

TRACRIUM
(besilato de atracúrio)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
10mg/mL

Fabricado por: Aspen SA Sterile Operations (Pty) Ltd.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tracrium®
besilato de atracúrio

APRESENTAÇÕES

Solução injetável para uso intravenoso, contendo 10 mg/mL de besilato de atracúrio.

Apresentado em embalagens contendo 5 ampolas de 2,5 mL.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 1 mL contém:

atracúrio 7,47 mg (equivalente a 10mg de besilato de atracúrio)
solução de ácido benzenossulfônico ... q.s.p. pH 3,0 a 3,8
água para injeção BP ... q.s.p..... 1 mL

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tracrium® é indicado como adjuvante da anestesia geral para facilitar a intubação endotraqueal e propiciar o relaxamento da musculatura esquelética ou a ventilação controlada durante cirurgia. É indicado também para facilitar a ventilação mecânica em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tracrium® promoveu boas condições de intubação orotraqueal em 90% dos pacientes¹. Em crianças, atingiu bloqueio neuromuscular adequado em 100% dos casos, com reversão considerada boa em 98%. **Tracrium®** proporcionou nível de bloqueio neuromuscular adequado, facilitando a ventilação mecânica em 100% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva³.

1. BLUESTEIN, LS. *et al.* Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth.* 43(9): 925-931, 1996.

2. KHUENL-BRADY, KS. *et al.* Maintenance of surgical muscle relaxation by repeat doses of vecuronium and atracurium at three different dose levels. *Eur J Anaesthesiol.* 8(1): 1-6,1991.

3. NEWMAN, PJ. *et al.* A comparison of cisatracurium (51W89) and atracurium by infusion in critically ill patients. 25(7): 1139-1142, 1997.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: relaxante muscular atuando periféricamente. Outros compostos de amônio quaternário.

Mecanismo de ação

O besilato de atracúrio é um relaxante musculoesquelético altamente seletivo, competitivo e bloqueador neuromuscular não despolarizante.

Efeitos farmacodinâmicos

O besilato de atracúrio não tem efeito direto na pressão intraocular e, portanto, pode ser usado em cirurgia oftalmológica.

Propriedades farmacocinéticas

Metabolismo

O besilato de atracúrio é inativado pela eliminação de Hoffmann, um processo não enzimático que ocorre em pH e temperatura fisiológicos através da hidrólise de éster, catalisada por esterases não específicas.

Testes realizados com plasma de pacientes que apresentam níveis baixos de pseudocolinesterase demonstram que a inativação de **Tracrium**[®] permanece inalterada.

Variações do pH sanguíneo e da temperatura corporal do paciente, dentro da faixa fisiológica, não afetam a duração da ação de **Tracrium**[®].

Eliminação

A reversão do bloqueio neuromuscular não depende do metabolismo e da excreção hepática ou renal. A duração do bloqueio neuromuscular não é afetada por disfunções hepáticas, renais ou circulatórias.

A meia-vida de eliminação do atracúrio é de aproximadamente 20 minutos e seu volume de distribuição atinge 0,16 L/kg. A ligação do atracúrio às proteínas plasmáticas é de 82%.

A hemofiltração e a hemodiafiltração exercem efeito mínimo nos níveis plasmáticos do atracúrio e de seus metabólitos, inclusive a laudanosina. Não existem dados disponíveis sobre os efeitos da hemodiálise e da hemoperfusão nos níveis plasmáticos do atracúrio e de seus metabólitos.

Os pacientes com disfunção hepática e/ou renal (ver a seção Advertências e Precauções) internados em UTI apresentam níveis mais elevados de metabólitos. Esses metabólitos não contribuem com o bloqueio neuromuscular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tracrium[®] é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao atracúrio, cisatracúrio ou ácido benzenossulfônico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares, **Tracrium**[®] paralisa os músculos respiratórios e outros músculos esqueléticos, mas não tem efeito sobre a consciência. Deve ser administrado somente com anestesia geral adequada e apenas sob a supervisão de um anestesista experiente com acesso a intubação endotraqueal e ventilação artificial.

A administração de **Tracrium**[®] apresenta potencial de liberação de histamina nos pacientes suscetíveis. Deve-se ter cuidado ao administrar o medicamento em pacientes com histórico sugestivo de aumento de sensibilidade aos efeitos da histamina.

Deve-se também ter cautela ao administrar **Tracrium**[®] em pacientes que demonstram hipersensibilidade a outros agentes bloqueadores neuromusculares, já que houve relatos de altas taxas de sensibilidade cruzada (superior a 50%) entre esses agentes (ver a seção Contraindicações).

Tracrium[®] não possui propriedades vagais (nem bloqueadora ganglionar) significativas nas doses recomendadas. Consequentemente, não afeta de forma significativa a frequência cardíaca e não neutraliza a bradicardia produzida por muitos agentes anestésicos ou por estimulação vagal durante cirurgias na faixa de dose recomendada.

