

Pfizer

23-25, avenue du Docteur Lannelongue
F-75668 Paris Cedex 14
Tél : (33) (0)1 58 07 30 00

Information destinée aux pharmaciens hospitaliers

Rupture de stock
ATRACURIUM HOSPIRA 50 mg/5 ml (10 mg/ml), solution injectable
 Boite de 5 ampoules de 5 ml
 CIP 3400957138806

Mise à disposition à titre exceptionnel d'unités initialement destinées au marché américain :
Atracurium Besylate Injection USP 50 mg/5 mL (10 mg/mL)
 Boite de 10 flacons unidoses de 5 mL
 CIP 3400959003218

Paris, le 11 août 2023

Madame, Monsieur, Chère Consœur et Cher Confrère,

Dans le cadre de la rupture de stock de la spécialité **ATRACURIUM HOSPIRA 50 mg/5 ml (10 mg/ml), solution injectable - Boite de 5 ampoules de 5 ml - CIP 34009 571 388 0 6**, Pfizer, en accord avec l'ANSM, met à votre disposition, à titre exceptionnel des unités initialement destinées au marché américain de la spécialité :

Atracurium Besylate Injection USP 50 mg/5 mL (10 mg/mL)
Boite de 10 flacons unidoses de 5 mL
CIP 3400959003218

ATTENTION AUX RISQUES d'ERREURS MEDICAMENTEUSES :
du fait de la présence d'un bandeau jaune sur l'étiquette qui ne correspond pas à la couleur pour les curares selon la recommandation ANSM¹

La spécialité importée est **similaire** à la spécialité **ATRACURIUM HOSPIRA 50 mg/5ml (10 mg/ml), solution injectable (Boite de 5 ampoules de 5 ml)** présente sur le marché français en termes de **concentration en atracurium, voie et modalités d'administration**, mais est conditionnée en **flacon de 5 mL**.

	Médicament français équivalent	Médicament initialement destiné au marché américain
Dénomination commerciale	ATRACURIUM HOSPIRA 50 mg/5 ml (10 mg/ml), solution injectable	ATRACURIUM BESYLATE INJECTION USP 50 mg/5 mL (10 mg/mL)
DCI	Bésilate d'atracurium	Bésilate d'atracurium
Concentration	10 mg/ml	10 mg/ml
Volume de l'ampoule/flacon	5 mL (ampoule)	5 mL (flacon)
Quantité totale de principe actif par ampoule/flacon	50 mg (ampoule)	50 mg (flacon)

Photo du médicament français	Photo du médicament importé
<p style="text-align: center;">Ampoule 5 mL</p> 	<p style="text-align: center;">FLACON 5 mL</p>  <p style="text-align: center;">Bouchon Rose ou Violet en fonction des lots</p> <p style="text-align: center;">Etiquette comportant un surlignage jaune pour la concentration de la solution :</p> <p style="text-align: center;">Risque d'erreur du fait de la présence d'un bandeau jaune sur l'étiquette qui ne correspond pas à la couleur pour les curares selon les recommandations de l'ANSM ¹</p>

Les éléments du conditionnement et la notice de la spécialité importée comportent des mentions rédigées en anglais. A cet effet, une contre-étiquette en langue française intégrant les mentions spécifiques à la France a été apposée sur chaque étui.

Par ailleurs, les unités importées sont accompagnées des documents suivants :

- Le présent courrier d'information,
- Une copie du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de la spécialité importée **Atracurium Besylate Injection USP 50 mg/5 mL (10 mg/mL) - Boite de 10 flacons unidoses de 5 mL** traduit en français

A noter que le RCP de la spécialité importée et destinée initialement au marché américain fournit une information qui n'est pas totalement alignée avec l'information présente dans le RCP de la spécialité commercialisée en France. Par conséquent, il vous est conseillé d'accéder également au RCP et à la notice de la spécialité habituellement commercialisée en France à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64612088>

Nous vous remercions de partager ces informations avec vos équipes et les professionnels de santé concernés de votre établissement.

Pour rappel, les indications thérapeutiques de ATRACURIUM HOSPIRA 50 mg/5 ml (10 mg/ml), solution injectable (Boite de 5 ampoules de 5 ml) sont :

Le bésilate d'atracurium injectable est indiqué comme adjuvant de l'anesthésie générale lors des interventions chirurgicales afin de relâcher les muscles striés et de faciliter l'intubation endotrachéale et la ventilation assistée. Il est également indiqué pour faciliter la ventilation assistée en unité de soins intensifs.

Nous vous précisons que Pfizer prend en charge l'exploitation de cette spécialité importée, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations Qualité éventuelles.

¹ Recommandation ANSM de décembre 2022- HARMONISATION DE L'ETIQUETAGE DES AMPOULES ET AUTRES PETITS CONDITIONNEMENTS DE SOLUTIONS INJECTABLES DE MEDICAMENTS

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.



Pour tout complément d'information, déclaration de cas de pharmacovigilance ou réclamation qualité, vous pouvez nous contacter au 01 58 07 34 40 ou sur www.pfizermedicalinformation.fr.

Conscients des désagréments causés par cette situation, nous vous remercions pour votre compréhension et vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Chère Consœur et Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

Franck Le Breguero
Pharmacien Responsable

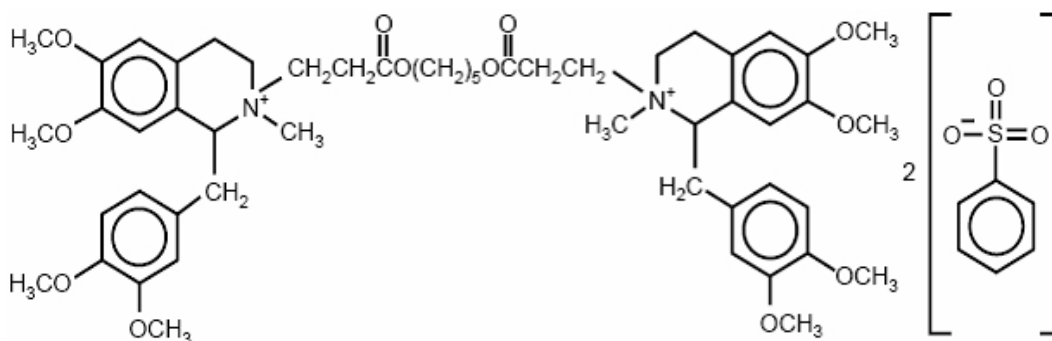
BÉSILATE D'ATRACURIUM, SOLUTION INJECTABLE USP

SUR PRESCRIPTION EXCLUSIVEMENT

Ce médicament ne doit être utilisé que par des personnes ayant suivi une formation adéquate, connaissant ses actions, ses caractéristiques et les risques qui y sont associés.

