco neuromuscolare provocato dall'ACURMIL può essere rapidamente e permanentemente risolto da dosi standard di anticolinesterasici, quali la neostigmina, in associazione con un agente anticolinergico quale l'atropina. La ripresa della fine del blocco completo, senza l'impiego di neostigmina, avviene in circa 35 minuti, calcolati dalla ricomparsa della risposta tetanica al 95% di ripresa della normale funzione neuromuscolare.

- Uso per fleboclisi

Dopo una dose iniziale di 0,3 - 0,6 mg/kg per iniezione endovenosa, ACURMIL può essere somministrato per fleboclisi alle dosi di 0,005 - 0,01 mg/kg/min, per mantenere il blocco neuromuscolare nel corso di lunghi interventi chirurgici.

Un dosaggio accurato del farmaco somministrato per fleboclisi può essere ottenuto utilizzando una siringa a pompa.

ACURMIL può essere somministrato per fleboclisi durante gli interventi di by-pass cardiopolmonare alle velocità sopra indicate.

L'ipotermia indotta, a temperature di 25°C o 26°C, riduce la velocità di inattivazione dell'Atracurio, pertanto, a tali temperature, il blocco neuromuscolare completo può essere mantenuto dimezzando la velocità iniziale di fleboclisi.

ACURMIL è compatibile con le seguenti soluzioni per fleboclisi, per i periodi di stabilità indicati:

<i>Soluzioni per fleboclisi</i>	<i>Periodi di stabilità</i>
Fisiologica 0,9% p/v	24 ore
Glucosio 5% p/v	8 ore
Ringer	8 ore
Glucosio con sodio cloruro I (rispettivamente 4,7% p/v e 0,18% p/v)	8 ore
Ringer lattato	4 ore

Quando diluite in queste soluzioni, per ottenere concentrazioni da 0,5 a 0,9 mg/ml, le fleboclisi di ACURMIL sono stabili, alla luce del giorno, a temperature fino a 30°C.

ACURMIL può essere diluito anche in acqua per preparazioni iniettabili fino ad ottenere concentrazioni di 0,5 - 0,9 mg/ml, sebbene non se ne raccomandi l'impiego nelle fleboclisi. Tali diluizioni sono stabili per 8 ore a temperature fino a 30°C.

Incompatibilità

ACURMIL non deve essere miscelato nella stessa siringa con Tiopentale o qualsiasi sostanza alcalina poiché l'elevato pH lo rende inattivo.

Bambini

Il dosaggio per i bambini oltre 1 mese di vita è lo stesso di quello per gli adulti su una base di mg/kg di peso corporeo.

Uso nei neonati

L'uso di ACURMIL non è raccomandato nei neonati dato che i dati disponibili sono insufficienti

Anziani

ACURMIL può essere utilizzato a dosi standard nei pazienti anziani.

Uso in pazienti con insufficienza renale o epatica

ACURMIL può essere utilizzato a dosi standard nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

Uso in pazienti con gravi malattie cardiovascolari

Nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari, la dose iniziale di ACURMIL deve essere somministrata lentamente nell'arco di 60 secondi.

Uso in Unità di Terapia Intensiva

Dopo l'eventuale somministrazione di una dose iniziale di 0,3-0,6 mg/kg per iniezione endovenosa, ACURMIL può essere somministrato per fleboclisi alle dosi di 11-13 µg/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/ora) per mantenere il blocco neuromuscolare. Esiste, in ogni caso, una ampia variabilità nei pazienti riguardo alle dosi necessarie (da 4,5 µg/kg/min a 29,5 µg/kg/min). I dati disponibili indicano che il fabbisogno di ACURMIL può aumentare nel corso di una prolungata somministrazione nei reparti di terapia intensiva; più comunemente nei pazienti che sviluppano edemi periferici.

Il recupero dal blocco neuromuscolare (TOF>0,75) dopo un'infusione di ACURMIL non viene influenzato dalla durata della somministrazione. Il recupero spontaneo si verifica in circa 60 minuti (range 32-108 min).

L'emofiltrazione e la diafiltrazione influiscono solo minimamente sui livelli plasmatici dell'Atracurio e dei suoi metaboliti, inclusa la laudanosina. Non sono noti gli effetti né dell'emodialisi né dell'emoperfusione sui livelli plasmatici dell'Atracurio e dei suoi metaboliti.

SOVRADOSAGGIO

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di ACURMIL avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

In caso di iperdosaggio o recupero ritardato, al paziente devono essere somministrate atropina e neostigmina, mantenendo la ventilazione artificiale finché non ricompare la respirazione spontanea.

