

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1.NOME DO MEDICAMENTO

Brometo de Vecurónio Bradex 10 mg Pó para solução injetável

2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Brometo de Vecurónio 10 mg

1 frasco contém 10 mg de brometo de vecurónio, que após reconstituição conforme recomendada em 5 ml de água para preparações injetáveis corresponde a 2 mg de brometo de vecurónio por ml.

Para excipientes, ver secção 6.1.

3.FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Brometo de Vecurónio Bradex é indicado como adjuvante da anestesia geral para facilitar a intubação traqueal e propiciar o relaxamento da musculatura esquelética durante a cirurgia em adultos, recém-nascidos, lactentes, crianças e adolescentes.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tal como acontece com outros agentes bloqueadores neuromusculares, Brometo de Vecurónio Bradex apenas deve ser administrado por, ou sob a supervisão de, médicos experientes que estejam familiarizados com a ação e utilização destes fármacos.

Tal como acontece com todos os outros agentes bloqueadores neuromusculares, a dosagem de Brometo de Vecurónio Bradex deve ser individualizada em cada doente. O método de anestesia utilizado, a duração prevista da cirurgia, a possível interação com outros fármacos que sejam administrados antes ou durante a anestesia e o estado do doente devem ser tidos em conta na determinação da dose.

Recomenda-se o uso de uma técnica de monitorização neuromuscular apropriada para avaliar o bloqueio e a recuperação neuromuscular.

Os anestésicos por inalação potenciam os efeitos de bloqueio neuromuscular de Brometo de Vecurónio Bradex. No entanto, esta potenciação torna-se clinicamente relevante durante a anestesia, quando os agentes voláteis atingirem as concentrações teciduais necessárias para esta interação. Por conseguinte, devem ser efetuados ajustamentos com Brometo de Vecurónio Bradex ao administrar doses de manutenção mais pequenas em intervalos menos frequentes ou utilizar velocidades de perfusão mais baixas de Brometo de Vecurónio Bradex durante os procedimentos de longa duração (com uma duração superior a 1 hora) sob anestesia por inalação (ver secção 4.5).

Em doentes adultos, as seguintes recomendações de dosagem podem servir de orientação geral para a intubação traqueal o relaxamento muscular para procedimentos cirúrgicos de curta a longa duração.

Intubação traqueal:

A dose de intubação padrão durante a anestesia de rotina é de 80 a 100 microgramas de brometo de vecurónio por kg de peso corporal, após a qual as condições de intubação adequadas são estabelecidas em 90 a 120 segundos em quase todos os doentes.

Dosagens de Brometo de Vecurónio Bradex para procedimentos cirúrgicos após intubação com suxametónio:

Posologia recomendada: 30 a 50 microgramas de brometo de vecurónio por kg de peso corporal.

Se for utilizado suxametónio para a intubação, a administração de Brometo de Vecurónio Bradex deve ser adiada até o doente recuperar clinicamente do bloqueio neuromuscular induzido pelo suxametónio.

Dosagem de manutenção:

A dose de manutenção recomendada é de 20 a 30 microgramas de brometo de vecurónio por kg de peso corporal.

Estas doses de manutenção devem ser administradas preferencialmente quando a contração muscular recuperar 25% da contração muscular de controlo.

Necessidades de dosagem para a administração de Brometo de Vecurónio Bradex por perfusão contínua:

Se Brometo de Vecurónio Bradex for administrado por perfusão contínua, recomenda-se administrar primeiramente uma dose de ataque (ver «Intubação Traqueal») e, quando o bloqueio neuromuscular começar a recuperar, iniciar a administração de Brometo de Vecurónio Bradex por perfusão.

A velocidade de perfusão deve ser ajustada para manter a resposta da contração muscular em 10% da contração muscular de controlo ou para manter 1 a 2 respostas à estimulação com a sequência de quatro estímulos.

Em adultos, a velocidade de perfusão necessária para manter o bloqueio neuromuscular neste nível varia de 0,8 a 1,4 microgramas de brometo de vecurónio/kg/min. Para os recém-nascidos e lactentes, ver em baixo. Recomenda-se a monitorização repetida do bloqueio neuromuscular, uma vez que as necessidades de velocidade de perfusão variam de doente para doente e com o método de anestesia utilizado.