DESCRIPTION

Le bésilate d'atracurium est un relaxant non-dépolarisant des muscles squelettiques de durée intermédiaire, pour administration par voie intraveineuse. Le bésilate d'atracurium est désigné par l'appellation 2-(2-Carboxyéthyl)-1,2,3,4- tétrahydro-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1-vératrylisoquinolinium benzènesulfonate, pentaméthylène ester. Son poids moléculaire est de 1 243,49 et sa formule chimique est $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$. Sa formule développée est :



Le bésilate d'atracurium est une molécule complexe contenant quatre sites sur lesquels différentes configurations stéréochimiques sont possibles. La symétrie de la molécule ne résulte toutefois qu'en dix isomères différents possibles au lieu de seize. La fabrication du bésilate d'atracurium donne lieu à la production de ces isomères en quantités inégales, mais suivant un ratio constant. Les molécules dans lesquelles le groupe méthyle lié à l'azote quaternaire se projette du côté opposé au groupement benzyle substitué adjacent sont prédominantes, suivant un ratio approximatif de 3:1.

La solution injectable de bésilate d'atracurium USP est une solution aqueuse stérile apyrogène. Chaque millilitre contient 10 mg de bésilate d'atracurium. Le pH est ajusté entre 3,00 et 3,65 avec de l'acide benzènesulfonique. Le flacon multidoses contient de l'alcool benzylique à 0,9 %, ajouté comme conservateur. La solution injectable de bésilate d'atracurium perd progressivement de sa puissance dans le temps au rythme approximatif de 6 % par an lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (5 °C). La solution injectable de bésilate d'atracurium doit être conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C afin de préserver sa puissance. Le rythme de perte de puissance passe à environ 5 % par mois à une température de 25 °C. Une fois la solution injectable de bésilate d'atracurium retirée du réfrigérateur et placée dans des conditions de conservation à température ambiante (25 °C), utiliser dans les 14 jours, même si elle est remise au réfrigérateur.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le bésilate d'atracurium est un relaxant non-dépolarisant des muscles squelettiques. Les agents non dépolarisants sont antagonistes de l'action de neurotransmetteur de l'acétylcholine par liaison compétitive avec les sites récepteurs cholinergiques sur la plaque motrice de la jonction neuromusculaire. Cet antagonisme est inhibé et le bloc neuromusculaire est inversé par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, l'édrophonium et la pyridostigmine.

L'atracurium peut être utilisé de la manière la plus avantageuse lorsque la réponse de contraction musculaire à la stimulation nerveuse périphérique est surveillée pour évaluer le degré de relaxation musculaire.

La durée du bloc neuromusculaire produit par l'atracurium correspond à environ un tiers à la moitié de la durée du bloc produit par la d-tubocurarine, la métocurine et le pancuronium à des doses initialement équipotentes. Comme avec d'autres agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants, le délai d'apparition de la paralysie diminue et la durée de l'effet maximal augmente lorsque les doses d'atracurium augmentent.

La DE₉₅ (dose nécessaire pour produire l'inhibition de 95 % de la réponse de contraction musculaire avec une anesthésie équilibrée) est en moyenne de 0,23 mg/kg (0,11 à 0,26 mg/kg dans diverses études). Une dose initiale d'atracurium de 0,4 à 0,5 mg/kg produit généralement un bloc neuromusculaire maximal 3 à 5 minutes après l'injection, avec des conditions d'intubation bonnes ou excellentes en 2 à 2,5 minutes chez la plupart des patients. La récupération du bloc neuromusculaire (sous anesthésie équilibrée) devrait commencer environ 20 à 35 minutes après injection. Sous anesthésie équilibrée, la récupération à 25 % du contrôle est atteinte environ 35 à 45 minutes après l'injection et la récupération est habituellement complète à 95 % environ 60 à 70 minutes après injection. L'action de bloc neuromusculaire de l'atracurium est renforcée par la présence d'anesthésiques puissants administrés en inhalation. L'isoflurane et l'enflurane augmentent la puissance de l'atracurium et prolongent le bloc neuromusculaire d'environ 35 % ; cependant, l'effet renforçateur de l'halothane (environ 20 %) est marginal (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'administration répétée de doses d'entretien d'atracurium n'a pas d'effet cumulatif sur la durée du bloc neuromusculaire si la récupération a commencé avant la répétition de l'administration. De plus, le temps de récupération suite à des doses répétées ne change pas avec l'administration de doses supplémentaires. Il est donc possible d'administrer des doses répétées à intervalles relativement réguliers, avec des résultats prévisibles. Après une dose initiale de 0,4 à 0,5 mg/kg sous anesthésie équilibrée, la première dose d'entretien (la dose d'entretien suggérée est de 0,08 à 0,10 mg/kg) est généralement nécessaire après 20 à 45 minutes, et les doses d'entretien suivantes sont généralement nécessaires à intervalles de 15 à 25 minutes environ.

Une fois débutée, la récupération des effets bloquants neuromusculaires de l'atracurium se poursuit plus rapidement que dans le cas de la d-tubocurarine, de la métocurine et du pancuronium. Indépendamment de la dose d'atracurium, le laps de temps qui sépare le début de la récupération (du bloc complet) et la récupération complète (95 %) est de 30 minutes

approximativement sous anesthésie équilibrée et de 40 minutes approximativement sous halothane, enflurane ou isoflurane. Des doses répétées n'ont pas d'effet cumulatif sur le taux de récupération.

La réversion du bloc neuromusculaire produit par l'atracurium peut être obtenue avec un agent anticholinestérasique comme la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine, en association avec un agent anticholinergique comme l'atropine ou le glycopyrrolate. Sous anesthésie équilibrée, la réversion peut habituellement être tentée environ 20 à 35 minutes après une dose initiale de bésilate d'atracurium de 0,4 à 0,5 mg/kg, ou environ 10 à 30 minutes après une dose d'entretien de 0,08 à 0,10 mg/kg, lorsque la récupération de la contraction musculaire a débuté. La réversion complète est habituellement atteinte 8 à 10 minutes après l'administration d'agents décurarisants. De rares cas de difficultés respiratoires, possiblement liés à une réversion incomplète, ont été rapportés après une tentative d'antagonisme pharmacologique du bloc neuromusculaire induit par l'atracurium. Comme avec d'autres agents de cette classe, la tendance à un bloc neuromusculaire résiduel est augmentée lorsque la réversion est tentée à des niveaux de blocage profond ou en cas d'utilisation de doses inadéquates d'agents décurarisants.

