

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACURMIL 25 mg/2.5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso  
ACURMIL 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA ACURMIL 25 mg/2.5 ml soluzione iniettabile**

Una fiala da 2,5 ml contiene:

*Principio attivo:* Atracurio besilato 25 mg

### **ACURMIL 50 mg/5 ml soluzione iniettabile**

Una fiala da 5 ml contiene:

*Principio attivo:* Atracurio besilato 50 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile per uso endovenoso contenente 10 mg/ml di Atracurio besilato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche M03AC04**

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.

#### **4.2. Posologia e modo 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 da 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.

**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 nei 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, un'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).

#### **4.3. 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 benzensolfonico

#### **4.4. Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego**

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 paragrafo 4.3).

ACURMIL deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con miastenia grave, in altre affezioni neuromuscolari, nella carcinomatosi e nei gravi disturbi 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.

Quando uno dei metaboliti dell'atracurio, la laudanosina, è somministrata 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. paragrafo 4.8).

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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 spectinomomicina, le tetracicline, la lincomicina e la clindamicina.

Antiarritmici: propranololo, calcio-antagonisti, lignocaina, procainamide e chinidina.

- 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), antiarritmici (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.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Fertilità**

Non sono stati eseguiti studi di fertilità

##### **Gravidanza**

Studi eseguiti sull'animale hanno indicato che ACURMIL non produce effetti sfavorevoli sullo sviluppo fetale. Come 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.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

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

#### **4.8. Effetti indesiderati**

ACURMIL non possiede apprezzabili proprietà di blocco vagale o gangliare. Di conseguenza, gli effetti vagomimetici dei 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.

<b>Dati dei trial clinici</b>
Patologie vascolari Comune: ipotensione (lieve, transitoria)#, arrossamento cutaneo #
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Non comune: broncospasmo #
<b>Dati postvendita</b>
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 (#)

#### **4.9. Sovradosaggio**

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 evidenti che vi è ripresa spontanea

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: Miorilassanti ad azione periferica  
Codice ATC: M03AC04

ACURMIL, atracurio besilato, agisce a livello della giunzione neuromuscolare antagonizzando con meccanismo competitivo l'azione dell'acetilcolina sui recettori colinergici della membrana postsinaptica, causando blocco neuromuscolare.

Esso non ha effetti sulla pressione endoculare, il che lo rende idoneo all'impiego in chirurgia oftalmica.

Popolazione pediatrica:

Dati di letteratura limitati sui neonati suggeriscono variabilità nel tempo di insorgenza e nella durata dell'azione di atracurio in questa popolazione rispetto a quelle dei bambini (vedi sezione 4.2).

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

L' ACURMIL viene degradato in metaboliti inattivi principalmente attraverso un meccanismo spontaneo di decomposizione non enzimatica definito "eliminazione Hofmann" che avviene a pH e temperatura fisiologici.

La fine del blocco neuromuscolare provocato da ACURMIL è indipendente dalla metabolizzazione ed escrezione del composto da parte del fegato o dei reni. La sua durata d'azione non è verosimilmente modificata da insufficienza della funzione renale, epatica o circolatoria.

È possibile che una quota ridotta di ACURMIL possa venire degradata da esterasi aspecifiche plasmatiche. Prove effettuate utilizzando il plasma di pazienti con bassi livelli di pseudocolinesterasi hanno evidenziato che l'inattivazione dell'ACURMIL procede invariata.

Variazioni del pH plasmatico e della temperatura corporea, entro i limiti fisiologici, non modificano significativamente la durata d'azione di ACURMIL.

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.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Nella scimmia patas non sono stati rilevati fenomeni tossici dopo dosi non paralizzanti di 0,25 mg/kg di Atracurio per via sottocutanea, somministrati 2-4 volte al dì per 28 giorni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Acido benzenesolfonico; acqua p.p.i.

### **6.2. Incompatibilità**

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

**6.3. Validità**

24 mesi

**6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

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.

**6.5. Natura e capacità del contenitore**

5 fiale da 2,5 ml contenenti ognuna 25 mg di Atracurio besilato

5 fiale da 5,0 ml contenenti ognuna 50 mg di Atracurio besilato

**6.6 Istruzioni per l'uso**

Vedi sezione "Posologia e modo di somministrazione".

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Lab. It. Biochim. Farm.co LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11

22036 - ERBA (CO)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ACURMIL 25 - 5 fiale da 2,5 ml

AIC n. 035348010

ACURMIL 50 - 5 fiale da 5,0 ml

AIC n. 035348022

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

01.02.2004/01.02.2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**