Dosagem em doentes idosos

Podem ser utilizadas as mesmas doses de intubação e de manutenção que as para os adultos mais novos (80 – 100 microgramas/kg e 20 -30 microgramas/kg, respetivamente). No entanto, a duração da ação é prolongada em idosos comparativamente com indivíduos mais jovens devido às alterações nos mecanismos farmacocinéticos. O tempo de início em idosos é similar ao dos adultos mais novos.

Dosagem em doentes pediátricos:

Adolescentes (12 – 17 anos)

Apesar de existirem muito poucas informações sobre a dosagem em adolescentes, é aconselhável utilizar a mesma dose que nos adultos, com base no desenvolvimento fisiológico nesta idade.

Crianças (2 – 11 anos)

As necessidades de dosagem são superiores às de adultos e recém-nascidos (ver «Doentes pediátricos» na secção 5.1). No entanto, as mesmas doses de intubação e de manutenção que as para os adultos (80 – 100 microgramas/kg e 20-30 microgramas/kg, respetivamente) são normalmente suficientes. Dado que a duração da ação é mais curta em crianças, são necessárias doses de manutenção com maior frequência.

Recém-nascidos (0 – 27 dias) e lactentes (28 dias - 23 meses)

Devido às possíveis variações da sensibilidade da junção neuromuscular, especialmente em recém-nascidos e provavelmente em lactentes com até 4 meses de idade, recomenda-se uma dose de teste inicial de 10 – 20 microgramas de brometo de vecurónio por kg de peso corporal seguida de doses incrementais até alcançar uma depressão de 90 a 95% da resposta da contração muscular. Na cirurgia neonatal, a dose não deve exceder 100 microgramas/kg.

As necessidades de dosagem em lactentes com mais idade (5-23 meses) são as mesmas que em adultos. No entanto, dados que o tempo de início de Brometo de Vecurónio Bradex nestes doentes é consideravelmente mais curto do que em adultos e crianças,

geralmente não é necessário utilizar elevadas doses de intubação para o desenvolvimento inicial de boas condições de intubação.

Dado que a duração da ação e o tempo de recuperação com Brometo de Vecurónio Bradex são mais prolongados em recém-nascidos e lactentes do que em crianças e adultos, são necessárias doses de manutenção com menor frequência (ver «Doentes pediátricos» na secção 5.1).

Recém-nascidos prematuros

Não existem dados suficientes para confirmar as recomendações de dosagem para a utilização de brometo de vecurónio em recém-nascidos prematuros.

Perfusão contínua em doentes pediátricos

Não existem dados suficientes sobre a perfusão contínua de brometo de vecurónio em doentes pediátricos, por conseguinte, não podem ser apresentadas recomendações de dosagem.

Dosagem em doentes com excesso de peso e obesos:

Quando utilizado em doentes com excesso de peso e obesos (definidos como doentes com um peso corporal de 30% ou mais acima do peso corporal ideal), as doses devem ser reduzidas tendo em consideração um peso corporal ideal.

Doses mais elevadas

Nos casos em que houve um motivo para a seleção de doses maiores em doentes individuais, doses iniciais foram administradas que variam entre 150 microgramas e 300 microgramas de brometo de vecurónio por kg de peso corporal durante a cirurgia tanto sob anestesia por halotano como por neurolépticos sem efeitos cardiovasculares adversos notados, desde que a ventilação seja mantida corretamente. A utilização destas dosagens elevadas de Brometo de Vecurónio Bradex farmacodinamicamente reduz o tempo de início e aumenta a duração da ação.

Na cesariana (ver também a secção 4.6) e cirurgia neonatal, a dose não deve exceder 100 microgramas/kg.

Modo de administração

Brometo de Vecurónio Bradex deve ser administrado após a reconstituição com água para preparações injetáveis Brometo de Vecurónio Bradex é administrado intravenosamente em forma de injeção em bólus ou perfusão contínua (ver também a secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao vecurónio ou ao ião brometo ou a qualquer um dos excipientes de Brometo de Vecurónio Bradex.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Uma vez que Brometo de Vecurónio Bradex causa paralisia dos músculos respiratórios, é obrigatório manter o doente tratado com este fármaco sob ventilação assistida até que recupere a respiração espontânea adequada.