La pharmacocinétique de l'atracurium chez l'homme est essentiellement linéaire dans l'intervalle de doses de 0,3 à 0,6 mg/kg. La demi-vie d'élimination est d'environ 20 minutes. LA DURÉE DU BLOC NEUROMUSCULAIRE PRODUIT PAR LE BÉSILATE D'ATRACURIUM N'EST PAS CORRÉLÉE AUX TAUX PLASMATIQUES DE PSEUDOCHOLINESTÉrase ET ELLE N'EST PAS ALTÉRÉE PAR L'ABSENCE DE FONCTION RÉNALE. Ceci est conforme aux résultats d'études *in vitro* qui ont montré que l'atracurium est inactivé dans le plasma par deux voies non oxydatives : l'hydrolyse d'ester catalysée par des estérases non spécifiques et l'élimination d'Hoffmann, processus chimique non enzymatique survenant à un pH physiologique. L'atracurium traverse la barrière placentaire chez l'homme.

Des études avec radiomarquage ont montré que l'atracurium subit une dégradation extensive chez le chat et que ni les reins ni le foie ne jouent un rôle majeur dans son élimination. L'excrétion biliaire et urinaire ont été les principales voies d'excrétion de la radioactivité (au total >90 % de la dose marquée dans les 7 heures suivant l'administration), dont l'atracurium ne représentait qu'une fraction mineure. Les métabolites dans la bile et l'urine étaient similaires, incluant des produits de l'élimination d'Hoffmann et de l'hydrolyse d'ester.

Les patients âgés peuvent présenter une légère altération des paramètres pharmacocinétiques comparativement aux patients plus jeunes, avec une légère diminution de la clairance plasmaticque totale, qui est décalée par une augmentation correspondante du volume de distribution. L'effet net est une absence de différence significative pour la durée clinique et la récupération du bloc neuromusculaire entre les patients âgés et plus jeunes recevant du bésilate d'atracurium.

L'atracurium entraîne une libération d'histamine moins importante que la d-tubocurarine ou la métocurine. La libération d'histamine est minimale à des doses de bésilate d'atracurium jusqu'à 0,5 mg/kg et les modifications hémodynamiques sont minimales dans la plage de doses recommandée. Une libération modérée d'histamine et des chutes significatives de la pression

artérielle ont été observées après une dose de 0,6 mg/kg de bésilate d'atracurium. La réponse de l'histamine et la réponse hémodynamique ont été faiblement corrélées. Les effets ont été généralement de courte durée et gérables, mais la possibilité d'une libération importante d'histamine chez les sujets sensibles ou chez les patients chez lesquels une libération importante d'histamine serait particulièrement dangereuse (p. ex., patients présentant une pathologie cardiovasculaire significative) doit être prise en compte.

On ne sait pas si l'utilisation antérieure d'autres agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants a un effet sur l'activité de l'atracurium. L'utilisation antérieure de succinylcholine diminue d'environ 2 à 3 minutes le délai d'obtention du blocage maximum induit par le bésilate d'atracurium et elle pourrait augmenter la profondeur du bloc. L'atracurium ne doit être administré qu'après récupération d'un bloc neuromusculaire induit par la succinylcholine.

INDICATIONS ET UTILISATION

L'injection de bésilate d'atracurium est indiquée **comme adjuvant de l'anesthésie générale**, afin de faciliter l'intubation endotrachéale et relâcher les muscles squelettiques au cours d'une intervention chirurgicale ou sous ventilation assistée.

CONTRE-INDICATIONS

Le bésilate d'atracurium est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la substance. L'utilisation du bésilate d'atracurium présenté en flacons multidoses contenant de l'alcool benzylique comme conservateur est contre-indiquée aux patients présentant une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique.

AVERTISSEMENTS

L'UTILISATION DE L'ATRACURIUM DOIT ÊTRE RÉSERVÉE AUX PERSONNES QUALIFIÉES DANS LA PRISE EN CHARGE DES VOIES RESPIRATOIRES ET L'ASSISTANCE RESPIRATOIRE. UN ÉQUIPEMENT ET DU PERSONNEL DOIVENT ÊTRE DISPONIBLES IMMÉDIATEMENT POUR UNE INTUBATION ENDOTRACHÉALE ET UNE ASSISTANCE RESPIRATOIRE, INCLUANT L'ADMINISTRATION D'OXYGÈNE SOUS PRESSION POSITIVE. L'ADÉQUATION DE LA RESPIRATION DOIT ÊTRE ASSURÉE PAR VENTILATION ASSISTÉE OU CONTRÔLÉE. DES AGENTS ANTICHOLINESTÉRASIQUES DOIVENT ÊTRE IMMÉDIATEMENT DISPONIBLES.

NE PAS ADMINISTRER LE BÉSILATE D'ATRACURIUM PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE.

L'atracurium n'a pas d'effet connu sur la vigilance, le seuil nociceptif ou la pensée. Il ne doit être utilisé qu'avec une anesthésie adéquate.

La solution injectable de bésilate d'atracurium, qui présente un pH acide, ne doit pas être mélangée avec des solutions alcalines (p. ex., solutions de barbituriques) dans la même seringue ni administrée simultanément lors d'une perfusion intraveineuse au travers de la même aiguille. Selon le pH résultant de tels mélanges, l'atracurium pourrait être inactivé et un acide libre pourrait être précipité.

La solution injectable de bésilate d'atracurium en flacons multidoses de 10 ml contient de l'alcool benzylique. Chez le nouveau-né, l'alcool benzylique a été associé à une augmentation de l'incidence de complications neurologiques et autres, parfois fatales. Les flacons à usage unique de 5 ml de bésilate d'atracurium ne contiennent pas d'alcool benzylique (voir **PRÉCAUTIONS : Utilisation pédiatrique**).

Anaphylaxie : Des réactions anaphylactiques sévères aux agents bloquants neuromusculaires, dont le bésilate d'atracurium, ont été rapportées. Dans certains cas, ces réactions ont mis en jeu le pronostic vital et ont été fatales. Compte tenu de la sévérité potentielle de ces réactions, les précautions nécessaires doivent être prises, p. ex., la disponibilité immédiate d'un traitement d'urgence approprié. Des précautions doivent aussi être prises chez les sujets ayant eu des antécédents de réactions anaphylactiques à d'autres agents bloquants neuromusculaires ; en effet, des cas de réactivité croisée entre agents bloquants neuromusculaires, dépolarisants et non dépolarisants, ont été rapportés dans cette classe de médicaments.

Risque de décès dû à des erreurs médicamenteuses : L'administration de bésilate d'atracurium entraîne une paralysie, ce qui peut mener à un arrêt respiratoire et au décès ; cette progression est plus susceptible de se produire chez un patient pour qui le médicament n'est pas destiné. Vérifier l'adéquation du produit choisi et éviter toute confusion avec d'autres solutions injectables présentes en contexte de soins critiques et dans d'autres contextes cliniques. Si c'est un autre professionnel de santé qui administre le produit, vérifier que la dose prévue est clairement étiquetée et communiquée.