Os pacientes com miastenia gravis, outras formas de doenças neuromusculares e desequilíbrio eletrolítico grave podem apresentar aumento da sensibilidade ao atracúrio. Esse efeito é comum a todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

Tracrium[®] deve ser administrado por período superior a 60 segundos em pacientes que apresentam potencial para a redução da pressão arterial sistêmica, como por exemplo, os hipovolêmicos.

Tracrium[®] é inativado por pH alto, portanto, não deve ser misturado na mesma seringa com tiopental sódico nem com qualquer outro agente alcalino.

Quando uma pequena veia é selecionada como sítio de injeção, deve-se aplicar solução fisiológica após a administração de **Tracrium**[®].

Quando forem administradas outras drogas anestésicas na mesma cânula, é importante aplicar, após cada uma delas, um volume adequado de soro fisiológico.

Tracrium® é hipotônico e não deve ser administrado na linha de infusão de uma transfusão de sangue.

Estudos sobre hipertermia maligna feitos com animais suscetíveis (porcos) e estudos clínicos realizados com pacientes suscetíveis à hipertermia maligna indicam que **Tracrium®** não desencadeia essa síndrome.

Como acontece com outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, os pacientes que sofreram queimaduras podem desenvolver resistência aos efeitos de **Tracrium®**.

Portanto, talvez necessitem de doses maiores conforme a condição e a extensão das queimaduras.

Pacientes internados em UTI: quando **Tracrium®** foi administrado em altas doses em animais de laboratório, a laudanosina, um metabólito do atracúrio, foi associada à hipotensão transitória e, em algumas espécies, à efeitos excitatórios cerebrais. Embora tenham sido observadas convulsões em pacientes internados em UTI que receberam atracúrio, não se estabeleceu uma relação causal com o uso da laudanosina (ver a seção Reações Adversas).

Mutagenicidade

Tracrium® foi avaliado em três testes de mutagenicidade de curto prazo e não se mostrou mutagênico nos ensaios *in vitro* com salmonela (teste de Ames) em concentrações de até 1.000 mcg/placa nem em teste *in vivo* com medula óssea de ratos em doses inferiores às que resultaram em bloqueio neuromuscular.

Em um segundo ensaio *in vitro*, em linfomas de rato, não se observou mutagenicidade em doses de até 60 mcg/mL, que mataram até 50% das células tratadas. Entretanto **Tracrium®** foi moderadamente mutagênico em concentrações de 80 mcg/mL na ausência de agentes metabolizadores e pouco mutagênico em concentrações muito elevadas (1.200 mcg/mL) com a adição de enzimas metabolizadoras. Em ambas as concentrações, mais de 80% das células foram mortas.

Tendo em vista a natureza da exposição humana a **Tracrium®**, o risco mutagênico para pacientes submetidos a relaxamento cirúrgico com atracúrio deve ser considerado insignificante.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos sobre carcinogenicidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Essa precaução não é relevante no caso de uso de **Tracrium®**.

Tracrium® é sempre usado em combinação com um anestésico geral, e consequentemente as precauções usuais relativas à realização de tarefas após anestesia geral são aplicáveis.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a influência de **Tracrium®** na fertilidade humana.

Gravidez

Estudos com animais indicam que **Tracrium®** não tem efeitos significativos no desenvolvimento fetal.

Assim como outros agentes bloqueadores neuromusculares, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se o possível benefício para a mãe for superior ao risco potencial para o feto.

Tracrium® é adequado para a manutenção do relaxamento muscular durante cesarianas por não atravessar a placenta em quantidades clinicamente significativas nas doses recomendadas.

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de **Tracrium®** no leite materno.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É possível aumentar o bloqueio neuromuscular produzido por **Tracrium®** com o uso concomitante de anestésicos inalatórios, como halotano, isoflurano e enflurano.

Assim como ocorre com todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, a magnitude e/ou a duração de **Tracrium®** podem ser aumentadas como resultado da interação com:

- antibióticos, inclusive aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicinas, tetraciclina, lincomicina e clindamicina;
- drogas antiarrítmicas: propranolol, bloqueadores de canais de cálcio, lidocaína, procainamida e quinidina;
- diuréticos: furosema e, possivelmente, manitol, diuréticos tiazídicos e acetazolamida;

- outras drogas: sulfato de magnésio, quetamina, sais de lítio e agentes bloqueadores ganglionares, como trimetafano e hexametônio.

Certas drogas podem, raramente, agravar ou desencadear miastenia gravis latente ou induzir à síndrome miastênica; o aumento da sensibilidade a **Tracrium**[®] seria a consequência do desenvolvimento dessas condições. Tais drogas incluem vários antibióticos, β -bloqueadores (propranolol e oxprenolol), agentes antiarrítmicos (procainamida e quinidina), antirreumáticos (cloroquina e penicilamina D), trimetafano, clorpromazina, esteroides, fenitoína e lítio.

O início do bloqueio neuromuscular não despolarizante pode ser prolongado e sua duração reduzida nos pacientes submetidos à terapia anticonvulsivante crônica.