Tal como acontece com outros agentes bloqueadores neuromusculares, notificaram-se casos de bloqueio neuromuscular residual em relação a brometo de vecurónio. De modo a evitar complicações resultantes do bloqueio neuromuscular residual, recomenda-se extubar apenas depois de o doente recuperar suficientemente do bloqueio neuromuscular. Devem ser igualmente considerados outros fatores que possam causar o bloqueio neuromuscular residual após a extubação na fase pós-operatória (tais como, as interações farmacológicas ou o estado do doente). Se não for utilizado como parte da prática clínica padrão, deve ser considerada a utilização de um agente de reversão, especialmente nos casos em que é mais provável ocorrer o bloqueio neuromuscular residual.

Foram notificadas altas taxas de sensibilidade cruzada entre agentes bloqueadores neuromusculares. Por conseguinte, se possível, antes de administrar Brometo de Vecurónio Bradex, deve ser excluída a hipersensibilidade a outros agentes bloqueadores neuromusculares. Brometo de Vecurónio Bradex apenas deve ser utilizado, se for absolutamente essencial em doentes suscetíveis. Os doentes com uma reação de hipersensibilidade sob anestesia geral devem ser examinados subseqüentemente quanto à hipersensibilidade a outros bloqueadores neuromusculares.

Uma vez que Brometo de Vecurónio Bradex não tem efeitos cardiovasculares dentro do intervalo de dosagem clínica, este não atenua a bradicardia que pode ocorrer devido à utilização de alguns tipos de anestésicos e opiáceos ou devido a reflexos vagais durante a cirurgia. Por conseguinte, a reavaliação da utilização e/ou da dosagem de fármacos vagolíticos, tais como atropina para pré-medicação ou na indução de anestesia, pode ser útil para procedimentos cirúrgicos durante os quais as reações vagais são mais prováveis de ocorrer (por exemplo, procedimentos cirúrgicos em que são utilizados fármacos anestésicos com efeitos estimuladores vagais, cirurgia oftálmica, abdominal ou anorectal, etc.).

Geralmente, após a utilização prolongada de agentes bloqueadores neuromusculares na UCI, foram notados casos de paralisia prolongada e/ou fraqueza muscular esquelética. De modo a ajudar a impedir o possível prolongamento do bloqueio neuromuscular e/ou a sobredosagem, recomenda-se fortemente monitorizar a transmissão neuromuscular durante a utilização de agentes bloqueadores neuromusculares. Além disso, os doentes devem receber uma sedoanalgesia adequada. Além disso, os relaxantes musculares devem ser titulados para o efeito nos doentes individuais por ou sob a supervisão de médicos experientes que estejam familiarizados com as suas ações e com as técnicas adequadas de monitorização neuromuscular.

Foram notificados casos frequentes de miopatia após a administração prolongada de agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes na UCI em combinação com um tratamento com corticosteroides. Por conseguinte, para os doentes que recebam tanto agentes bloqueadores neuromusculares como corticosteroides, o período de utilização do agente bloqueador neuromuscular deve ser limitado tanto quanto possível.

As seguintes condições podem influenciar a farmacocinética e/ou farmacodinâmica de Brometo de Vecurónio Bradex:

Doença hepática e/ou das vias biliares e insuficiência renal.

Dado que o vecurónio é excretado na bÍlis e na urina, Brometo de Vecurónio Bradex deve ser utilizado com cuidado em doentes com doenças hepáticas e/ou biliares clinicamente significativas e/ou insuficiência renal. Nestes grupos de doentes foi observado o prolongamento da ação, especialmente quando elevadas doses de vecurónio (200 microgramas/kg de peso corporal) foram administradas em doentes com doença hepática.

Tempo de circulação prolongado

Os problemas de saúde associados ao tempo de circulação prolongado, tais como a doença cardiovascular, velhice, estado edematoso que resulta num aumento do volume de distribuição, podem contribuir para um aumento no tempo de início do bloqueio neuromuscular. A duração da ação também pode ser prolongada devido a uma clearance reduzida do plasma.

Doença neuromuscular

Tal como acontece com outros agentes bloqueadores neuromusculares, Brometo de Vecurónio Bradex deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com doença neuromuscular ou após poliomielite, uma vez que a resposta aos agentes bloqueadores neuromusculares pode ser alterada consideravelmente nestes casos. A magnitude e direção desta alteração podem variar amplamente. Em doentes com myasthenia gravis ou síndrome miasténica (de Eaton-Lambert), pequenas doses de Brometo de Vecurónio Bradex podem ter efeitos profundos e Brometo de Vecurónio Bradex deve ser titulado para a resposta.