PRÉCAUTIONS

Compte tenu qu'une réactivité croisée allergique a été rapportée dans cette classe de médicaments, interrogez les patients sur tout éventuel antécédent de réaction anaphylactique à d'autres agents bloquants neuromusculaires. En outre, informer les patients que des réactions anaphylactiques sévères aux agents bloquants neuromusculaires, dont le bésilate d'atracurium, ont été rapportées.

Générales : Bien que l'atracurium entraîne une libération d'histamine moins importante que la d-tubocurarine ou la métocurine, la possibilité d'une libération d'histamine importante doit être prise en compte chez les sujets sensibles. Une précaution spéciale est de mise lors de l'administration de l'atracurium à des patients chez lesquels une libération importante d'histamine serait particulièrement dangereuse (p. ex., patients présentant une pathologie cardiovasculaire significative) ainsi que chez les patients présentant un antécédent (p. ex., réactions anaphylactoïdes ou asthme) suggérant un risque plus élevé de libération d'histamine. Chez ces patients, la dose initiale recommandée de bésilate d'atracurium est plus faible (0,3 à 0,4 mg/kg) que chez les autres patients et elle doit être administrée lentement ou en doses divisées en une minute.

Puisque l'atracurium n'a pas d'effets cliniquement significatifs sur la fréquence cardiaque dans la plage de doses recommandée, il n'agira pas à l'encontre de la bradycardie produite par de nombreux agents anesthésiques ou par la stimulation vagale. En conséquence, une bradycardie en cours d'anesthésie peut être plus fréquente avec l'atracurium qu'avec d'autres

relaxants musculaires.

L'atracurium peut avoir des effets profonds chez les patients atteints de myasthénie grave pseudo paralytique (maladie d'Erb-Goldflam), du syndrome de Lambert-Eaton ou d'autres maladies neuromusculaires dans lesquelles un renforcement de l'effet des agents non dépolarisants a été noté. Chez ces patients, l'utilisation d'agents stimulants périphériques est particulièrement importante pour évaluer le bloc neuromusculaire. Des précautions similaires doivent être prises chez les patients présentant des anomalies électrolytiques sévères ou une carcinomatose.

Plusieurs facteurs liés à la pratique de l'anesthésie sont suspectés de déclencher une hyperthermie maligne (HM), état hypermétabolique potentiellement fatal du muscle squelettique. Les agents anesthésiants halogénés et la succinylcholine sont reconnus comme étant les principaux agents déclencheurs pharmacologiques chez les patients sensibles à l'HM ; cependant, puisque l'HM peut se développer en l'absence d'agents déclencheurs établis, le clinicien doit être préparé à reconnaître et traiter une HM chez tout patient pour lequel une anesthésie générale est prévue. Les cas rapportés d'HM lors de l'utilisation d'atracurium sont rares. Dans des études chez des animaux sensibles à l'HM (porc) et dans une étude clinique chez des patients sensibles à l'HM, l'atracurium n'a pas déclenché ce syndrome.

Une résistance aux agents bloquants neuromusculaires non dépolarisants peut se développer chez les patients atteints de brûlures. Des doses plus élevées de relaxants musculaires non dépolarisants peuvent être nécessaires chez les patients brûlés, et dépendent du temps écoulé depuis la brûlure et la taille de la brûlure.

La sécurité d'emploi de l'atracurium n'a pas été établie chez les patients atteints d'asthme bronchique.

Utilisation au long cours en unité de soins intensifs (USI) : Lorsqu'une ventilation assistée à long terme est nécessaire, le rapport bénéfice/risque du bloc neuromusculaire doit être pris en compte. La perfusion à long terme (1 à 10 jours) de bésilate d'atracurium pendant la ventilation assistée en USI a été évaluée dans plusieurs études. Des taux de perfusion moyens de 11 à 13 µg/kg par minute (plage : 4,5 à 29,5) ont été nécessaires pour obtenir un bloc neuromusculaire adéquat. Ces données semblent indiquer une large variabilité interindividuelle en termes de doses nécessaires. De plus, ces études ont montré que les doses nécessaires peuvent diminuer ou augmenter avec le temps. Après l'arrêt de la perfusion de bésilate d'atracurium dans ces études menées en USI, une récupération spontanée de quatre contractions musculaires dans un train de quatre est survenue en moyenne en 30 minutes environ (plage : 15 à 75 minutes) et une récupération spontanée jusqu'à un ratio T4/T1 >75 % (proportion de la hauteur de la quatrième stimulation par rapport à la première dans un train de quatre) s'est produite en moyenne en environ 60 minutes (plage : 32 à 108 minutes).

Peu d'informations sont disponibles sur les taux plasmatiques et les conséquences cliniques des métabolites de l'atracurium susceptibles de s'accumuler lors de l'administration d'atracurium sur plusieurs jours à plusieurs semaines à des patients en USI. La laudanosine, métabolite biologiquement actif majeur de l'atracurium exempt d'activité de bloc

neuromusculaire, produit une hypotension transitoire et, à des doses élevées, des effets d'excitation cérébrale (contractions musculaires généralisées et convulsions) lorsqu'elle est administrée à plusieurs espèces animales. De rares cas de convulsions ont été rapportés spontanément chez des patients en USI ayant reçu de l'atracurium ou d'autres agents. Ces patients présentaient généralement des prédispositions (p. ex., traumatisme crânien, œdème cérébral, encéphalopathie hypoxique, encéphalite virale, urémie). Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si la laudanosine contribue aux convulsions chez les patients en USI.

LORSQUE L'UTILISATION D'ATRACURIUM OU D'UN AGENT BLOQUANT NEUROMUSCULAIRE EST ENVISAGÉE EN USI, IL EST RECOMMANDÉ DE SURVEILLER EN CONTINU LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE PENDANT L'ADMINISTRATION À L'AIDE D'UNE STIMULATION NERVEUSE. AUCUNE DOSE SUPPLÉMENTAIRE D'ATRACURIUM OU D'UN AUTRE AGENT BLOQUANT NEUROMUSCULAIRE NE DOIT ÊTRE DONNÉE AVANT OBTENTION D'UNE RÉPONSE DÉFINIE À T₁ OU À LA PREMIÈRE CONTRACTION. EN L'ABSENCE D'OBTENTION D'UNE RÉPONSE, L'ADMINISTRATION DE LA PERFUSION DOIT ÊTRE ARRÊTÉE JUSQU'À CE QU'UNE RÉPONSE SOIT RÉTABLIE.