Segni e sintomi

La paralisi muscolare prolungata e le sue conseguenze sono i principali segni di sovradosaggio.

Trattamento

È essenziale mantenere la permeabilità delle vie aeree, insieme a ventilazione assistita a pressione positiva, finché la respirazione spontanea non sia adeguata. Nel caso in cui lo stato di coscienza non sia compromesso si richiede sedazione completa. La ripresa può essere accelerata dalla somministrazione di farmaci anticolinesterasici insieme ad atropina o glicopirrolato, non appena risulti evidente che vi è ripresa spontanea.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di ACURMIL, rivolgersi al medico o al farmacista.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali ACURMIL può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

ACURMIL non possiede apprezzabili proprietà di blocco vagale o gangliare. Di conseguenza, gli effetti vagomimetici di altri farmaci anestetici in uso possono divenire più evidenti.

Come avviene per la maggior parte dei bloccanti neuromuscolari, anche per ACURMIL esiste la possibilità di una liberazione di istamina nei pazienti suscettibili.

Le reazioni avverse più frequenti durante il trattamento sono: ipotensione (lieve, transitoria) e arrossamento cutaneo, che sono attribuiti al rilascio di istamina. Molto raramente sono state riferite gravi reazioni anafilattoidi o anafilattiche in pazienti che avevano ricevuto l'atracurio insieme ad uno o più anestetici.

Le reazioni avverse vengono di seguito elencate, classificate per sistemi, organi e frequenza. Le frequenze si definiscono come: molto comune > 1/10, comune > 1/100 e <1/10, non comune >1/1000 e <1/100, rara >1/10 000 e <1/1000, molto rara <1/10 000. Le frequenze molto comune, comune e non comune sono state determinate sulla base dei dati dei trial clinici. Le frequenze rare e molto rare sono state generalmente derivati da dati spontanei. La classificazione di frequenza "Ignota" è stata applicata a quelle reazioni di cui non era possibile stimare la frequenza sulla base dei dati disponibili

Dati dei trial clinici
Patologie vascolari
Comune: ipotensione (lieve, transitoria)#, arrossamento cutaneo #
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: broncospasmo #
Dati postvendita
Disturbi del sistema immunitario
Molto rari: reazione anafilattica, reazione anafilattoide, compreso shock, blocco circolatorio e arresto cardiaco.
Molto raramente sono state riferite reazioni anafilattoidi o anafilattiche gravi in pazienti a cui era stato somministrato l'atracurio insieme ad uno o più anestetici.
Patologie del sistema nervoso
Ignota: convulsioni
Sono stati riferiti casi di convulsioni in pazienti in terapia intensiva che avevano ricevuto l'atracurio insieme a vari altri farmaci. Questi pazienti generalmente avevano una o più patologie che li predisponavano alle convulsioni (p. es. trauma cranico, edema cerebrale, encefalite virale, encefalopatia ipossica, uremia). Non è stato possibile stabilire un nesso causale con la laudanosina. Nei trial clinici sembra non esserci alcuna correlazione tra concentrazione plasmatica di laudanosina e la comparsa di convulsioni.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rara: orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Ignota: miopatia, debolezza muscolare.
Ci sono state alcune segnalazioni di debolezza muscolare e/o miopatia a seguito dell'uso prolungato di miorilassanti in pazienti molto gravi in terapia intensiva. La maggior parte dei pazienti riceveva contestualmente corticosteroidi. Questi eventi sono stati osservati con scarsa frequenza in associazione con l'atracurio e non è stato possibile stabilire nessun nesso causale.

Gli eventi che sono stati attribuiti a rilascio di istamina sono segnalati con un cancelletto (#)

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Le fiale aperte e non utilizzate devono essere scartate.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

ACURMIL 25:

Una fiala da 2,5 ml contiene:

Principio attivo:

Atracurio besilato 25 mg

Eccipienti:

Acido benzenesolfonico; acqua per preparazioni iniettabili.

ACURMIL 50:

Una fiala da 5,0 ml contiene:

Principio attivo:

Atracurio besilato 50 mg

Eccipienti:

Acido benzenesolfonico; acqua per preparazioni iniettabili.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile per uso endovenoso contenente 10 mg/ml di Atracurio besilato.
ACURMIL 25: 5 fiale da 25 mg/2,5 ml;
ACURMIL 50: 5 fiale da 50 mg/5,0 ml.

**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E
PRODUTTORE**

Lab. It. Biochim. Farm.co LISAPHARMA S.p.A.
Via Licinio, 11 - 22036 ERBA (CO)

**REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL
FARMACO**

Agenzia Italiana del Farmaco