Hipotermia

Em operações sob hipotermia, o efeito do bloqueio neuromuscular de Brometo de Vecurónio Bradex é aumentado e a duração é prolongada.

Obesidade

Tal como outros agentes bloqueadores neuromusculares, Brometo de Vecurónio Bradex pode apresentar uma duração prolongada e uma recuperação espontânea prolongada em

doentes obesos, quando as doses administradas são calculadas com base no peso corporal real.

Queimaduras

Os doentes com queimaduras são conhecidos por desenvolver resistência a agentes não-despolarizantes. Recomenda-se que a dose seja titulada para a resposta.

Outras doenças que podem aumentar os efeitos de Brometo de Vecurónio Bradex são:

Hipocalemia (por exemplo, após vômitos intensos, diarreia e tratamento com diuréticos), hipermagnesemia, hipocalcemia (após grandes transfusões), hipoproteinemia, desidratação, acidose, hipercapnia, caquexia. Graves perturbações eletrolíticas, a alteração no pH do sangue ou a desidratação devem, por conseguinte, ser corrigidas, se possível.

Com base em constatações pré-clínicas, brometo de vecurónio, pode causar uma redução no tempo de tromboplastina parcial e no tempo de protrombina, tal como brometo de pancurónio, d-tubocurarina ou outros agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os seguintes fármacos demonstraram influenciar a magnitude e/ou a duração da ação de agentes bloqueadores neuromusculares não-despolarizantes:

Efeito de outros fármacos sobre Brometo de Vecurónio Bradex

Aumento do efeito:

Os anestésicos voláteis halogenados potenciam os efeitos de bloqueio neuromuscular de Brometo de Vecurónio Bradex. O efeito apenas se manifesta com a dosagem de manutenção (ver também a secção 4.2). Também poderá ser inibida a reversão do bloqueio com inibidores anticolinesterásicos.

Após intubação com suxametónio (ver secção 4.2).

A utilização concomitante prolongada de corticosteroides e Brometo de Vecurónio Bradex na UCI pode resultar na duração prolongada do bloqueio neuromuscular ou em miopatia (ver também a secção 4.4 e 4.8).

Outros fármacos:

- antibióticos: aminoglicosídeos, lincosamida e antibióticos polipeptídicos, antibióticos acilaminopenicilínicos.
- diuréticos, quinidina, sais de magnésio, bloqueadores dos canais de cálcio, sais de lítio, cimetidina, lidocaína e administração aguda de fenitoína ou agentes β -bloqueadores.

Foram reportados casos de recurarização após a administração pós-operatória de: aminoglicosidos, lincosamida, antibióticos polipeptídicos e acilaminopenicilínicos, quinidina e sais de magnésio (ver secção 4.4).

Diminuição do efeito:

Administração crónica prévia de fenitoína ou carbamazepina
Cloreto de cálcio, cloreto de potássio

Efeito variável:

Dependendo da ordem de administração e da substância utilizada, a administração de outras substâncias bloqueadoras neuromusculares não despolarizantes em combinação com Brometo de Vecurónio Bradex, pode atenuar ou potenciar o bloqueio neuromuscular.

O suxametónio utilizado após a administração de Brometo de Vecurónio Bradex pode potenciar ou atenuar o bloqueio neuromuscular de Brometo de Vecurónio Bradex.

Efeito de Brometo de Vecurónio Bradex sobre outros fármacos

Efeito de Brometo de Vecurónio Bradex sobre lidocaína

O brometo de vecurónio em combinação com a lidocaína pode resultar num mais rápido início da ação da lidocaína.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Fertilidade

Estudos em animais não indicam nenhum efeito sobre a fertilidade.

Gravidez

Não existe informação suficiente sobre o uso de brometo de vecurónio durante a gravidez humana ou animal para avaliar o potencial risco para o feto. O Brometo de Vecurónio Bradex não deve ser administrado a uma mulher grávida, a não ser que o clínico responsável decida que as vantagens justificam os riscos.

Cesariana

Estudos com brometo de vecurónio, administrado em doses até 100 microgramas/kg, demonstraram a sua segurança ao ser usado em cesarianas. A dose utilizada em cesarianas não deve exceder os 100 microgramas/kg.