L'hémodilution a un effet minime sur les taux plasmatiques d'atracurium et de ses métabolites, y compris la laudanosine. Les effets de l'hémodialyse et de l'hémo-perfusion sur les taux plasmatiques d'atracurium et de ses métabolites sont inconnus.

Interactions médicamenteuses : Les médicaments susceptibles de renforcer l'action de bloc neuromusculaire de l'atracurium incluent : enflurane ; isoflurane ; halothane ; certains antibiotiques, en particulier les aminoglycosides et les polymyxines ; lithium ; sels de magnésium ; procaïnamide ; et quinidine.

Si d'autres relaxants musculaires sont utilisés au cours de la même procédure, la possibilité d'un effet synergique ou antagoniste doit être prise en compte.

L'administration antérieure de succinylcholine ne prolonge pas la durée du bloc neuromusculaire induit par le bésilate d'atracurium, mais raccourcit son délai d'apparition et peut l'approfondir. L'atracurium ne doit être administré qu'après récupération d'un bloc neuromusculaire induit par la succinylcholine.

Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité : Aucune étude de carcinogénèse ni de fertilité n'a été réalisée. L'atracurium a été évalué dans une batterie de trois tests de mutagénicité à court terme. Il a été non mutagène dans le test d'Amès sur salmonelle à des concentrations atteignant 1 000 µg/plaque et dans un test de cytogénicité sur moelle osseuse de rat jusqu'à des doses induisant une paralysie. Une réponse positive a été observée dans le test du lymphome de souris dans des conditions (80 et 100 µg/ml, en l'absence d'activation métabolique) ayant tué plus de 80 % des cellules traitées; il n'y a pas eu de mutagénicité à 60 µg/ml et en-deçà, des concentrations ayant tué jusqu'à la moitié des cellules traitées. Une réponse bien plus faible a été observée en présence d'une activation métabolique à des concentrations (1 200 µg/ml et plus) ayant aussi tué plus de 80 % des cellules traitées.

Les tests de mutagénicité sont conçus pour simuler une exposition chronique (de plusieurs années à une vie entière) afin de déterminer une cancérogénicité potentielle. C'est pourquoi une réponse de mutagénicité positive pour un médicament utilisé peu fréquemment et/ou brièvement revêt une pertinence clinique discutable.

Grossesse : Effets tératogènes : Il a été montré que le bésilate d'atracurium est potentiellement tératogène chez le lapin lorsqu'il est administré à des doses atteignant environ la moitié de la dose pour l'homme. Aucune étude adéquate ni bien contrôlée n'a été réalisée chez les femmes enceintes. L'atracurium ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel couru par le fœtus.

Le bésilate d'atracurium a été administré par voie sous-cutanée les jours 6 à 18 de la gestation à des lapines de race hollandaise sans assistance respiratoire. Les groupes de traitement ont reçu soit 0,15 mg/kg une fois par jour, soit 0,10 mg/kg deux fois par jour. Une détresse respiratoire létale est survenue chez deux animaux recevant 0,15 mg/kg et chez un animal recevant 0,10 mg/kg, et une détresse respiratoire transitoire ou d'autres signes de bloc neuromusculaire sont survenus chez 10 des 19 animaux recevant 0,15 mg/kg et chez 4 des 20 animaux recevant 0,10 mg/kg, respectivement. Une augmentation de l'incidence de certaines anomalies ou variations viscérales et squelettiques spontanées a été observée dans l'un des groupes traités ou dans les deux, comparativement aux sujets témoins non traités. Le pourcentage de fœtus mâles a été plus faible (41 % vs 51 %) et les pertes post-implantatoires ont été plus élevées (15 % vs 8 %) dans le groupe ayant reçu 0,15 mg/kg une fois par jour comparativement aux témoins ; les nombres moyens d'implantations (6,5 vs 4,4) et de fœtus vivants normaux (5,4 vs 3,8) ont été plus élevés dans ce groupe que dans le groupe témoin.

Travail et accouchement : On ne sait pas si les relaxants musculaires administrés lors d'un accouchement par voie vaginale ont des effets secondaires immédiats ou retardés sur le fœtus ou s'ils augmentent la probabilité d'une réanimation du nouveau-né sera nécessaire. La possibilité de devoir recourir aux forceps pour l'accouchement peut augmenter.

Le bésilate d'atracurium (0,3 mg/kg) a été administré à 26 femmes enceintes pendant un accouchement par césarienne. Aucun effet nocif n'a été imputable à l'atracurium chez aucun des nouveau-nés, bien qu'il ait été montré que de petites quantités d'atracurium ont traversé la barrière placentaire. La possibilité de dépression respiratoire chez le nouveau-né doit toujours être prise en compte suite à une césarienne pendant laquelle un agent bloquant neuromusculaire a été administré. Chez les patients recevant du sulfate de magnésium, la réversion du bloc neuromusculaire peut ne pas être satisfaisante et la dose de bésilate d'atracurium doit être réduite comme indiqué.

Mères qui allaitent : On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lors de l'administration de bésilate d'atracurium à une femme enceinte.

Utilisation pédiatrique : La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques de moins de 1 mois n'ont pas été établies.

Utilisation gériatrique : Depuis la commercialisation en 1983, une expérience clinique non

contrôlée et des données limitées issues d'essais contrôlés n'ont pas identifié de différences en termes d'efficacité, de sécurité d'emploi ni de doses requises, entre des sujets âgés en bonne santé et des patients plus jeunes (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**) ; cependant, comme avec d'autres agents bloquants neuromusculaires, l'utilisation d'une stimulation nerveuse périphérique visant à surveiller la fonction neuromusculaire est conseillée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Observées lors d'études cliniques contrôlées : L'atracurium a été bien toléré et a produit peu de réactions indésirables au cours d'essais cliniques extensifs. La plupart des réactions indésirables ont semblé suggérer une libération d'histamine. Dans des études incluant 875 patients, l'atracurium n'a été arrêté que chez un patient (ayant besoin d'un traitement pour des sécrétions bronchiques) et six autres patients ont eu besoin d'un traitement pour des réactions indésirables imputables à l'atracurium (sifflement respiratoire chez un patient et hypotension chez cinq patients). Parmi les cinq patients ayant eu besoin d'un traitement pour une hypotension, trois présentaient un antécédent de pathologie cardiovasculaire significative. Le taux d'incidence global de réactions indésirables cliniquement importantes a donc été de 7/875, ou 0,8 %.

Le tableau 1 inclut toutes les réactions indésirables imputables à l'atracurium au cours des essais cliniques incluant 875 patients.

TABLE 1 : POURCENTAGE DE PATIENTS RAPPORTANT DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES				
Réaction indésirable	Dose initiale d'atracurium (mg/kg)			
	0,00-0,30 (n=485)	0,31-0,50* (n=366)	≥ 0,60 (n=24)	Total (n=875)
Rougeur cutanée	1,0%	8,7%	29,2%	5,0%
Érythème	0,6%	0,5%	0%	0,6%
Démangeaisons	0,4%	0%	0%	0,2%
Sifflement respiratoire/sécrétions bronchiques	0,2%	0,3%	0%	0,2%
Urticaire	0,2%	0%	0%	0,1%

*Inclut la plage de doses initiales recommandées pour la plupart des patients.

La plupart des réactions indésirables ont eu une faible significativité clinique, sauf lorsqu'elles ont été associées à des modifications hémodynamiques significatives. Le tableau 2 résume les incidences de modifications importantes des signes vitaux notées pendant les essais cliniques de l'atracurium incluant 530 patients, sans pathologie cardiovasculaire, chez lesquels ces paramètres ont été évalués.

TABLE 2 : POURCENTAGE DE PATIENTS PRÉSENTANT DES MODIFICATIONS DES SIGNES VITAUX >30 % APRÈS ADMINISTRATION D'ATRACURIUM

Changement du signe vital	Dose initiale d'atracurium (mg/kg)			Total (n=530)
	0,00-0,30 (n=365)	0,31-0,50* (n=144)	≥ 0,60 (n=21)	
Pression artérielle moyenne				
Augmentation	1,9%	2,8%	0%	2,1%
Diminution	1,1%	2,1%	14,3%	1,9%
Fréquence cardiaque				
Augmentation	1,6%	2,8%	4,8%	2,1%
Diminution	0,8%	0%	0%	0,6%

*Inclut la plage de doses initiales recommandées pour la plupart des patients.

Observées en pratique clinique : Sur la base de l'expérience initiale de la pratique clinique, chez environ 3 millions de patients ayant reçu l'atracurium aux États-Unis et au Royaume-Uni, les réactions indésirables déclarées spontanément ont été peu fréquentes (environ 0,01 à 0,02 %). Les réactions indésirables suivantes font partie des réactions les plus fréquemment rapportées, mais les données disponibles sont insuffisantes pour en estimer l'incidence :

Réactions générales : Réactions allergiques (réponses anaphylactiques ou anaphylactoïdes) qui, dans de rares cas, ont été sévères (p. ex., arrêt cardiaque)

Système musculosquelettique : Bloc inadéquat, bloc prolongé

Système cardiovasculaire : Hypotension, vasodilatation (bouffée vasomotrice), tachycardie, bradycardie

Système respiratoire : Dyspnée, bronchospasme, spasme laryngé

Système tégumentaire : Rash, urticaire, réaction au site d'injection.

De rares cas de convulsions ont été déclarés spontanément chez des patients en USI après perfusion au long cours d'atracurium en appoint d'une ventilation assistée. Les données disponibles sont insuffisantes pour définir la contribution éventuelle de l'atracurium et/ou de son métabolite laudanosine (voir **PRÉCAUTIONS : Utilisation au long cours en unité de soins intensifs [USI]**).

Des cas de réactions allergiques sévères ont été rapportés en post-marketing (réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes), associées à l'utilisation d'agents bloquants neuromusculaires, incluant le bésilate d'atracurium. Dans certains cas, ces réactions ont mis en jeu le pronostic vital et ont été fatales. Parce que ces réactions ont été déclarées spontanément pour une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable (voir **AVERTISSEMENTS** et **PRÉCAUTIONS**).

SURDOSAGE

L'expérience du surdosage de bésilate d'atracurium est limitée. Le risque de surdosage iatrogène peut être minimisé par une surveillance attentive de la réponse de contraction

musculaire à la stimulation nerveuse périphérique. Des doses excessives d'atracurium devraient renforcer les effets pharmacologiques. Un surdosage pourrait accroître le risque de libération d'histamine et d'effets cardiovasculaires, en particulier d'hypotension. Si un traitement de soutien cardiovasculaire est nécessaire, il doit inclure un positionnement adéquat, l'administration de fluides et si nécessaire l'utilisation d'agents vasopresseurs. Il est nécessaire de maintenir libres les voies respiratoires du patient en maintenant une ventilation manuelle ou assistée si nécessaire. Un surdosage peut prolonger la durée du bloc neuromusculaire et une stimulation nerveuse périphérique doit être utilisée pour surveiller la récupération. La récupération peut être facilitée par l'administration d'un agent anticholinestérasique comme la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine, en association avec un agent anticholinergique comme l'atropine ou le glycopyrrolate. Les notices correspondantes doivent être consultées pour prendre connaissance des informations de prescription.

Trois patients pédiatriques (âgés de 3 semaines, 4 mois et 5 mois) ont reçu accidentellement des doses de 0,8 mg/kg à 1 mg/kg de bésilate d'atracurium. Le délai de récupération à 25 % (50 à 55 minutes) après l'administration de ces doses correspondant à 5 à 6 fois la DE_{95} a été modérément plus long que le délai observé après administration de doses correspondant à 2 à 2,5 fois la DE_{95} à des nourrissons (22 à 36 minutes). Les modifications cardiovasculaires ont été minimales. Néanmoins, la possibilité de modifications cardiovasculaires doit être prise en compte en cas de surdosage.

Un patient adulte (âgé de 17 ans) a reçu accidentellement une dose initiale de 1,3 mg/kg de bésilate d'atracurium. Le temps écoulé entre l'injection et une récupération de 25 % (83 minutes) a été environ le double du temps observé après administration de doses maximales recommandées chez l'adulte (35 à 45 minutes). Le patient a présenté des modifications hémodynamiques modérées (augmentation de 13 % de la pression artérielle moyenne et augmentation de 27 % de la fréquence cardiaque) qui ont persisté pendant 40 minutes et n'ont pas nécessité de traitement.

Les DL_{50} en intraveineuse déterminées chez des souris albinos mâles et femelles et chez des rats Wistar mâles sans assistance respiratoire ont été de 1,9, 2,01 et 1,31 mg/kg, respectivement. Les décès sont survenus en 2 minutes et ont été dus à une paralysie respiratoire. La DL_{50} sous-cutanée déterminée chez des rats Wistar mâles sans assistance respiratoire a été de 282,8 mg/kg. Des tremblements, un ptôsis, une perte des réflexes et une insuffisance respiratoire ont précédé le décès, survenu 45 à 120 minutes après injection.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour éviter toute détresse pour le patient, l'atracurium ne doit être administré que lorsque celui-ci est inconscient. L'atracurium ne doit pas être mélangé dans la même seringue ni administré simultanément par la même aiguille que des solutions alcalines (p. ex., solutions de barbituriques).