A administração de combinações de agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e de **Tracrium**[®] pode produzir um grau de bloqueio neuromuscular maior que o esperado quando se administra uma dose total equipotente do atracúrio. Qualquer efeito sinérgico pode variar entre diferentes combinações de drogas.

Não se devem administrar relaxantes musculares despolarizantes, como cloreto de suxametônio, com a finalidade de prolongar o efeito bloqueador neuromuscular de agentes não despolarizantes, como o atracúrio, uma vez que isso pode resultar em bloqueio prolongado e complexo de difícil reversão com agentes anticolinesterásicos.

Tratamentos com agentes anticolinesterásicos comumente usados no manejo do mal de Alzheimer (como donepezila) podem reduzir a duração e diminuir a taxa do bloqueio neuromuscular obtido com atracúrio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original, em temperatura entre 2°C e 8°C, protegido da luz. Não o congele. O conteúdo do medicamento não utilizado deve ser descartado após a abertura da ampola.

Tracrium[®] tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

Após a diluição, a estabilidade da solução final varia, em razão da solução de infusão utilizada, conforme a tabela abaixo. Quando a concentração final de besilato de atracúrio for igual ou superior a 0,5 mg/mL, a solução se manterá estável durante o prazo abaixo relacionado em temperatura não superior a 30°C e sob luz ambiente.

Tipo de solução de infusão	Período de estabilidade
----------------------------	-------------------------

Solução de cloreto de sódio 0,9% p/v BP (Farmacopeia Britânica)	24 horas
Solução de glicose 5% p/v BP	8 horas
Solução de Ringer USP (Farmacopeia Americana)	8 horas
Solução de cloreto de sódio 0,18% p/v + glicose 4% p/v BP	8 horas
Solução de lactato de sódio composto (Solução de Hartmann) BP	4 horas

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Tracrium® é uma solução clara, ligeiramente amarelada, praticamente livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em adultos (*bolus*)

Tracrium® é administrado por injeção intravenosa. A faixa de dosagem para adultos é de 0,3 a 0,6 mg/kg (conforme o tempo de duração do bloqueio completo) e promove relaxamento adequado pelo período de 15 a 35 minutos.

Pode-se efetuar a intubação endotraqueal em 90 segundos após a injeção intravenosa de 0,5 a 0,6 mg/kg.

O bloqueio completo pode ser prolongado com doses suplementares de 0,1 a 0,2 mg/kg conforme a necessidade. Eventuais doses suplementares sucessivas não resultam em aumento acumulativo do efeito bloqueador neuromuscular.

A recuperação espontânea, após o final do bloqueio completo, ocorre em cerca de 35 minutos conforme mensuração feita pela restauração da resposta tetânica a 95% da função neuromuscular normal.

O bloqueio neuromuscular completo produzido por **Tracrium®** pode ser rapidamente revertido com administração de doses padrão de agentes anticolinesterásicos, como neostigmina e edrofônio, acompanhados ou precedidos de atropina, sem evidência de recurarização.

Uso em adultos (infusão)

Após uma dose inicial em *bolus* de 0,3 a 0,6 mg/kg, pode-se usar **Tracrium**[®] para manter o bloqueio neuromuscular durante longos procedimentos cirúrgicos pela administração contínua, a taxas de 0,3 a 0,6 mg/kg/hora, por infusão.

Tracrium[®] pode ser administrado durante cirurgia cardiopulmonar nas taxas de infusão recomendadas. A indução de hipotermia para atingir a temperatura corporal de 25°C a 26°C reduz a taxa de inativação do atracúrio. Por isso, deve-se manter o bloqueio neuromuscular completo com aproximadamente a metade da taxa de infusão original nessas condições de temperatura.

A compatibilidade de **Tracrium**[®] com as soluções de infusão e o período de estabilidade da solução resultante estão discriminados na seção Cuidados de Armazenamento do Medicamento.

Uso em crianças

A dose para crianças maiores de 1 mês de idade é a mesma para adultos (de acordo com o peso corporal).

Uso em idosos

A dose para pacientes idosos é a mesma para adultos. Recomenda-se, entretanto, que a dose inicial seja a menor da faixa posológica, administrando-se o medicamento lentamente.

Uso em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática

Tracrium[®] deve ser usado na dosagem padrão em todos os níveis de função renal ou hepática, inclusive no estágio final de falência.

Uso em pacientes com doenças cardiovasculares

Para os pacientes portadores de doença cardiovascular clinicamente significativa, a dose inicial de **Tracrium**[®] deve ser administrada durante um período superior a 60 segundos.

Uso em pacientes internados em UTI

Após uma dose inicial opcional de **Tracrium**[®] em *bolus* na faixa de 0,3 a 0,6 mg/kg, **Tracrium**[®] pode ser usado para manutenção do bloqueio neuromuscular em infusão contínua entre 11 e 13 mcg/kg/min (0,65 - 0,78 mg/kg/h). Entretanto, há uma grande variabilidade entre os pacientes nas doses necessárias. As doses necessárias podem se alterar com o tempo. Taxas de infusão baixas como 4,5 mcg/kg/min (0,27 mg/kg/h) ou altas como 29,5 mcg/kg/min (1,77 mg/kg/h) são requeridas para alguns pacientes.

A taxa de recuperação espontânea para bloqueio neuromuscular após infusão de **Tracrium**[®] em pacientes internados em UTI é independente da duração da administração. Pode-se esperar que

ocorra recuperação espontânea a uma razão maior que 0,75 em estimulação em salva de 4 estímulos (razão da amplitude do 4º em relação ao 1º abalo numa salva de quatro estímulos) em aproximadamente 60 minutos. Uma faixa de 32-108 minutos tem sido observada nos estudos clínicos.

Monitoramento

Assim como ocorre com todos os agentes bloqueadores neuromusculares, recomenda-se a monitoração da função neuromuscular durante o uso de **Tracrium®** para individualizar as dosagens requeridas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com o Sistema Órgão e a frequência das reações, as quais são definidas como: muito comuns ($>1/10 : >10\%$), comuns ($>1/100 \text{ e } \leq 1/10 : >1\% \text{ e } \leq 10\%$), incomuns ($>1/1.000 \text{ e } \leq 1/100 : >0,1\% \text{ e } \leq 1\%$), raras ($>1/10.000 \text{ e } \leq 1/1.000 : >0,01\% \text{ e } \leq 0,1\%$) e muito raras ($\leq 1/10.000 : \leq 0,01\%$). As reações muito comuns, comuns e incomuns foram determinadas com base em dados de estudos clínicos. As reações raras e muito raras foram, de modo geral, determinadas com base em dados espontâneos de pós-comercialização. A classificação de frequência desconhecida foi aplicada às reações cuja incidência não pôde ser estimada com base nos dados disponíveis.

Dados de estudos clínicos

Os eventos atribuídos à liberação de histamina são indicados por um asterisco (*).

Distúrbios vasculares

Reações comuns ($>1/100 \text{ e } \leq 1/10 : >1\% \text{ e } \leq 10\%$): hipotensão (branda, transitória)*, vermelhidão da pele*

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Reação incomum ($>1/1.000 \text{ e } \leq 1/100 : >0,1\% \text{ e } \leq 1\%$): broncoespasmo*

Dados pós-comercialização

Distúrbios do sistema imune

Reações muito raras ($\leq 1/10.000 : \leq 0,01\%$): reações anafiláticas e anafilactoides (houve relatos muito raros de reações anafilactoides ou anafiláticas severas em pacientes que receberam **Tracrium®** em combinação com um ou mais agentes anestésicos).

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Reação rara ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$: $>0,01\%$ e $\leq 0,1\%$): urticária

Distúrbios do sistema nervoso

Frequência desconhecida: Convulsões

Há relatos de convulsões em pacientes internados em UTI aos quais se administrou atracúrio associado a vários outros agentes. Esses pacientes geralmente apresentavam uma ou mais condições clínicas que predisõem a convulsões, como traumatismo craniano, edema cerebral, encefalite viral, encefalopatia hipóxica e uremia. Não se estabeleceu relação causal com a laudanosina, e estudos clínicos demonstram não haver correlação entre a concentração plasmática da laudanosina e a ocorrência de convulsões.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético

Frequência desconhecida: Miopatia, e fraqueza muscular

Houve relatos de alguns casos de fraqueza muscular e/ou miopatia após o uso prolongado de relaxantes musculares em pacientes internados em UTI em estado grave; a maioria desses pacientes recebia corticosteroides concomitantemente. Tais eventos são observados com pouca frequência em associação com **Tracrium®**, e não se pôde estabelecer relação causal.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE**Sintomas e sinais**

Paralisia muscular prolongada e suas consequências são os principais sinais de superdosagem.

Conduta

É essencial manter a ventilação assistida das vias aéreas com pressão positiva até readequar a respiração espontânea.

A sedação completa será necessária, já que não há prejuízo da consciência.

Deve-se acelerar a recuperação com a administração de agentes anticolinesterásicos acompanhados de atropina ou glicopirrolato quando houver evidência de recuperação espontânea.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS.: 1.3764.0168

Farm. Resp.: Dr. Ewerton Luiz Favoretti

CRF-ES nº 3042

Fabricado por: Aspen SA Sterile Operations (Pty) Ltd.

8b Gibaud Road, Korsten, Gqeberha, 6020, República da África do Sul.

Registrado e Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Avenida Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra/ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/08/2022.



Tracrium_BU_PS_002_[Aspen SA Sterile Operations]

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/08/2022	Gerado após o protocolo	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/08/2022	4494318/22-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	NA	III – Dizeres Legais	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML
15/09/2021	3649643/21-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2021	3314385/21-4	11041 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	13/09/2021	III – Dizeres Legais (novo fabricante)	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML
26/04/2021	592161/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS (adequação RDC 406/2020)	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML

31/07/2019	1914128199	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML
							VPS I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE		

13/04/2018	0286809/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML
10/01/2018	0023285/18-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2017	1328899/17-7	11200 – MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	25/09/2017	III – DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML

TRACRIUM
(besilato de atracúrio)

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
10mg/mL

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tracrium®

besilato de atracúrio

APRESENTAÇÕES

Solução injetável para uso intravenoso, contendo 10 mg/mL de besilato de atracúrio.

Apresentado em embalagens contendo 5 ampolas de 2,5 mL.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Cada dose de 1 mL contém:

atracúrio 7,47 mg (equivalente a 10mg de besilato de atracúrio)
solução de ácido benzenossulfônico ... q.s.p. pH 3,0 a 3,8
água para injeção BP ... q.s.p. 1 mL

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tracrium® é indicado como adjuvante da anestesia geral para facilitar a intubação endotraqueal e propiciar o relaxamento da musculatura esquelética ou a ventilação controlada durante cirurgia. É indicado também para facilitar a ventilação mecânica em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tracrium® promoveu boas condições de intubação orotraqueal em 90% dos pacientes¹. Em crianças, atingiu bloqueio neuromuscular adequado em 100% dos casos, com reversão considerada boa em 98%. **Tracrium®** proporcionou nível de bloqueio neuromuscular adequado, facilitando a ventilação mecânica em 100% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva³.

1. BLUESTEIN, LS. *et al.* Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth.* 43(9): 925-931, 1996.

2. KHUENL-BRADY, KS. *et al.* Maintenance of surgical muscle relaxation by repeat doses of vecuronium and atracurium at three different dose levels. *Eur J Anaesthesiol.* 8(1): 1-6,1991.

3. NEWMAN, PJ. *et al.* A comparison of cisatracurium (51W89) and atracurium by infusion in critically ill patients. 25(7): 1139-1142, 1997.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: relaxante muscular atuando perifericamente. Outros compostos de amônio quaternário.

Mecanismo de ação

O besilato de atracúrio é um relaxante musculoesquelético altamente seletivo, competitivo e bloqueador neuromuscular não despolarizante.

Efeitos farmacodinâmicos

O besilato de atracúrio não tem efeito direto na pressão intraocular e, portanto, pode ser usado em cirurgia oftalmológica.

Propriedades farmacocinéticas

Metabolismo

O besilato de atracúrio é inativado pela eliminação de Hoffmann, um processo não enzimático que ocorre em pH e temperatura fisiológicos através da hidrólise de éster, catalisada por esterases não específicas.

Testes realizados com plasma de pacientes que apresentam níveis baixos de pseudocolinesterase demonstram que a inativação de **Tracrium**[®] permanece inalterada.

Variações do pH sanguíneo e da temperatura corporal do paciente, dentro da faixa fisiológica, não afetam a duração da ação de **Tracrium**[®].

Eliminação

A reversão do bloqueio neuromuscular não depende do metabolismo e da excreção hepática ou renal. A duração do bloqueio neuromuscular não é afetada por disfunções hepáticas, renais ou circulatórias.

A meia-vida de eliminação do atracúrio é de aproximadamente 20 minutos e seu volume de distribuição atinge 0,16 L/kg. A ligação do atracúrio às proteínas plasmáticas é de 82%.

A hemofiltração e a hemodiafiltração exercem efeito mínimo nos níveis plasmáticos do atracúrio e de seus metabólitos, inclusive a laudanosina. Não existem dados disponíveis sobre os efeitos da hemodiálise e da hemoperfusão nos níveis plasmáticos do atracúrio e de seus metabólitos.

Os pacientes com disfunção hepática e/ou renal (ver a seção Advertências e Precauções) internados em UTI apresentam níveis mais elevados de metabólitos. Esses metabólitos não contribuem com o bloqueio neuromuscular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tracrium® é contraindicado para pacientes com conhecida hipersensibilidade ao atracúrio, cisatracúrio ou ácido benzenossulfônico.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares, **Tracrium®** paralisa os músculos respiratórios e outros músculos esqueléticos, mas não tem efeito sobre a consciência. Deve ser administrado somente com anestesia geral adequada e apenas sob a supervisão de um anestesista experiente com acesso a intubação endotraqueal e ventilação artificial.

A administração de **Tracrium®** apresenta potencial de liberação de histamina nos pacientes suscetíveis. Deve-se ter cuidado ao administrar o medicamento em pacientes com histórico sugestivo de aumento de sensibilidade aos efeitos da histamina.

Deve-se também ter cautela ao administrar **Tracrium®** em pacientes que demonstram hipersensibilidade a outros agentes bloqueadores neuromusculares, já que houve relatos de altas taxas de sensibilidade cruzada (superior a 50%) entre esses agentes (ver a seção Contraindicações).

Tracrium® não possui propriedades vagais (nem bloqueadora ganglionar) significativas nas doses recomendadas. Consequentemente, não afeta de forma significativa a frequência cardíaca e não neutraliza a bradicardia produzida por muitos agentes anestésicos ou por estimulação vagal durante cirurgias na faixa de dose recomendada.

Os pacientes com miastenia gravis, outras formas de doenças neuromusculares e desequilíbrio eletrolítico grave podem apresentar aumento da sensibilidade ao atracúrio. Esse efeito é comum a todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

Tracrium® deve ser administrado por período superior a 60 segundos em pacientes que apresentam potencial para a redução da pressão arterial sistêmica, como por exemplo, os hipovolêmicos.

Tracrium® é inativado por pH alto, portanto, não deve ser misturado na mesma seringa com tiopental sódico nem com qualquer outro agente alcalino.

Quando uma pequena veia é selecionada como sítio de injeção, deve-se aplicar solução fisiológica após a administração de **Tracrium®**.

Quando forem administradas outras drogas anestésicas na mesma cânula, é importante aplicar, após cada uma delas, um volume adequado de soro fisiológico.

Tracrium® é hipotônico e não deve ser administrado na linha de infusão de uma transfusão de sangue.

Estudos sobre hipertermia maligna feitos com animais suscetíveis (porcos) e estudos clínicos realizados com pacientes suscetíveis à hipertermia maligna indicam que **Tracrium®** não desencadeia essa síndrome.

Como acontece com outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, os pacientes que sofreram queimaduras podem desenvolver resistência aos efeitos de **Tracrium®**. Portanto, talvez necessitem de doses maiores conforme a condição e a extensão das queimaduras.

Pacientes internados em UTI: quando **Tracrium®** foi administrado em altas doses em animais de laboratório, a laudanosina, um metabólito do atracúrio, foi associada à hipotensão transitória e, em algumas espécies, à efeitos excitatórios cerebrais. Embora tenham sido observadas convulsões em pacientes internados em UTI que receberam atracúrio, não se estabeleceu uma relação causal com o uso da laudanosina (ver a seção Reações Adversas).

Mutagenicidade

Tracrium® foi avaliado em três testes de mutagenicidade de curto prazo e não se mostrou mutagênico nos ensaios *in vitro* com salmonela (teste de Ames) em concentrações de até 1.000 mcg/placa nem em teste *in vivo* com medula óssea de ratos em doses inferiores às que resultaram em bloqueio neuromuscular.

Em um segundo ensaio *in vitro*, em linfomas de rato, não se observou mutagenicidade em doses de até 60 mcg/mL, que mataram até 50% das células tratadas. Entretanto **Tracrium®** foi moderadamente mutagênico em concentrações de 80 mcg/mL na ausência de agentes metabolizadores e pouco mutagênico em concentrações muito elevadas (1.200 mcg/mL) com a adição de enzimas metabolizadoras. Em ambas as concentrações, mais de 80% das células foram mortas.

Tendo em vista a natureza da exposição humana a **Tracrium®**, o risco mutagênico para pacientes submetidos a relaxamento cirúrgico com atracúrio deve ser considerado insignificante.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos sobre carcinogenicidade.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas

Essa precaução não é relevante no caso de uso de **Tracrium®**.

Tracrium® é sempre usado em combinação com um anestésico geral, e consequentemente as precauções usuais relativas à realização de tarefas após anestesia geral são aplicáveis.

Gravidez e lactação

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a influência de **Tracrium®** na fertilidade humana.

Gravidez

Estudos com animais indicam que **Tracrium®** não tem efeitos significativos no desenvolvimento fetal.

Assim como outros agentes bloqueadores neuromusculares, este medicamento deve ser usado durante a gravidez somente se o possível benefício para a mãe for superior ao risco potencial para o feto.

Tracrium® é adequado para a manutenção do relaxamento muscular durante cesarianas por não atravessar a placenta em quantidades clinicamente significativas nas doses recomendadas.

Lactação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de **Tracrium®** no leite materno.

Categoria B de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É possível aumentar o bloqueio neuromuscular produzido por **Tracrium®** com o uso concomitante de anestésicos inalatórios, como halotano, isoflurano e enflurano.

Assim como ocorre com todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, a magnitude e/ou a duração de **Tracrium®** podem ser aumentadas como resultado da interação com:

- antibióticos, inclusive aminoglicosídeos, polimixinas, espectinomicinas, tetraciclina, lincomicina e clindamicina;
- drogas antiarrítmicas: propranolol, bloqueadores de canais de cálcio, lidocaína, procainamida e quinidina;
- diuréticos: furosemida e, possivelmente, manitol, diuréticos tiazídicos e acetazolamida;

- outras drogas: sulfato de magnésio, quetamina, sais de lítio e agentes bloqueadores ganglionares, como trimetafano e hexametônio.

Certas drogas podem, raramente, agravar ou desencadear miastenia gravis latente ou induzir à síndrome miastênica; o aumento da sensibilidade a **Tracrium**[®] seria a consequência do desenvolvimento dessas condições. Tais drogas incluem vários antibióticos, β -bloqueadores (propranolol e oxprenolol), agentes antiarrítmicos (procainamida e quinidina), antirreumáticos (cloroquina e penicilamina D), trimetafano, clorpromazina, esteroides, fenitoína e lítio.

O início do bloqueio neuromuscular não despolarizante pode ser prolongado e sua duração reduzida nos pacientes submetidos à terapia anticonvulsivante crônica.