Em vários estudos clínicos, brometo de vecurónio não afetou o índice Apgar, o tónus muscular do feto, nem a adaptação cardiorrespiratória. Pelas amostras sanguíneas do

cordão umbilical, parece que apenas ocorre uma pequena transferência placentária de brometo de vecurônio, que não é significativa de modo a causar efeitos clínicos adversos nos recém-nascidos.

Nota:

A reversão do bloqueio neuromuscular de Brometo de Vecurônio Bradex pode estar inibida ou ser insatisfatória em doentes a receberem sulfato de magnésio para a toxémia da gravidez, pois os sais de magnésio acentuam o bloqueio neuromuscular.

Portanto, nos doentes que estão a receber sulfato de magnésio, a dose de Brometo de Vecurônio Bradex deve ser reduzida e cuidadosamente adaptada à resposta de contração muscular.

Amamentação

Desconhece-se se brometo de vecurônio é excretado no leite materno de humanos. A excreção de brometo de vecurônio no leite não foi estudada em animais. A decisão sobre a continuação/descontinuação da amamentação ou a continuação/descontinuação da terapêutica com brometo de vecurônio deve ser tomada tendo em consideração o benefício do aleitamento para o lactente e o benefício da terapêutica com brometo de vecurônio para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Dado que Brometo de Vecurônio Bradex é utilizado como adjuvante da anestesia geral, devem ser tomadas as medidas de precaução habituais após uma anestesia geral para doentes ambulatoriais.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas ao medicamento (RAMs) são raras (<1/1000). As RAMs mais frequentes incluem alterações dos sinais vitais e o bloqueio neuromuscular prolongado. A RAM notificada com mais frequência durante a vigilância pós-comercialização é «reações anafiláticas e anafilatóides» e sintomas associados (frequência de notificação <1/100 000). Ver também as notas explicativas por baixo do quadro.

| <u>MedDRA SOC</u> | <u>Termo preferido¹</u> | |
|-------------------------------|--|------------------------|
| | Pouco frequente/raro (<1/100, >1/10 000) | Muito raro (<1/10 000) |
| Doenças do sistema imunitário | | Hipersensibilidade |
| | | Reação anafilática |
| | | Reação anafilatoide |
| | | Choque anafilático |
| | | Choque anafilatoide |

| | | |
|---|---|--|
| Doenças do sistema nervoso | | Paralisia flácida |
| Cardiopatias | Taquicardia | |
| Vasculopatias | Hipotensão | Colapso circulatório e choque Rubor |
| Perturbações respiratórias, torácicas e do mediastino | | Broncospasmo |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Edema angioneurótico |
| | | Urticária |
| | | Erupção cutânea |
| | | Erupção cutânea eritematosa |
| Perturbações musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo | | Fraqueza muscular ² |
| | | Miopatia esteroide ² |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fármaco ineficaz | Edema facial |
| | Diminuição do efeito do medicamento/ resposta terapêutica | Dor no local de injeção |
| | Aumento do efeito do medicamento/ resposta terapêutica | Reação no local de injeção |
| Complicações de intervenções e relacionadas com lesões e intoxicações | Bloqueio neuromuscular prolongado | Complicações respiratórias durante a anestesia |
| | Atraso na recuperação da anestesia | |
| MedDRA versão 8.0 | | |

¹ As frequências são estimativas derivadas das notificações da vigilância pós-comercialização e dos dados da literatura geral.

² após utilização prolongada na UCI.

Bloqueio neuromuscular prolongado

A reação adversa mais frequente a agentes bloqueadores não-despolarizantes como categoria consiste numa extensão da ação farmacológica do fármaco para além do período de tempo necessário. Isto pode variar da fraqueza muscular esquelética até à paralisia muscular esquelética profunda e prolongada que resulta na insuficiência respiratória ou apneia. Foram notificados alguns casos de miopatia depois de brometo de

vecurónio ter sido utilizado na UCI em combinação com corticosteroides (ver secção 4.4).

Reações anafiláticas

Embora sejam muito raras, foram notificadas graves reações anafiláticas a agentes bloqueadores neuromusculares, incluindo brometo de vecurónio. As reações anafiláticas/anafilatóides incluem normalmente vários sinais ou sintoma, por exemplo, broncospasmo, alterações cardiovasculares (por exemplo, hipotensão, taquicardia, colapso circulatório - choque), e alterações cutâneas (por exemplo, angioedema, urticária). Estas reações foram fatais em alguns casos. Devido à possível gravidade destas reações, deve-se assumir sempre que estas podem ocorrer e tomar as precauções necessárias.