Le bésilate d'atracurium doit être administré par voie intraveineuse. **NE PAS ADMINISTRER LE BÉSILATE D'ATRACURIUM PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE.** L'administration intramusculaire de bésilate d'atracurium peut entraîner une irritation tissulaire et aucune donnée clinique soutenant cette voie d'administration n'est disponible.

Comme avec d'autres agents bloquants neuromusculaires, l'utilisation d'une stimulation nerveuse périphérique permettra l'utilisation la plus avantageuse du bésilate d'atracurium, minimisant la possibilité d'un surdosage ou d'un sous-dosage et facilitera l'évaluation de la récupération.

Doses en bolus pour l'intubation et l'entretien du bloc neuromusculaire :

Adultes : Une dose de bésilate d'atracurium de 0,4 à 0,5 mg/kg (1,7 à 2,2 fois la DE₉₅), administrée en injection bolus en intraveineuse, est la dose initiale recommandée pour la plupart des patients. Avec cette dose, on devrait obtenir des bonnes ou excellentes conditions pour une intubation non urgente en 2 à 2,5 minutes chez la plupart des patients, le bloc neuromusculaire maximal étant atteint environ 3 à 5 minutes après l'injection. Le bloc neuromusculaire requis cliniquement dure généralement 20 à 35 minutes sous anesthésie équilibrée. Sous anesthésie équilibrée, la récupération à 25 % du contrôle est atteinte environ 35 à 45 minutes après l'injection et la récupération est habituellement complète à 95 % environ 60 minutes après injection.

L'effet de l'atracurium est renforcé par une anesthésie à l'isoflurane ou à l'enflurane. La même dose initiale de bésilate d'atracurium de 0,4 à 0,5 mg/kg peut être utilisée pour l'intubation avant l'administration de ces agents en inhalation ; cependant, si l'atracurium est administré d'abord sous isoflurane ou enflurane à l'état d'équilibre, la dose initiale de bésilate d'atracurium doit être réduite d'environ un tiers, c'est-à-dire à 0,25 à 0,35 mg/kg, pour tenir compte des effets renforçateurs de ces agents anesthésiants. Avec l'halothane, dont l'effet renforçateur de l'effet de l'atracurium n'est que marginal (environ 20 %), des diminutions de dose moins importantes peuvent être envisagées.

Des doses de bésilate d'atracurium de 0,08 à 0,10 mg/kg sont recommandées pour l'entretien du bloc neuromusculaire pendant des procédures chirurgicales prolongées. La première dose d'entretien sera généralement nécessaire 20 à 45 minutes après l'injection initiale de bésilate d'atracurium, mais la nécessité d'administrer des doses d'entretien doit être déterminée par des critères cliniques. En raison de l'absence d'effets cumulés de l'atracurium, les doses d'entretien peuvent être administrées à intervalles relativement réguliers pour chaque patient, d'environ 15 à 25 minutes sous anesthésie équilibrée, légèrement plus longs sous isoflurane et enflurane. Des doses plus élevées d'atracurium (jusqu'à 0,2 mg/kg) permettent d'administrer les doses d'entretien à des intervalles plus longs.

Patients pédiatriques : Aucune adaptation de dose d'atracurium n'est requise pour les patients pédiatriques de deux ans ou plus. Une dose de bésilate d'atracurium de 0,3 à 0,4 mg/kg est recommandée comme dose initiale chez les nourrissons (de 1 mois à 2 ans) sous anesthésie par halothane. La fréquence des doses d'entretien peut devoir être légèrement plus élevée chez les nourrissons et chez les enfants que chez les adultes.

Considérations spéciales : Une dose initiale de bésilate d'atracurium de 0,3 à 0,4 mg/kg, administrée lentement ou en doses divisées en une minute, est recommandée pour les adultes, les enfants ou les nourrissons atteints d'une pathologie cardiovasculaire significative et pour les adultes, les enfants ou les nourrissons présentant un antécédent (p. ex. réactions anaphylactoïdes sévères ou asthme) suggérant un risque plus élevé de libération d'histamine.

Des réductions de dose doivent aussi être envisagées chez les patients présentant une maladie neuromusculaire, des troubles électrolytiques sévères ou une carcinomatose dans lesquels un renforcement du bloc neuromusculaire ou des difficultés lors de la réversion ont été démontrés. On ne dispose d'aucune expérience clinique de l'atracurium chez ces patients et aucune adaptation spécifique de la dose ne peut être recommandée. Aucune adaptation de la dose d'atracurium n'est nécessaire pour les patients insuffisants rénaux.

Une dose initiale de bésilate d'atracurium de 0,3 à 0,4 mg/kg est recommandée chez les adultes après l'utilisation de succinylcholine pour intubation sous anesthésie équilibrée. D'autres diminutions peuvent être souhaitables avec l'utilisation d'anesthésiants en inhalation puissants. Le patient doit être rétabli des effets de la succinylcholine avant administration d'atracurium. Les données disponibles sont insuffisantes pour permettre de recommander une dose initiale d'atracurium spécifique pour administration après utilisation de succinylcholine chez les enfants et les nourrissons.

Utilisation en perfusion continue :

Perfusion au bloc opératoire (BO) : Après administration par injection bolus d'une dose initiale recommandée de bésilate d'atracurium (0,3 à 0,5 mg/kg), une solution diluée de bésilate d'atracurium peut être administrée en perfusion continue aux patients adultes et pédiatriques de 2 ans ou plus pour l'entretien du bloc neuromusculaire lors de procédures chirurgicales prolongées.

La perfusion d'atracurium doit être adaptée pour chaque patient. La vitesse d'administration doit être ajustée en fonction de la réponse du patient, déterminée par stimulation nerveuse périphérique. Utiliser un dispositif de perfusion de précision pour assurer un dosage précis.

La perfusion d'atracurium doit être instaurée seulement après obtention de preuves d'une récupération spontanée après la dose administrée en bolus. Un débit de perfusion initial de 9 à 10 µg/kg/minute peut être nécessaire pour contrer rapidement la récupération spontanée de la fonction neuromusculaire. Ensuite, un débit de 5 à 9 µg/kg/minute devrait être adéquat pour maintenir un bloc neuromusculaire continu dans la plage de 89 à 99 % chez la plupart des patients pédiatriques et adultes sous anesthésie équilibrée. Certains patients peuvent nécessiter des débits de perfusion de seulement 2 µg/kg/minute ou atteignant 15 µg/kg/minute.

L'effet de bloc neuromusculaire de l'atracurium administré en perfusion est renforcé par l'enflurane et l'isoflurane et, dans une moindre mesure, par l'halothane. Une réduction du débit de perfusion de l'atracurium doit donc être envisagée pour les patients recevant une anesthésie en inhalation. Le débit de perfusion de l'atracurium doit être réduit d'environ un tiers sous anesthésie par enflurane ou isoflurane à l'état d'équilibre ; des réductions de moindre ampleur doivent être envisagées avec l'halothane.

Chez les patients sous circulation extracorporelle avec hypothermie induite, il a été démontré que le débit de perfusion de l'atracurium nécessaire pour maintenir une relaxation chirurgicale adéquate pendant l'hypothermie (25 à 28 °C) correspond à environ la moitié du débit requis en cas de normothermie.

La récupération spontanée du bloc neuromusculaire après arrêt de la perfusion d'atracurium devrait avoir lieu à un rythme comparable à celui observé après administration d'une seule dose en bolus.

Perfusion en unité de soins intensifs (USI) : Les principes applicables à la perfusion d'atracurium au BO s'appliquent aussi à son utilisation en USI.

Un débit de perfusion de 11 à 13 µg/kg/min (plage : 4,5 à 29,5) devrait assurer un bloc neuromusculaire adéquat chez les patients adultes en USI. Les informations limitées semblent indiquer que les débits de perfusion requis pour les patients pédiatriques en USI pourraient être plus élevés que chez les patients adultes. Il peut y avoir une forte variabilité interpatients en termes de doses requises, lesquelles peuvent augmenter ou diminuer dans le temps (voir **PRÉCAUTIONS : Utilisation au long cours en unité de soins intensifs [USI]**). Après récupération du bloc neuromusculaire, la ré-administration d'une dose en bolus peut être nécessaire pour rétablir rapidement le bloc neuromusculaire avant reprise de la perfusion.

Tableaux de débit de perfusion : La quantité de solution pour perfusion requise par minute dépend de la concentration de la solution pour perfusion d'atracurium, de la dose souhaitée d'atracurium et du poids du patient. Les tableaux suivants fournissent des directives pour l'administration, en ml/h (équivalant à un débit en microgouttes/minute lorsque 60 microgouttes = 1 ml), de solutions d'atracurium à des concentrations de 0,2 mg/ml (20 mg dans 100 ml) ou 0,5 mg/ml (50 mg dans 100 ml) avec une pompe à perfusion ou un dispositif par gravité.

Tableau 3 : Débits de perfusion du bésilate d'atracurium pour une concentration de 0,2 mg/ml

Poids du patient (kg)	Débit d'administration du médicament (µg/kg/minute)								
	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Débit d'administration de la perfusion (ml/heure)								
30	45	54	63	72	81	90	99	108	117
35	53	63	74	84	95	105	116	126	137
40	60	72	84	96	108	120	132	144	156
45	68	81	95	108	122	135	149	162	176
50	75	90	105	120	135	150	165	180	195
55	83	99	116	132	149	165	182	198	215
60	90	108	126	144	162	180	198	216	234
65	98	117	137	156	176	195	215	234	254
70	105	126	147	168	189	210	231	252	273
75	113	135	158	180	203	225	248	270	293
80	120	144	168	192	216	240	264	288	312
90	135	162	189	216	243	270	297	324	351
100	150	180	210	240	270	300	330	360	390

Tableau 4 : Débits de perfusion du bésilate d'atracurium pour une concentration de 0,5 mg/ml

Poids du patient (kg)	Débit d'administration du médicament ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$)								
	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Débit d'administration de la perfusion (ml/heure)								
30	18	22	25	29	32	36	40	43	47
35	21	25	29	34	38	42	46	50	55
40	24	29	34	38	43	48	53	58	62
45	27	32	38	43	49	54	59	65	70
50	30	36	42	48	54	60	66	72	78
55	33	40	46	53	59	66	73	79	86
60	36	43	50	58	65	72	79	86	94
65	39	47	55	62	70	78	86	94	101
70	42	50	59	67	76	84	92	101	109
75	45	54	63	72	81	90	99	108	117
80	48	58	67	77	86	96	106	115	125
90	54	65	76	86	97	108	119	130	140
100	60	72	84	96	108	120	132	144	156

Compatibilité et mélanges : Les solutions de bésilate d'atracurium peuvent être préparées en ajoutant à la solution injectable de bésilate d'atracurium un diluant approprié, comme une solution injectable de dextrose à 5 %, une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 %. Les solutions pour perfusion doivent être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation. Les solutions inutilisées doivent être jetées. Les solutions contenant 0,2 mg/ml ou 0,5 mg/ml de bésilate d'atracurium dans les diluants ci-dessus peuvent être conservées au réfrigérateur ou à température ambiante pendant 24 heures sans perte significative de leur puissance. Il convient de procéder avec précaution lors de la réalisation du mélange afin d'éviter toute contamination accidentelle. Procéder à l'inspection visuelle de la solution avant administration.

Il a été démontré que la dégradation spontanée du bésilate d'atracurium survient plus rapidement dans la solution Ringer lactate que dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Il est donc recommandé de ne pas utiliser de solution Ringer lactate pour injection comme diluant lors de la préparation des solutions pour injection ou perfusion de bésilate d'atracurium.

Les médicaments pour administration parentérale doivent être inspectés visuellement afin de détecter la présence de particules ou un changement de couleur avant administration dès lors que la solution et le récipient le permettent.

Risque d'erreurs médicamenteuses : L'administration accidentelle d'agents bloquants neuromusculaires peut être fatale. Conserver le bésilate d'atracurium avec le capuchon et la bague intacts et d'une manière qui minimise le risque de choisir un produit incorrect.

PRÉSENTATIONS

La solution injectable de bésilate d'atracurium USP, chaque millilitre contenant 10 mg de bésilate d'atracurium, est fournie comme suit :

Unité de vente	Concentration
NDC 0409-1109-01 Boîte de 10 flacons unidoses	50 mg/5 ml (10 mg/ml)
NDC 0409-1105-02 *Boîte de 10 flacons multidoses	100 mg/10 ml) (10 mg/ml)

*Contient de l'alcool benzylique (voir **AVERTISSEMENTS**).

La solution injectable de bésilate d'atracurium doit être conservée au réfrigérateur entre 2°C et 8°C afin de préserver sa puissance. **NE PAS CONGELER. Protéger de la lumière.**

Conserver les flacons dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation.

Une fois la solution injectable de bésilate d'atracurium retirée du réfrigérateur et placée dans des conditions de conservation à température ambiante (25 °C), utiliser dans les 14 jours, même si elle est remise au réfrigérateur.

Fabriqué par :
Gland Pharma Limited ;
Hyderabad 500043, Inde

Fabriqué pour :
Hospira, Inc.
Lake Forest, IL 60045 États-Unis



LAB-1214-4.0
Révision : 07/2021