A administração de combinações de agentes bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e de **Tracrium**[®] pode produzir um grau de bloqueio neuromuscular maior que o esperado quando se administra uma dose total equipotente do atracúrio. Qualquer efeito sinérgico pode variar entre diferentes combinações de drogas.

Não se devem administrar relaxantes musculares despolarizantes, como cloreto de suxametônio, com a finalidade de prolongar o efeito bloqueador neuromuscular de agentes não despolarizantes, como o atracúrio, uma vez que isso pode resultar em bloqueio prolongado e complexo de difícil reversão com agentes anticolinesterásicos.

Tratamentos com agentes anticolinesterásicos comumente usados no manejo do mal de Alzheimer (como donepezila) podem reduzir a duração e diminuir a taxa do bloqueio neuromuscular obtido com atracúrio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o medicamento na embalagem original, em temperatura entre 2°C e 8°C, protegido da luz. Não o congele. O conteúdo do medicamento não utilizado deve ser descartado após a abertura da ampola.

Tracrium[®] tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem do produto.

Após a diluição, a estabilidade da solução final varia, em razão da solução de infusão utilizada, conforme a tabela abaixo. Quando a concentração final de besilato de atracúrio for igual ou superior a 0,5 mg/mL, a solução se manterá estável durante o prazo abaixo relacionado em temperatura não superior a 30°C e sob luz ambiente.

Tipo de solução de infusão	Período de estabilidade
----------------------------	-------------------------

Solução de cloreto de sódio 0,9% p/v BP (Farmacopeia Britânica)	24 horas
Solução de glicose 5% p/v BP	8 horas
Solução de Ringer USP (Farmacopeia Americana)	8 horas
Solução de cloreto de sódio 0,18% p/v + glicose 4% p/v BP	8 horas
Solução de lactato de sódio composto (Solução de Hartmann) BP	4 horas

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico/características organolépticas

Tracrium® é uma solução clara, ligeiramente amarelada, praticamente livre de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em adultos (*bolus*)

Tracrium® é administrado por injeção intravenosa. A faixa de dosagem para adultos é de 0,3 a 0,6 mg/kg (conforme o tempo de duração do bloqueio completo) e promove relaxamento adequado pelo período de 15 a 35 minutos.

Pode-se efetuar a intubação endotraqueal em 90 segundos após a injeção intravenosa de 0,5 a 0,6 mg/kg.

O bloqueio completo pode ser prolongado com doses suplementares de 0,1 a 0,2 mg/kg conforme a necessidade. Eventuais doses suplementares sucessivas não resultam em aumento acumulativo do efeito bloqueador neuromuscular.

A recuperação espontânea, após o final do bloqueio completo, ocorre em cerca de 35 minutos conforme mensuração feita pela restauração da resposta tetânica a 95% da função neuromuscular normal.

O bloqueio neuromuscular completo produzido por **Tracrium®** pode ser rapidamente revertido com administração de doses padrão de agentes anticolinesterásicos, como neostigmina e edrofônio, acompanhados ou precedidos de atropina, sem evidência de recurarização.

Uso em adultos (infusão)

Após uma dose inicial em *bolus* de 0,3 a 0,6 mg/kg, pode-se usar **Tracrium**[®] para manter o bloqueio neuromuscular durante longos procedimentos cirúrgicos pela administração contínua, a taxas de 0,3 a 0,6 mg/kg/hora, por infusão.

Tracrium[®] pode ser administrado durante cirurgia cardiopulmonar nas taxas de infusão recomendadas. A indução de hipotermia para atingir a temperatura corporal de 25°C a 26°C reduz a taxa de inativação do atracúrio. Por isso, deve-se manter o bloqueio neuromuscular completo com aproximadamente a metade da taxa de infusão original nessas condições de temperatura.

A compatibilidade de **Tracrium**[®] com as soluções de infusão e o período de estabilidade da solução resultante estão discriminados na seção Cuidados de Armazenamento do Medicamento.

Uso em crianças

A dose para crianças maiores de 1 mês de idade é a mesma para adultos (de acordo com o peso corporal).

Uso em idosos

A dose para pacientes idosos é a mesma para adultos. Recomenda-se, entretanto, que a dose inicial seja a menor da faixa posológica, administrando-se o medicamento lentamente.

Uso em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática

Tracrium[®] deve ser usado na dosagem padrão em todos os níveis de função renal ou hepática, inclusive no estágio final de falência.

Uso em pacientes com doenças cardiovasculares

Para os pacientes portadores de doença cardiovascular clinicamente significativa, a dose inicial de **Tracrium**[®] deve ser administrada durante um período superior a 60 segundos.

Uso em pacientes internados em UTI

Após uma dose inicial opcional de **Tracrium**[®] em *bolus* na faixa de 0,3 a 0,6 mg/kg, **Tracrium**[®] pode ser usado para manutenção do bloqueio neuromuscular em infusão contínua entre 11 e 13 mcg/kg/min (0,65 - 0,78 mg/kg/h). Entretanto, há uma grande variabilidade entre os pacientes nas doses necessárias. As doses necessárias podem se alterar com o tempo. Taxas de infusão baixas como 4,5 mcg/kg/min (0,27 mg/kg/h) ou altas como 29,5 mcg/kg/min (1,77 mg/kg/h) são requeridas para alguns pacientes.

A taxa de recuperação espontânea para bloqueio neuromuscular após infusão de **Tracrium**[®] em pacientes internados em UTI é independente da duração da administração. Pode-se esperar que

ocorra recuperação espontânea a uma razão maior que 0,75 em estimulação em salva de 4 estímulos (razão da amplitude do 4º em relação ao 1º abalo numa salva de quatro estímulos) em aproximadamente 60 minutos. Uma faixa de 32-108 minutos tem sido observada nos estudos clínicos.

Monitoramento

Assim como ocorre com todos os agentes bloqueadores neuromusculares, recomenda-se a monitoração da função neuromuscular durante o uso de **Tracrium®** para individualizar as dosagens requeridas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão listadas abaixo de acordo com o Sistema Órgão e a frequência das reações, as quais são definidas como: muito comuns ($>1/10 : >10\%$), comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10 : >1\%$ e $\leq 10\%$), incomuns ($>1/1.000$ e $\leq 1/100 : >0,1\%$ e $\leq 1\%$), raras ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000 : >0,01\%$ e $\leq 0,1\%$) e muito raras ($\leq 1/10.000 : \leq 0,01\%$). As reações muito comuns, comuns e incomuns foram determinadas com base em dados de estudos clínicos. As reações raras e muito raras foram, de modo geral, determinadas com base em dados espontâneos de pós-comercialização. A classificação de frequência desconhecida foi aplicada às reações cuja incidência não pôde ser estimada com base nos dados disponíveis.

Dados de estudos clínicos

Os eventos atribuídos à liberação de histamina são indicados por um asterisco (*).

Distúrbios vasculares

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10 : >1\%$ e $\leq 10\%$): hipotensão (branda, transitória)*, vermelhidão da pele*

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Reação incomum ($>1/1.000$ e $\leq 1/100 : >0,1\%$ e $\leq 1\%$): broncoespasmo*

Dados pós-comercialização

Distúrbios do sistema imune

Reações muito raras ($\leq 1/10.000 : \leq 0,01\%$): reações anafiláticas e anafilactoides (houve relatos muito raros de reações anafilactoides ou anafiláticas severas em pacientes que receberam **Tracrium®** em combinação com um ou mais agentes anestésicos).

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Reação rara ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$: $>0,01\%$ e $\leq 0,1\%$): urticária

Distúrbios do sistema nervoso

Frequência desconhecida: Convulsões

Há relatos de convulsões em pacientes internados em UTI aos quais se administrou atracúrio associado a vários outros agentes. Esses pacientes geralmente apresentavam uma ou mais condições clínicas que predisõem a convulsões, como traumatismo craniano, edema cerebral, encefalite viral, encefalopatia hipóxica e uremia. Não se estabeleceu relação causal com a laudanosina, e estudos clínicos demonstram não haver correlação entre a concentração plasmática da laudanosina e a ocorrência de convulsões.

Distúrbios do tecido conjuntivo e musculoesquelético

Frequência desconhecida: Miopatia, e fraqueza muscular

Houve relatos de alguns casos de fraqueza muscular e/ou miopatia após o uso prolongado de relaxantes musculares em pacientes internados em UTI em estado grave; a maioria desses pacientes recebia corticosteroides concomitantemente. Tais eventos são observados com pouca frequência em associação com **Tracrium®**, e não se pôde estabelecer relação causal.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE**Sintomas e sinais**

Paralisia muscular prolongada e suas consequências são os principais sinais de superdosagem.

Conduta

É essencial manter a ventilação assistida das vias aéreas com pressão positiva até readequar a respiração espontânea.

A sedação completa será necessária, já que não há prejuízo da consciência.

Deve-se acelerar a recuperação com a administração de agentes anticolinesterásicos acompanhados de atropina ou glicopirrolato quando houver evidência de recuperação espontânea.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS.: 1.3764.0168

Farm. Resp.: Viviane L. Santiago Ferreira

CRF-ES nº 5139

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana n.º 90 (loc. San Pólo), 43056 Torrile (PR) – Parma – Itália

Registrado e Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Avenida Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra/ES

CNPJ: 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/04/2021.



Tracrium_BU_PS_004

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/09/2021	Gerado após o protocolo	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2021	3314385/21-4	11041 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	13/09/2021	III – Dizeres Legais (novo fabricante)	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML
26/04/2021	592161/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. REAÇÕES ADVERSAS (adequação RDC 406/2020)	VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML
31/07/2019	1914128199	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? VPS I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
13/04/2018	0286809/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML
10/01/2018	0023285/18-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2017	1328899/17-7	11200 – MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	25/09/2017	III – DIZERES LEGAIS	VP/ VPS	10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 5 ML 10 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 2,5 ML