Libertação de histamina e reações histamínicas

Dado que os agentes bloqueadores neuromusculares são conhecidos por serem capazes de induzir a libertação de histamina localmente no local de injeção e sistemicamente, a possível ocorrência de comichão e reações eritematosas no local de injeção e/ou reações histamínicas (anafilatóides) generalizadas (ver também em reações anafiláticas supra) deve sempre tido em conta ao administrar estes fármacos.

Estudos experimentais com a injeção intradérmica de brometo de vecurónio demonstraram que este fármaco tem apenas uma fraca capacidade de libertação local de histamina. Estudos controlados no ser humano não demonstraram nenhum aumento significativo nos níveis histamínicos no plasma após a administração intravenosa de brometo de vecurónio. No entanto, estes casos foram notificados raramente durante a utilização em larga escala de brometo de vecurónio.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P., Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 71 40, Fax: + 351 21 798 73 97, Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

Sempre que ocorra uma sobredosagem ou um bloqueio neuromuscular prolongado, o doente deve continuar a receber ventilação assistida e sedação. Nesta situação, existem duas opções para a reversão do bloqueio neuromuscular: (1) sugamadex pode ser usado para a reversão do bloqueio intenso e profundo. A dose de sugamadex a administrar depende do nível de bloqueio neuromuscular. O uso de sugamadex para efeitos de reversão do bloqueio induzido por vecurónio é recomendado apenas na população adulta.

(2) Um inibidor da acetilcolinesterase (neostigmina, edrofônio, piridostigmina) pode ser utilizado uma vez iniciada a recuperação espontânea e deverá ser administrado em doses adequadas. Quando a administração de um inibidor da acetilcolinesterase não consegue reverter os efeitos neuromusculares do Brometo de Vecurônio Bradex, deve-se continuar a ventilação até recuperação espontânea da respiração. A administração repetida de um inibidor da acetilcolinesterase pode ser perigosa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação farmacoterapêutica: 2.3.2 Sistema nervoso central. Relaxantes musculares. Ação periférica.
Código ATC: MO3A C03.

Brometo de Vecurônio Bradex (brometo de vecurônio) é um agente bloqueador neuromuscular não despolarizante, quimicamente designado como o aminosteróide 1-(3 α ,17 β - diacetoxi-2 β piperidino-5 α -androstan-16 β -il)-1 brometo de metilpiperidina.

Brometo de Vecurônio Bradex bloqueia o processo de transmissão entre a terminação nervosa motora e o músculo estriado, ligando-se competitivamente com a acetilcolina aos recetores nicotínicos localizados na extremidade da placa motora do músculo estriado.

Ao contrário dos agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes, tais como o suxametônio, o Brometo de Vecurônio Bradex não provoca fasciculações musculares.

Dentro do intervalo de dosagem clínica, vecurônio não bloqueia os recetores nicotínicos simpáticos, e, portanto, não exerce nenhuma atividade bloqueadora ganglionar. Além disso, neste intervalo de dosagem, vecurônio não bloqueia os recetores muscarínicos parassimpáticos, e, portanto, não exerce nenhuma atividade vagolítica.

Intubação traqueal

Entre 90 a 120 segundos após a administração intravenosa de uma dose de 80 to 100 microgramas de brometo de vecurônio por kg de peso corporal, obtém-se boas a excelentes condições de intubação traqueal e nos 3 a 4 minutos seguintes à administração destas doses, obtém-se a paralisia geral dos músculos, adequada para qualquer tipo de intervenção cirúrgica. A duração de ação com esta dose, até ocorrer 25% de recuperação da contração muscular (duração clínica), é de 24 a 60 minutos. O tempo necessário para 95% de recuperação da contração muscular, após administração desta dose, é aproximadamente de 60 a 80 minutos. Com maiores dosagens de brometo de vecurônio, o início de ação até ao bloqueio máximo é encurtado e a duração da ação é prolongada.

Perfusão intravenosa contínua

No caso de brometo de vecurónio ser administrado por perfusão intravenosa contínua, pode-se manter um estado de equilíbrio de bloqueio neuromuscular de 90%, a uma velocidade constante de administração do fármaco, sem que se verifique um prolongamento clinicamente significativo do tempo de recuperação do bloqueio neuromuscular no final da perfusão.

Brometo de vecurónio não tem efeitos cumulativos se as doses de manutenção forem administradas com 25% de recuperação da contração muscular. Assim, podem ser administradas doses de manutenção repetidas.

Estas propriedades tornam o Brometo de Vecurónio Bradex altamente adequado tanto para intervenções cirúrgicas de pequena duração, como para as de longa duração.

Reversão do bloqueio neuromuscular

A administração de inibidores da acetilcolinesterase, tais como neostigmina, piridostigmina ou edrofónio, antagoniza a ação do brometo de vecurónio.

População pediátrica

Recém-nascidos e lactentes:

Em recém-nascidos e lactentes, a dose ED₉₅ de brometo de vecurónio sob anestesia equilibrada observada foi a mesma do que em adultos (aproximadamente, 47 microgramas/kg de peso corporal).

O início da ação de brometo de vecurónio em recém-nascidos e lactentes é consideravelmente mais curto em comparação com crianças e adultos, provavelmente, devido a um período de circulação mais curto e a um débito cardíaco mais elevado. Da mesma forma, uma maior sensibilidade da junção neuromuscular aos agentes bloqueadores neuromusculares nestes doentes, poderá ser responsável por um mais rápido início da ação.

Nos recém-nascidos e lactentes, a duração de ação e o tempo de recuperação com brometo de vecurónio são maiores do que nos adultos. Consequentemente, as doses de manutenção de brometo de vecurónio deverão de administradas com menor frequência.

Crianças:

Em crianças, a dose ED₉₅ de brometo de vecurónio sob anestesia equilibrada observada foi mais elevada do que nos adultos (81 vs 43 microgramas/kg de peso corporal, respetivamente). A duração da ação e o tempo de recuperação com brometo de vecurónio são, em geral, mais curtos nas crianças comparativamente aos adultos, 30% e 20-30%, respetivamente.

Tal como nos adultos, não foram observados efeitos cumulativos com doses de manutenção repetidas de, aproximadamente, um quarto da dose inicial e administradas com 25% da recuperação da contração muscular.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa de 100–150 microgramas/kg de vecurónio, a meia-vida de distribuição de vecurónio é de 1,2-1,4 minutos.

O vecurónio é distribuído principalmente no compartimento do líquido extracelular. Em estado estacionário, o volume de distribuição é de 0,18-0,51 l.kg⁻¹ em doentes adultos.

A clearance plasmática de vecurónio é de 3,0-6,4 ml.kg⁻¹.min⁻¹ e a sua meia-vida de eliminação plasmática é de 36-117 minutos.

A extensão de metabolismo do vecurónio é relativamente baixa. Em seres humanos, é formado no fígado um derivado 3-hidroxi com uma potência de bloqueio neuromuscular de aproximadamente 50% inferior à de vecurónio. Em doentes sem insuficiência renal ou hepática, a concentração plasmática deste derivado é inferior ao limite de deteção, não contribuindo para o bloqueio neuromuscular que ocorre após a administração de Brometo de Vecurónio Bradex.

A excreção biliar é a principal via de eliminação. Estima-se que no prazo de 24 horas após a administração intravenosa de brometo de vecurónio, 40 a 60% da dose administrada é excretada na bÍlis em forma de compostos monoquaternários. Aproximadamente 95% destes compostos monoquaternários são vecurónio inalterado e menos de 5% é o vecurónio 3-hidroxi. Foi observada uma duração prolongada de ação em doentes com doença hepática e/ou doença das vias biliares, provavelmente em resultado da diminuição da clearance o que leva a um aumento da meia-vida de eliminação.

A eliminação renal é relativamente baixa. A quantidade de compostos monoquaternários excretados na urina colhida por cateter intravesical durante 24 horas após a administração de brometo de vecurónio é de 20-30% da dose administrada. Em doentes com insuficiência renal, a duração da ação pode ser prolongada. Isto resulta provavelmente de um aumento de sensibilidade ao vecurónio, mas também poderá resultar da diminuição da clearance plasmática.

População pediátrica

Existem dados farmacocinéticos limitados sobre vecurónio na população pediátrica. Após administração intravenosa, a clearance plasmática de vecurónio é similar em recém-nascidos, lactentes e crianças (2,8-9,0 ml.kg⁻¹.min⁻¹) e não difere da clearance em adultos. O volume de distribuição no estado estacionário (Vdss), em lactentes é similar ao nos doentes adultos (0,29-0,43 l/kg), sendo que é ligeiramente inferior em crianças (0,13 – 0,32 l/kg).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Brometo de vecurónio não demonstrou nenhum potencial genotóxico, embriotóxico ou teratogénico. Os estudos de toxicidade de dose única e de doses repetidas em ratos, cães e gatos não revelaram perigos especiais para os seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Brometo de Vecurónio Bradex é fornecido em forma de pó liofilizado que contém:

- Ácido cítrico monohidratado
- Fosfato dissódico di-hidratado
- Manitol
- Hidróxido de sódio (para correção do pH)
- Ácido fosfórico (para correção do pH)

6.2 Incompatibilidades

Tal como acontece em muitos outros fármacos, foi documentada a incompatibilidade para Brometo de Vecurónio Bradex quando adicionado a tiopental.

Com exceção das soluções com as quais Brometo de Vecurónio Bradex mostrou ser compatível, não se recomenda misturar Brometo de Vecurónio Bradex com outras soluções, ou fármacos na mesma seringa ou saco (ver secção 6.6).

Se Brometo de Vecurónio Bradex for administrado através da mesma linha de perfusão que também é utilizada para outros fármacos, é importante que esta linha de perfusão seja lavada de forma adequada (por exemplo, cloreto de sódio de 0,9%) entre a administração de Brometo de Vecurónio Bradex e fármacos para os quais a incompatibilidade com Brometo de Vecurónio Bradex foi demonstrada ou para os quais ainda não tenha sido estabelecida a compatibilidade com Brometo de Vecurónio Bradex.

6.3 Prazo de validade

2 anos

A estabilidade física e química em uso (por exemplo, após reconstituição) foi demonstrada durante um período de 24 horas a 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o período de tempo e as condições de armazenamento até à sua utilização, são da inteira responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais relativamente à conservação. Para as condições de conservação da solução reconstituída, ver secção 6.3. Não utilizar Brometo de Vecurónio Bradex, se a solução após a reconstituição contiver partículas ou não estiver límpida.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 1, 10, 20, 20 (2x10) e 100 frascos para injetáveis cada contendo 10 mg de brometo de vecurónio.

Frasco injetável de vidro claro incolor (tipo I) fechado com tampa de borracha e selado com uma cápsula de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição:

Brometo de Vecurónio Bradex 10 mg

A adição de 5 ml de água para preparações injetáveis resulta numa solução de isotónica de pH 4 contendo 2 mg de brometo de vecurónio por ml. (2 mg/ml).

Em alternativa, de modo a obter uma solução com uma concentração inferior, Brometo de vecurónio de 10 mg pode ser reconstituído com um volume de até 10 ml dos seguintes líquidos de perfusão:

- líquido de injeção de glucose de 5%
- líquido de injeção de cloreto de sódio de 0,9 %
- Solução de Lactato de Ringer
- Injeção de Lactato de Ringer e glucose de 5 %
- Injeção de glucose de 5% e cloreto de sódio de 0,9%
- Água para preparações injetáveis

Compatibilidades

Se Brometo de Vecurónio Bradex for reconstituído com água para preparações injetáveis, a solução resultante pode ser misturada com os seguintes líquidos de perfusão, embalados em PVC ou vidro, para uma diluição de até 40 mg/litro:

- solução de NaCl de 0,9 %
- solução de glucose de 5 %
- Solução de Ringer
- Glucose de Ringer

A solução reconstituída supra mencionada também pode ser injetada na linha de uma perfusão em curso dos seguintes líquidos:

- Solução de Lactato de Ringer

- Solução de Lactato de Ringer e glucose de 5 %
- Solução de glucose de 5% e cloreto de sódio de 0,9%
- Haemaccel
- Dextran-40 de 5% em solução de cloreto de sódio de 0,9%
- Água para preparações injetáveis

Não foram realizados estudos de compatibilidade com outros líquidos de perfusão.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BRADEx Commercial and Industrial Pharmaceutical Products S.A.,
27 Asklipiou str., GR-14568 Krioneri,
Atenas, Grécia,
Tel.: +30 2106221801, +30 2106220323,
Fax: +30 2106221802

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO