

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **BÉSYLATE D'ATRACURIUM INJECTION**

10 mg/mL

Inhibiteur neuromusculaire squelettique

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de Révision: 25 mars 2013

N^o de contrôle : 161881

Pr **BÉSYLATE D'ATRACURIUM INJECTION**

10 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur neuromusculaire squelettique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le bésylate d'atracurium est un inhibiteur neuromusculaire squelettique non dépolarisant à durée d'action intermédiaire. Les agents non dépolarisants s'opposent à l'action neurotransmettrice de l'acétylcholine par compétition au niveau des récepteurs cholinergiques de la plaque motrice. Cet antagoniste peut être inhibé, et le bloc neuromusculaire supprimé, par des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, l'édrophonium et la pyridostigmine.

À doses équipotentes, la durée d'action du bésylate d'atracurium se situe environ entre le tiers et la moitié de celle de la d-tubocurarine, de la métocurine et du pancuronium. Comme pour les autres inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants, plus les doses de bésylate d'atracurium sont élevées, plus le délai d'action est écourté, et plus la durée de l'effet maximal est augmentée.

La pharmacocinétique du bésylate d'atracurium chez l'humain est essentiellement linéaire aux doses variant entre 0,3 et 0,6 mg/kg. La demi-vie d'élimination est d'environ 20 minutes. La durée du bloc neuromusculaire est indépendante du taux plasmatique de pseudocholinestérase et de la fonction rénale.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Bésylate d'Atracurium Injection est indiqué à titre d'appoint à l'anesthésie générale, pour faciliter l'intubation endotrachéale et pour procurer un relâchement des muscles squelettiques durant la chirurgie ou la ventilation assistée. Pour un effet optimal, il faut surveiller la contraction musculaire en réponse à la stimulation des nerfs périphériques.

CONTRE-INDICATIONS

Le bésylate d'atracurium est contre-indiqué chez les patients qui y sont hypersensibles.

MISES EN GARDE

Bésylate d'Atracurium Injection ne doit être administré que par des personnes qualifiées pour pratiquer la respiration artificielle, et ce, uniquement lorsqu'on peut disposer immédiatement de l'équipement nécessaire à l'intubation endotrachéale et à une ventilation adéquate,

notamment les appareils nécessaires à l'administration d'oxygène sous pression positive et à l'élimination du gaz carbonique. Le clinicien doit être en mesure d'assister ou de maîtriser la respiration des anticurarisants (anticholinestérasiques) doivent se trouver à portée de la main. Ne pas administrer Bésylate d'Atracurium Injection par voie intramusculaire.

Le bésylate d'atracurium n'a aucun effet sur la conscience, le seuil de la douleur ou la cération. Il ne faut l'utiliser qu'avec une anesthésie adéquate.

Bésylate d'Atracurium Injection a un pH acide. De ce fait, il ne doit pas être mélangé à des solutions alcalines (comme les solutions barbituriques) dans une même seringue ni administrée simultanément avec ces dernières par la même aiguille au cours d'une perfusion intraveineuse. Le pH obtenu pourrait alors inactiver les effets du médicament et entraîner une précipitation de l'acide libre.

Bésylate d'Atracurium Injection en fioles multidoses de 10 mL contient de l'alcool benzylique. Cet ingrédient a été associé à une fréquence accrue de troubles neurologiques et d'autres complications parfois fatales chez le nouveau-né.

PRÉCAUTIONS

Histamino-libération

On doit tenir compte de la possibilité d'une importante histamino-libération, avec le bronchospasme ou l'anaphylaxie qui s'ensuit, chez les personnes sensibles. Il faut accorder une attention particulière lorsqu'on administre du bésylate d'atracurium à des patients pour qui une importante histamino-libération serait particulièrement dangereuse (comme les personnes atteintes d'une affection cardio-vasculaire cliniquement significative) et chez ceux dont les antécédents (comme de graves réactions anaphylactoides ou de l'asthme) laissent supposer un risque plus élevé. Pour ces patients, on recommande une dose initiale inférieure (0,3 à 0,4 mg/kg) à celle des autres patients, administrée lentement ou en doses fractionnées pendant une minute. L'expérience clinique limitée indique que même à ces doses, la tension artérielle moyenne diminue chez une proportion importante de patients ayant des antécédents d'affection cardio-vasculaire.

Grossesse

Le bésylate d'atracurium pourrait se révéler tératogène à la moitié de la dose recommandée aux humains lorsqu'on l'administre à des lapines non ventilées, par voie sous-cutanée, à des doses sous-paralysantes (voir la rubrique Tératologie de la section TOXICOLOGIE). Par conséquent, le bésylate d'atracurium ne devrait pas être utilisé durant la grossesse, sauf si le médecin juge que les avantages possibles l'emportent sur les risques inconnus.

Obstétrique

On ignore si l'administration de myorelaxants durant l'accouchement par voie vaginale peut avoir des effets indésirables immédiats ou retardés sur le fœtus, ou si elle peut rendre la réanimation du nouveau-né plus souvent nécessaire. Les risques d'accouchement par utilisation de forceps peuvent également être accrus.

Au cours d'une étude ouverte, le bésylate d'atracurium a été administré (0,3 mg/kg) à 26 femmes accouchant par césarienne. Aucun effet néfaste attribuable au médicament ne fut observé chez les nouveau-nés, bien que de petites quantités de médicament aient traversé la barrière placentaire. Lors d'accouchements par césarienne au cours desquels on administre un inhibiteur neuromusculaire, il faut toujours craindre une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Chez les patientes à qui on administre du sulfate de magnésium, la suppression du blocage neuromusculaire n'est pas toujours satisfaisante. Dans ces cas, il faut réduire la dose du bésylate d'atracurium en fonction des directives posologiques.

Mères qui allaitent

On ignore si le bésylate d'atracurium est excrété dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre du bésylate d'atracurium aux femmes qui allaitent.

Enfants

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité du bésylate d'atracurium chez les bébés de moins de un mois.

Patients accusant des affections particulières

Le bésylate d'atracurium peut avoir des effets marqués chez les personnes souffrant de myasthénie grave, du syndrome d'Eaton-Lambert ou d'autres affections neuromusculaires pouvant entraîner une intensification de l'effet des agents non dépolarisants. L'utilisation d'un stimulateur des nerfs périphériques est particulièrement importante si on veut évaluer le blocage neuromusculaire chez ces patients. Il faut prendre les mêmes précautions avec les patients souffrant de troubles électrolytiques graves ou de carcinomatose.

On n'a pas établi l'innocuité du bésylate d'atracurium chez les personnes atteintes d'asthme bronchique.

Obésité

Chez les sujets obèses, on devrait considérer le calcul de la posologie en fonction du poids corporel idéal. Il faut alors accorder une attention particulière à la possibilité qu'une dose insuffisante soit administrée. Les cas graves d'obésité peuvent être associés à des difficultés respiratoires ou ventilatoires nécessitant des soins spéciaux avant, pendant et après l'administration d'inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants.

Hypothermie

L'hypothermie (25 - 28°C) a été associée à une baisse des besoins posologiques en inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants.

Effets cardio-vasculaires

Comme le bésylate d'atracurium n'a aucun effet clinique notable sur la fréquence cardiaque lorsqu'on l'administre à la posologie recommandée, il ne neutralisera pas la bradycardie produite par de nombreux anesthésiques ou par la stimulation vagale.

Hyperthermie maligne

De nombreux facteurs associés à la pratique de l'anesthésie semblent contribuer au déclenchement de l'hyperthermie maligne peranesthésique, un hypermétabolisme du muscle squelettique pouvant comporter un risque mortel. Les anesthésiques halogénés et la succinylcholine sont reconnus comme les principaux agents pharmacologiques déclenchants chez les patients sensibles. À noter que l'hyperthermie maligne peranesthésique peut se manifester en l'absence des facteurs déclenchants établis; de ce fait, le clinicien doit être en mesure de la reconnaître et de la traiter chez tout patient devant subir une anesthésie générale. Les déclarations d'hyperthermie maligne peranesthésique associée à l'emploi du bésylate d'atracurium sont rares.

Brûlures

Une résistance aux inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants peut se développer chez les brûlés. Il se peut qu'on doive augmenter les doses de myorelaxants non dépolarisants, tout dépendant du temps écoulé depuis la brûlure et de l'étendue de cette dernière.

Anomalies électrolytiques

Les anomalies électrolytiques peuvent antagoniser ou potentialiser l'action des inhibiteurs neuromusculaires. Ainsi, on a signalé des cas d'antagonisme imputables à une hyperkaliémie et des cas de potentialisation associés à une hypokaliémie.

L'action des inhibiteurs neuromusculaires peut être amplifiée par les sels de magnésium administrés dans la prise en charge de la toxémie gravidique.

Emploi à long terme à l'unité des soins intensifs

On ne dispose que de données limitées sur l'efficacité et l'innocuité de la perfusion intraveineuse à long terme (pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines) de bésylate d'atracurium dans le but de faciliter la ventilation mécanique chez les patients hospitalisés à l'unité des soins intensifs.

L'information obtenue semble indiquer de grands écarts posologiques entre les patients; les besoins posologiques peuvent en outre augmenter ou diminuer avec le temps.

Dans le cas de ventilation mécanique à long terme, on doit peser les risques et les avantages que comporte le bloc neuromusculaire.

On dispose de peu d'information sur la concentration plasmatique des métabolites du bésylate d'atracurium et sur les conséquences cliniques de leur accumulation suivant l'administration d'atracurium pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines à des patients hospitalisés à l'unité des soins intensifs. La laudanosine est un important métabolite du bésylate d'atracurium; elle exerce une activité biologique sans pour autant entraver la fonction neuromusculaire. Elle produit une hypotension passagère et, quand on l'a administrée à des doses élevées à diverses espèces animales, on a constaté des effets excitateurs cérébraux (fibrillation musculaire généralisée et convulsions). De rares cas de convulsions ont été signalés chez des patients aux soins intensifs ayant reçu du bésylate d'atracurium ou d'autres agents. La plupart de ces sujets présentaient des facteurs prédisposants (tels qu'un traumatisme crânien, un oedème cérébral, une encéphalopathie hypoxique, une encéphalite virale, une urémie). Toutefois, on ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer si la laudanosine contribue aux convulsions chez les patients aux soins intensifs.

Lorsqu'on administre le bésylate d'atracurium ou tout autre inhibiteur neuromusculaire à un

patient aux soins intensifs, il est recommandé d'assurer une surveillance continue de la transmission neuromusculaire au moyen d'un stimulateur des nerfs périphériques. Il faut attendre d'obtenir une réaction certaine à T₁ ou à la première stimulation avant d'administrer toute dose additionnelle de bésylate d'atracurium ou d'un autre inhibiteur neuromusculaire. En l'absence de réaction, on doit interrompre la perfusion jusqu'à l'obtention d'une réponse.

On ignore les effets de l'hémodialyse, de l'hémoperfusion et de l'hémofiltration sur la concentration plasmatique de l'atracurium et de ses métabolites.

Sensibilité/résistance

Anaphylaxie

Des réactions anaphylactiques peuvent survenir suite à l'administration d'agents de blocage neuromusculaire. Ces réactions ont, dans certains cas, mis en jeu le pronostic vital et ont été mortelles. Les précautions nécessaires comme la disponibilité immédiate d'un traitement d'urgence approprié devraient être prises en raison de la gravité potentielle de ces réactions. Des précautions doivent également être prises chez les personnes qui ont déjà présenté des réactions anaphylactiques à d'autres agents de blocage neuromusculaire étant donné qu'une réactivité croisée entre les agents de blocage neuromusculaire a été signalée avec cette classe de médicaments.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'effet du bésylate d'atracurium est intensifié par l'anesthésie à l'isoflurane, à l'enflurane et, d'une façon marginale, à l'halothane (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Parmi les médicaments qui peuvent intensifier le blocage neuromusculaire produit par le bésylate d'atracurium, citons certains antibiotiques (aminosides et polymyxines en particulier), le lithium, les sels de magnésium, la procainamide et la quinidine.

Si d'autres myorelaxants sont également utilisés au cours d'une même opération, il faut tenir compte des effets synergiques ou antagonistes possibles.

L'administration préalable de succinylcholine n'augmente pas la durée d'action, mais elle précipite le déclenchement et peut accroître l'intensité du blocage neuromusculaire produit par le bésylate d'atracurium. Le bésylate d'atracurium ne devrait être administré que lorsque le patient n'est plus sous l'effet du blocage neuromusculaire induit par la succinylcholine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des études cliniques ainsi que les observations en milieu hospitalier ont démontré que le bésylate d'atracurium est bien toléré et provoque peu d'effets indésirables. La plupart des effets indésirables laissaient supposer une histamino-libération. On a signalé des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques constituées; dans de rares cas, ces réactions étaient graves (ex.: arrêt cardiaque). Aux doses recommandées, la rougeur de la peau et la baisse de la tension artérielle moyenne ont été les réactions les plus courantes. L'incidence de diminution de la tension artérielle moyenne était

considérablement plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'affection cardio-vasculaire.

On a comparé l'incidence des effets indésirables du bésylate d'atracurium dans le cadre de trois grandes études prospectives de pharmacovigilance. Celles-ci n'ont révélé aucune réaction nouvelle au bésylate d'atracurium.

Les effets secondaires suivants sont parmi les plus souvent signalés :

Organisme en général : réactions allergiques (anaphylactiques ou anaphylac-toïdes) qui, en de rares cas, ont été graves (ex. : arrêt cardiaque).

Appareil musculo-squelettique : bloc inadéquat, bloc prolongé.

Appareil cardio-vasculaire : hypotension, vasodilatation (rougeur), tachycardie, bradycardie.

Appareil respiratoire : dyspnée, bronchospasme, laryngospasme.

Réactions tégumentaires : éruption cutanée, urticaire, réaction au site d'injection.

De rares cas de convulsions ont été signalés chez des patients aux soins intensifs à qui on avait administré du bésylate d'atracurium par perfusion à long terme pour faciliter la ventilation mécanique. Les données sont insuffisantes pour établir un lien - s'il y a lieu - entre ces réactions et l'atracurium et/ou la laudanose (son métabolite) (voir la rubrique Emploi à long terme à l'unité des soins intensifs, à la section PRÉCAUTIONS).

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789

- par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701E

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes et traitement

Le risque de surdosage iatrogène restreint peut être réduit au minimum si on surveille attentivement la contraction musculaire en réponse à la stimulation des nerfs périphériques. On peut s'attendre à ce que des doses excessives produisent des effets pharmacologiques accrus. Le surdosage peut augmenter le risque d'histamino-libération et d'effets cardio-vasculaires, surtout l'hypotension. Si une assistance cardio-vasculaire est nécessaire, elle doit inclure une mise en position adéquate, l'administration de solutés et, au besoin, l'emploi d'agents vasopresseurs. Les voies aériennes du patient doivent être libres et, en cas de besoin, il faut assurer une ventilation manuelle ou mécanique. Le surdosage peut entraîner un blocage neuromusculaire de plus longue durée, et un stimulateur des nerfs périphériques doit être utilisé pour surveiller la récupération. Cette dernière peut être facilitée par l'administration d'un agent d'inversion comme la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine en association avec un agent anticholinergique comme l'atropine ou le glycopyrrolate.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour éviter l'inconfort du patient, on ne doit pas administrer Bésylate d'Atracurium Injection avant de provoquer l'inconscience. Il ne doit pas être mélangé à des solutions alcalines (comme les solutions barbituriques) dans une même seringue, ni administré simultanément par la même aiguille.

Il faut administrer Bésylate d'Atracurium Injection par voie intraveineuse. **NE PAS ADMINISTRER LE BÉSYLATE D'ATRACURIUM PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE.**

L'administration par voie intramusculaire pourrait irriter les tissus, et il n'existe aucune donnée clinique justifiant cette voie d'administration.

L'utilisation d'un stimulateur des nerfs périphériques pour surveiller la suppression des contractions musculaires et la récupération permet un usage optimal de l'atracurium, tout en réduisant au minimum les risques de surdosage.

Injection en bolus à des fins d'intubation et de maintien du blocage neuromusculaire

Adultes

La dose initiale recommandée pour la plupart des patients est de 0,4 à 0,5 mg/kg (1,7 à 2,2 fois la DE₉₅), par injection intraveineuse administrée en bolus. Dans les cas d'intubation qui ne sont pas urgents, cette dose permet d'obtenir des conditions allant de bonnes à excellentes en 2 à 2,5 minutes chez la plupart des patients, le blocage neuromusculaire maximum étant produit environ 3 à 5 minutes après l'injection. Le blocage neuromusculaire cliniquement efficace dure en général 20 à 35 minutes dans le cadre d'une anesthésie équilibrée. On observe une récupération à 25 % environ 35 à 45 minutes après l'injection, et à 95 %, habituellement 60 minutes après l'injection.

L'effet du bésylate d'atracurium est intensifié par l'anesthésie à l'isoflurane ou à l'enflurane. La même dose initiale de 0,4 à 0,5 mg/kg peut être utilisée pour l'intubation avant l'administration de ces

agents d'inhalation. Toutefois, si le bésylate d'atracurium est administré alors que le patient est déjà sous anesthésie à l'isoflurane ou à l'enflurane, on peut réduire la dose initiale du tiers environ, soit entre 0,25 et 0,35 mg/kg, pour l'adapter à l'effet d'intensification de ces anesthésiques. Lorsqu'on administre le bésylate d'atracurium avec de l'halothane, qui n'a qu'un effet d'intensification marginal (environ 20 %), on peut considérer de plus faibles réductions de doses.

Des doses de 0,08 à 0,10 mg/kg sont recommandées pour maintenir le blocage neuromusculaire durant les opérations chirurgicales prolongées. La première dose d'entretien doit habituellement être administrée 20 à 45 minutes après l'injection initiale de Bésylate d'Atracurium Injection, mais le besoin de doses d'entretien doit être établi selon des critères cliniques. Étant donné que le bésylate d'atracurium n'a pas d'effet cumulatif, les doses d'entretien peuvent être administrées à intervalles relativement réguliers, allant de 15 à 25 minutes si le patient reçoit une anesthésie équilibrée, et à intervalles un peu plus espacés si on administre de l'isoflurane ou de l'enflurane. Des doses plus élevées (jusqu'à 0,2 mg/kg) permettent des intervalles plus longs entre les doses d'entretien.

Enfants

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les enfants de deux ans et plus. On recommande une dose initiale de 0,3 à 0,4 mg/kg chez les bébés (âgés d'un mois à deux ans) anesthésiés à l'halothane. Il peut se révéler nécessaire d'administrer les doses d'entretien à intervalles légèrement plus rapprochés chez les enfants que chez les adultes.

Inversion

On peut supprimer le blocage neuromusculaire produit par le bésylate d'atracurium en administrant un agent anticholinestérase comme la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine, en concomitance avec un agent anticholinergique comme l'atropine ou le glycopyrrolate. Dans les cas d'anesthésie équilibrée, on peut tenter cette suppression environ 20 à 35 minutes après l'administration d'une dose initiale de 0,4 mg à 0,5 mg/kg, ou environ 10 à 30 minutes après l'administration d'une dose d'entretien de 0,08 à 0,10 mg/kg, lorsque le muscle recommence à se contracter. La suppression complète survient habituellement 8 à 10 minutes après l'administration des agents d'inversion. De rares cas de difficultés respiratoires, peut-être dues à une inversion incomplète, ont été signalés après que l'on ait tenté l'inversion pharmacologique du blocage neuromusculaire provoqué par l'atracurium. Comme pour les autres agents de cette catégorie, il y a plus de risques de blocage neuromusculaire résiduel si l'on effectue l'inversion lorsque le blocage est profond ou si l'on administre des doses inadéquates d'agents d'inversion.

Attentions particulières

Une dose initiale de 0,3 à 0,4 mg/kg, administrée lentement ou en doses fractionnées pendant une minute, est recommandée chez les adultes et les enfants atteints d'une affection cardio-vasculaire notable (on a observé une incidence accrue d'épisodes d'hypotension chez ces patients) et chez ceux dont les antécédents laissent supposer un plus grand risque de libération d'histamine (comme de graves réactions anaphylactoides ou de l'asthme).

Il faut également penser à réduire la dose chez les personnes atteintes d'une affection neuromusculaire, de troubles électrolytiques graves ou de carcinomatose, chez qui on a observé une intensification du blocage neuromusculaire ainsi que des difficultés à supprimer ce dernier. Le bésylate d'atracurium n'a fait l'objet d'aucune expérience clinique auprès de ces patients; on ne peut

donc recommander de modification précise de la posologie.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du bésylate d'atracurium chez les patients atteints d'une affection rénale.

Une dose initiale de 0,3 à 0,4 mg/kg est recommandée chez les adultes ayant reçu de la succinylcholine aux fins d'intubation sous anesthésie équilibrée. Il est parfois préférable de réduire la dose à nouveau lorsqu'on emploie des anesthésiques d'inhalation puissants. On devrait permettre au patient de se rétablir des effets de la succinylcholine avant d'administrer le bésylate d'atracurium. Les données sont insuffisantes pour nous permettre de recommander une dose initiale précise de bésylate d'atracurium suivant l'emploi de succinylcholine chez des enfants et des nouveau-nés.

Tout comme avec les autres médicaments d'usage parentéral, lorsque la solution et le contenant le permettent, Bésylate d'Atracurium Injection doit faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler la présence de particules ou d'une coloration anormale, avant que le produit ne soit administré.

Administration par perfusion

Suivant l'injection en bolus de la dose initiale recommandée de Bésylate d'Atracurium Injection (0,3 à 0,5 mg/kg), on peut administrer la solution diluée par perfusion continue afin de maintenir le blocage neuromusculaire durant les interventions chirurgicales prolongées chez les adultes et les enfants de deux ans et plus.

Le recours à la perfusion intraveineuse à long terme dans le but de faciliter la ventilation mécanique chez les patients aux soins intensifs n'a pas été suffisamment étudié pour nous permettre de formuler des recommandations posologiques (voir la rubrique Emploi à long terme à l'unité de soins intensifs à la section PRÉCAUTIONS).

La perfusion doit être adaptée aux besoins de chaque patient. La vitesse d'administration doit être ajustée selon la réaction à la stimulation des nerfs périphériques. Pour obtenir des doses aussi exactes que possible, l'emploi d'une pompe à perfusion de précision est tout indiqué.

Il faut attendre les premiers signes de récupération spontanée de la dose initiale avant de commencer la perfusion. Il peut se révéler nécessaire d'amorcer cette dernière à une vitesse de 9 à 10 mcg/kg/min afin de neutraliser sans délai la récupération des fonctions neuromusculaires. Ensuite, une vitesse de perfusion de 5 à 9 mcg/kg/min devrait pouvoir maintenir un blocage neuromusculaire continu de 89 % à 99 % chez la plupart des enfants et des adultes recevant une anesthésie équilibrée. Certains patients peuvent nécessiter une vitesse de perfusion d'à peine 2 mcg/kg/min, ou inversement, aussi élevée que 15 mcg/kg/min.

Les effets de blocage neuromusculaire du bésylate d'atracurium administré par perfusion sont intensifiés par l'enflurane, l'isoflurane et, dans une moindre mesure, l'halothane. Il faut donc envisager de ralentir la vitesse de perfusion du bésylate d'atracurium chez les sujets recevant des agents anesthésiques par inhalation. La vitesse de perfusion doit être réduite d'environ le tiers dans le cas d'une anesthésie à l'enflurane ou à l'isoflurane parvenue à l'état d'équilibre; il faut prévoir une moins grande diminution de dose si on administre de l'halothane.

Chez les sujets faisant l'objet d'un pontage coronarien avec hypothermie provoquée (25 - 28°C), on a constaté que la vitesse de perfusion nécessaire au maintien d'un relâchement musculaire adéquat était diminuée environ de moitié par rapport à la vitesse utilisée dans les cas de normothermie.

La récupération spontanée du blocage neuromusculaire suivant l'arrêt de la perfusion devrait s'effectuer à un rythme comparable à celui observé suivant l'administration d'une dose unique par injection en bolus.

La quantité de solution requise par minute de perfusion varie selon la concentration du bésylate d'atracurium, la dose requise et le poids du patient. Les tableaux ci-après indiquent les vitesses de perfusion recommandées en mL/h (équivalent aux microgouttes/min quand 60 microgouttes = 1 mL) pour l'administration d'une solution médicamenteuse à des concentrations de 0,2 mg/mL (20 mg dans 100 mL) ou de 0,5 mg/mL (50 mg dans 100 mL) à l'aide d'une pompe à perfusion ou d'un dispositif d'écoulement utilisant la gravité.

Comme c'est le cas avec tous les médicaments à administration parentérale, les préparations pour injection intraveineuse doivent, avant d'être administrées, faire l'objet d'une inspection visuelle pour sa limpidité, afin de détecter la présence de particules, un changement de coloration, un précipité et une fuite éventuelle, chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

**Tableau 1 : Vitesse de perfusion du bésylate d'atracurium
à une concentration de 0,2 mg/mL**

Poids du patient (kg)	Vitesse d'administration (mcg/kg/min)					
	5	6	7	8	9	10
	Vitesse de perfusion (mL/hre)					
30	45	54	63	72	81	90
35	53	63	74	84	95	105
40	60	72	84	96	108	120
45	68	81	95	108	122	135
50	75	90	105	120	135	150
55	83	99	116	132	149	165
60	90	108	126	144	162	180
65	98	117	137	156	176	195
70	105	126	147	168	189	210
75	113	135	158	180	203	225
80	120	144	168	192	216	240
90	135	162	189	216	243	270
100	150	180	210	240	270	300

**Tableau 2 : Vitesse de perfusion du bésylate d'atracurium
à une concentration de 0,5 mg/mL**

Poids du patient (kg)	Vitesse d'administration (mcg/kg/min)					
	5	6	7	8	9	10
	Vitesse de perfusion (mL/hre)					
30	18	22	25	29	32	36
35	21	25	29	34	38	42
40	24	29	34	38	43	48
45	27	32	38	43	49	54
50	30	36	42	48	54	60
55	33	40	46	53	59	66
60	36	43	50	58	65	72
65	39	47	55	62	70	78
70	42	50	59	67	76	84
75	45	54	63	72	81	90
80	48	58	67	77	86	96
90	54	65	76	86	97	108
100	60	72	84	96	108	120

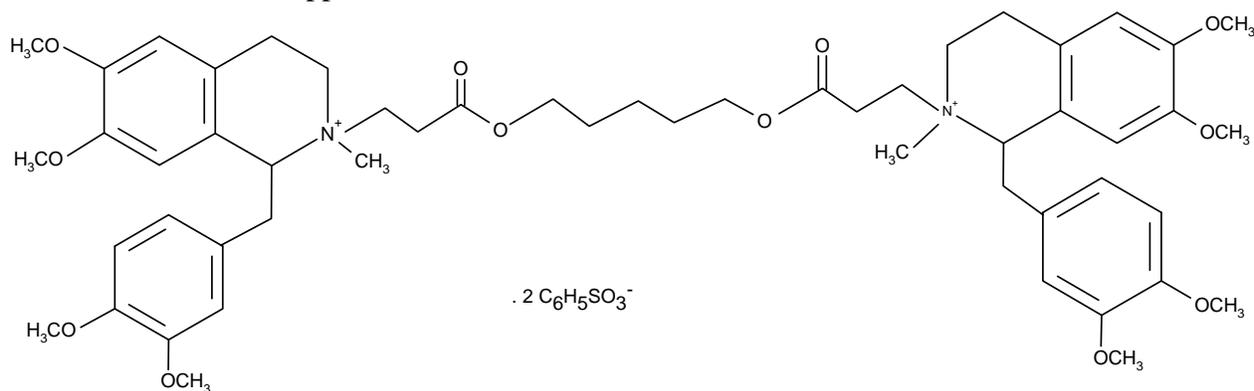
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Bésylate d'atracurium

Nom chimique : 2,2'-[Pentaméthylènebis (oxycarbonyléthylène)]bis-(1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1-vératrylisoquinolinium) dibenzènesulfonate

Formule développée :



Formule moléculaire : $\text{C}_{65}\text{H}_{82}\text{N}_2\text{O}_{18}\text{S}_2$

Masse moléculaire : 1243,51

Description: Le bésylate d'atracurium est une molécule complexe comprenant quatre sites de fixation où différentes configurations stéréochimiques peuvent se produire. Toutefois, la symétrie de la molécule présente seulement dix différents isomères possibles au lieu de seize. La fabrication du bésylate d'atracurium fait que ces isomères sont produits en quantités inégales, mais selon un rapport constant. Les molécules dans lesquelles le groupe méthyle lié à l'azote quaternaire est situé du côté opposé au noyau benzylique substitué adjacent, prédominent selon un rapport d'environ 3:1.

Le bésylate d'atracurium se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanc à jaune pâle. Il est soluble dans l'acétonitrile et le chloroforme, soluble dans l'eau, et pratiquement insoluble dans l'éther diéthylique. Il a un pH (solution aqueuse 1 %) de 5.0 - 7.0 et un point de fusion de 85 - 90°C.

FORMES POSOLOGIQUES ET COMPOSITION

Bésylate d'Atracurium Injection est une solution aqueuse stérile. Son pH est ajusté entre 3,4 et 3,7 avec de l'acide benzènesulfonique.

Fioles multidoses de 10 mL: Chaque mL contient 10 mg de bésylate d'atracurium dans de l'eau pour injection, avec de l'alcool benzylique à 0,9 % v/v comme agent de conservation et de l'acide benzènesulfonique pour ajuster le pH.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 2 et 8 °C. Protéger du gel. Protéger de la lumière.

Bésylate d'atracurium pour perfusion continue

Les solutions pour perfusion peuvent être préparées par l'ajout de Bésylate d'Atracurium Injection à un diluant approprié, tel qu'une solution injectable de dextrose à 5 % USP ou une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% USP. Les solutions de bésylate d'atracurium diluées à 0,2 mg/mL ou à 0,5 mg/mL peuvent être conservées au réfrigérateur pendant 24 heures sans risque de perte notable de teneur. Les solutions pour perfusion doivent être administrées dans les 24 heures suivant leur préparation. Jeter toute solution inutilisée.

La dégradation spontanée du bésylate d'atracurium se produit plus rapidement dans une solution de Lactate-Ringer; de ce fait, il n'est pas recommandé de diluer le bésylate d'atracurium dans une solution de Lactate-Ringer injectable USP, pour fins de perfusion.

Il faut prendre toutes les mesures de précaution nécessaires pour éviter la contamination des solutions lors de leur préparation. Comme c'est le cas avec tous les médicaments à administration parentérale, les préparations pour injection intraveineuse doivent, avant d'être administrées, faire l'objet d'une inspection visuelle pour sa limpidité, afin de détecter la présence de particules, un changement de coloration, un précipité et une fuite éventuelle, chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

CONDITIONNEMENT

Bésylate d'Atracurium Injection, 10 mg/mL, est disponible en fioles ambrées multidoses de 10 mL, boîtes de 10.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le bésylate d'atracurium est un inhibiteur neuromusculaire squelettique non dépolarisant.

La DE₉₅ moyenne (dose nécessaire pour obtenir une suppression à 95 % de la contraction

musculaire) est de 0,23 mg/kg. Une dose initiale de bésylate d'atracurium de 0,4 à 0,5 mg/kg produit habituellement un blocage neuromusculaire complet 3 à 5 minutes après l'injection. Cette dose permet d'effectuer une intubation dans de bonnes, voire d'excellentes conditions en 2 à 2,5 minutes. Dans les cas d'anesthésie équilibrée, le retour à la normale après le blocage neuromusculaire commence environ 20 à 35 minutes après l'injection. La récupération à 25 % est atteinte environ 35 à 45 minutes après l'injection, et la récupération à 95 % environ 60 à 70 minutes après l'injection.

Avec le bésylate d'atracurium, le blocage neuromusculaire est intensifié par l'utilisation de puissants agents anesthésiques par inhalation. L'isoflurane et l'enflurane intensifient l'effet du bésylate d'atracurium et prolongent le blocage neuromusculaire d'environ 35 %. Par contre, l'halothane a un effet d'intensification marginal (environ 20 %) (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration répétée de doses d'entretien n'a aucun effet cumulatif sur la durée du blocage neuromusculaire. Par conséquent, les doses peuvent être administrées à intervalles réguliers, la durée de leur effet étant prévisible. Après une dose initiale de 0,4 à 0,5 mg/kg administrée dans le cadre d'une anesthésie équilibrée, la première dose d'entretien (on suggère 0,08 à 0,10 mg/kg) est habituellement requise au bout de 20 à 45 minutes, et les doses d'entretien subséquentes à environ 15 à 25 minutes d'intervalle.

Lorsque les effets inhibiteurs commencent à s'estomper, le délai de récupération est moins long qu'avec la d-tubocurarine, la métocurine et le pancuronium. Dans le contexte de l'anesthésie équilibrée, quelle que soit la dose, la récupération complète (à 95 %) est atteinte environ 30 minutes après que le blocage complet ait commencé à s'estomper. Sous anesthésie à l'halothane, à l'enflurane ou à l'isoflurane, la récupération complète (à 95 %) prend environ 40 minutes. Les doses répétées n'ont aucun effet cumulatif sur le temps de récupération.

Le blocage neuromusculaire produit par le bésylate d'atracurium peut être supprimé 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. Dans les cas d'anesthésie équilibrée, on peut administrer ces agents d'inversion environ 20 à 35 minutes après une dose initiale 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 le muscle recommence à se contracter. L'inversion totale est habituellement obtenue 8 à 10 minutes après l'administration des agents d'inversion. De rares cas de difficultés respiratoires, peut-être dues à une inversion incomplète, ont été signalés après que l'on ait tenté l'inversion pharmacologique du blocage neuromusculaire au bésylate d'atracurium. Comme pour les autres agents de cette catégorie, il y a plus de risques de blocage neuromusculaire résiduel si l'on effectue l'inversion lorsque le blocage est intense ou si l'on administre des doses inadéquates d'agents d'inversion.

La pharmacocinétique du bésylate d'atracurium chez l'humain est essentiellement linéaire aux doses variant entre 0,3 et 0,6 mg/kg. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 20 minutes. La durée du blocage neuromusculaire produit par le médicament ne corrèle pas avec les concentrations plasmatiques de pseudocholinestérase et elle ne dépend aucunement de la fonction rénale. Cela confirme les résultats d'études *in vivo* et *in vitro* qui indiquent que le bésylate d'atracurium est inactivé dans le plasma par le biais de deux voies non oxydatives : l'hydrolyse des esters (catalysée

par des estérases non spécifiques) et le processus d'élimination de Hofmann (processus chimique non enzymatique qui se produit au pH physiologique). On observe un certain transfert placentaire chez les humains.

Des études radio-marquées ont démontré que le bésylate d'atracurium subit une forte dégradation chez les chats, et que ni les reins ni le foie jouent un rôle important dans son élimination. Les excrétions biliaire et urinaire constituaient les principales voies d'excrétion de la radioactivité (au total, plus de 90 % de la dose marquée dans les sept heures suivant l'administration), dont le médicament ne représentait qu'une fraction minime. Les métabolites présents dans la bile et l'urine étaient semblables; ils contenaient des produits de l'élimination de Hofmann et de l'hydrolyse des esters.

L'histamino-libération et les variations hémodynamiques étaient minimales avec des doses initiales de bésylate d'atracurium atteignant jusqu'à 0,4 mg/kg. Il semble y avoir une corrélation entre l'histamino-libération modérée faisant suite à l'administration d'une dose de 0,6 mg/kg et la réduction passagère (moins de 5 minutes) de la tension artérielle accompagnée d'une brève (2 à 3 minutes) rougeur de la peau. Chez la plupart des patients, ces effets ont peu d'importance sur le plan clinique. Toutefois, le risque d'une importante histamino-libération chez les personnes sensibles ou chez celles où cette libération serait particulièrement dangereuse (ex.: patients souffrant d'une affection cardio-vasculaire notable) doit être pris en considération.

On ignore si l'utilisation préalable d'autres inhibiteurs neuromusculaires non dépolarisants a un effet quelconque sur l'activité du bésylate d'atracurium. L'administration préalable de succinylcholine réduit d'environ 2 à 3 minutes le délai d'obtention du blocage maximal et intensifie parfois l'ampleur de ce dernier. Le bésylate d'atracurium ne doit pas être administré au malade avant que le blocage neuromusculaire à la succinylcholine ne se soit estompé.

TOXICOLOGIE

Aiguë

La DL₅₀ du bésylate d'atracurium administré par voie intraveineuse est d'environ 1,95 mg/kg chez la souris et de 1,31 mg/kg chez le rat. La mort survient en moins de deux minutes, à la suite d'une paralysie respiratoire. La DL₅₀ par voie sous-cutanée est de 2,82 mg/kg chez le rat. La mort, précédée de tremblements, de ptose, d'abolition des réflexes et d'insuffisance respiratoire, survient 45 à 120 minutes après l'injection sous-cutanée.

Subaiguë

Le bésylate d'atracurium a été administré par voie intraveineuse à des chiens anesthésiés et ventilés, et ce, deux fois par semaine pendant trois semaines (total de six doses). Les doses initiales en bolus de 0,3 mg/kg ou de 0,9 mg/kg étaient suivies de doses additionnelles, administrées à intervalles réguliers pendant quatre heures. Les évaluations qui visaient à surveiller les changements de l'aspect et du comportement en général, les signes cliniques, ainsi que les modifications sur les plans de l'ophtalmologie, de l'électrocardiographie, de l'hématologie, de la biochimie, de l'analyse des urines, de la pathologie macroscopique et de l'histopathologie n'ont révélé aucun effet causé par le traitement.

L'administration de bésylate d'atracurium par voie sous-cutanée a fait l'objet d'une étude sur des singes et des rats non ventilés. Les doses maximales (non létales) tolérées ont été administrées deux à quatre fois par jour pendant quatre semaines chez les singes, et une fois par jour pendant 14 jours chez les rats. Chez les singes, on n'a noté aucun effet causé par le médicament, à part les effets attribuables au blocage neuromusculaire. Chez les rats, on a observé, à l'autopsie, une inflammation au site d'injection (confirmée de manière histologique), ce qui pourrait expliquer l'augmentation du nombre de leucocytes et de la concentration plasmatique de potassium. Cette augmentation a été attribuée à l'altération du site d'injection, ou à l'hypoxie et à l'acidose causées par le blocage neuromusculaire.

Tératologie

Le bésylate d'atracurium a été administré par voie sous-cutanée à des lapines blanches de Nouvelle-Zélande non ventilées, du 6^e au 18^e jour de la gestation. Les doses administrées étaient de 0,15 mg/kg, une fois par jour, et de 0,10 mg/kg, deux fois par jour. Il s'est produit une détresse respiratoire létale chez deux lapines qui recevaient 0,15 mg/kg et chez une des lapines qui recevaient 0,10 mg/kg. Une détresse respiratoire passagère et d'autres signes de blocage neuromusculaire sont apparus chez 10 des 19 lapines qui recevaient 0,15 mg/kg et chez quatre des 20 lapines qui recevaient 0,10 mg/kg. On a noté une incidence accrue de certaines anomalies ou variations spontanées dans l'un ou les deux groupes traités, par rapport au groupe témoin. De plus, on a observé une vessie bilobée chez un des 60 foetus à la dose médiane et chez trois des 67 foetus à la dose élevée. La documentation indique que l'incidence de vessie bilobée parmi les lapins blancs de Nouvelle-Zélande est inférieure à 0,01 %.

Mutagénicité

Des épreuves répétées de détection sur des lymphomes de souris L5178Y/TK+/- ont toutes révélé que le bésylate d'atracurium était mutagène en présence ainsi qu'en l'absence d'activation métabolique.

L'épreuve d'Ames sur Salmonella a donné des résultats négatifs à des concentrations allant jusqu'à 1000 mcg/mL. Il en fut de même pour les essais cytogéniques effectués sur la moelle osseuse de rats à des doses sous-paralysantes.

Études spéciales

On a cherché à déterminer si le bésylate d'atracurium pouvait favoriser l'hyperthermie maligne chez des cochons Pietrain sensibles. Des doses intraveineuses de 2,5 ou de 10,0 mg/kg n'ont provoqué aucun signe d'hyperthermie maligne. Après que les effets du médicament furent estompés, l'administration d'autres agents a provoqué une hyperthermie maligne chez tous les cochons.

Le bésylate d'atracurium n'a nullement affecté la respiration de chatons nouveau-nés, accouchés par césarienne, dont la mère avait reçu des doses de 0,1 ou de 0,6 mg/kg. Il n'y avait aucune trace de médicament dans les prélèvements de sang des chatons nouveau-nés, ce qui signifie qu'il ne s'est pas produit de transfert placentaire. L'administration intraveineuse de bésylate d'atracurium à des chatons accouchés par césarienne n'a causé aucune suppression respiratoire marquée, bien que les concentrations sanguines aient été 10 à 50 fois supérieures à celles qui auraient suffi à paralyser complètement la respiration des mères.

Des signes minimes d'irritation ont été observés chez des chiens traités par voie intraveineuse, intramusculaire ou périverneuse avec 10 mg/mL ou 25 mg/mL de solution aqueuse.

Des études *in vitro* sur les effets du bésylate d'atracurium sur le sang humain indiquent peu de risques d'effets marqués sur le sang lorsqu'on administre des doses thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

1. Atkinson RS, Rushman GB, Lee JA. A synopsis of anaesthesia. Bristol UK: Wright, 1987: 282-90.
2. Atracurium besylate. In: Trissel LA, ed. Handbook on injectable drugs. 7th Edition. American Society of Hospital Pharmacists, Inc, 1992: 88-90.
3. Attia RR, Grogono AW, Domer FR, eds. In: Practical anesthetic pharmacology. Second Edition. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 1987: 96-7.
4. Baraka A, Wakid N, Noueihed R, Karam H, Bolotova N. Pseudocholinesterase activity and atracurium v. suxamethonium block. *Br J Anaesth* 1986; 58: 91S-95S.
5. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Moss J, Gionfriddo M. Histamine-releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1983; 55: 105S-106S.
6. Basta SJ, Ali HH, Savarese JJ, et al. Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A): a new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg* 1982; 61: 723-9.
7. Beemer GH, Dennis WL, Platt PR, et al. Adverse reactions to atracurium and alcuronium. A prospective surveillance study. *Br J Anaesth* 1988; 61: 680-4.
8. Dodgson MS, Heier T, Steen PA. Atracurium compared with suxamethonium for outpatient laparoscopy. *Br J Anaesth* 1986; 58: 40S-43S.
9. Flynn PJ, Hughes R, Walton B, Jothilingam S. Use of atracurium infusions for general surgical procedures including cardiac surgery with induced hypothermia. *Br J Anaesth* 1983; 55: 135S-138S.
10. Frank M, Flynn PJ, Hughes R. Atracurium in obstetric anaesthesia. A preliminary report. *Br J Anaesth* 1983; 55: 113S-114S.
11. Gergis SD, Sokoll MD, Mehta M, et al. Intubation conditions after atracurium and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1983; 55: 83S-86S.
12. Goudsouzian NG. Atracurium in infants and children. *Br J Anaesth* 1986; 58: 23S - 28S.
13. Gramstad L, Lilleaasen P, Minsaas B. Comparative study of atracurium, vecuronium and pancuronium. *Br J Anaesth* 1983; 55: 95S-96S.
14. Hughes R. Atracurium: An overview. *Br J Anaesth* 1986; 58: 2S-5S.
15. Hunter JM. Use of atracurium in patients with myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 1986; 58: 89S.
16. Jick H, Andrews EB, Tilson HH, et al. Atracurium - a post-marketing surveillance study: methods and US experience. *Br J Anaesth* 1989; 62: 590-5.
17. Lawson DH, Paice GM, Glavin RJ, et al. Atracurium - a post-marketing surveillance study: UK study and discussion. *Br J Anaesth* 1989; 62: 596-600.

18. Neematallah FA, Abdelrazek A, Ibrahim M. Comparative study on the effect of pancuronium and atracurium in normal patients and patients with bilharzial hepatic fibrosis. *Br J Anaesth* 1986; 58: 90S.
19. Neill EAM, Chapple DJ, Thompson CW. Metabolism and kinetics of atracurium: an overview. *Br J Anaesth* 1983; 55: 23S - 25S.
20. Neill EAM, Chapple DJ. Metabolic studies in the cat with atracurium: a neuromuscular blocking agent designed for non-enzymic inactivation at physiological pH. *Zenobiotica* 1982; 12: 203 - 10.
21. Nightengale DA, Bush GH. Atracurium in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983; 55: 115S.
22. Nondepolarizing Relaxants. In: Bevan DR, Bevan JC, Donati F, eds. *Muscle relaxants in clinical anesthesia*. Chapter 6. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1988: 133-55.
23. Parker CJR, Jones JE, Hunter JM. Disposition of infusions of atracurium and its metabolite, laudanosine, in patients in renal and respiratory failure in an ITU. *Br J Anaesth* 1988; 61: 531-40.
24. Payne JP, Hughes R. Evaluation of atracurium in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1981; 53: 45-54.
25. Pokar H, Brandt L. Haemodynamic effects of atracurium in patients after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1983; 55: 139S.
26. Ramsey FM, White PA, Stullken EH, et al. Neuromuscular and hemodynamic effects of atracurium during enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 53: A254.
27. Reilly CS, Nimmo WS. New intravenous anaesthetics and neuromuscular blocking drugs. A review of their properties and clinical use. *Drugs* 1987; 34: 98-135.
28. Rowlands DE. Atracurium in clinical anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983; 55: 125S-128S.
29. Rowlands DE. Atracurium in the severely ill. *Br J Anaesth* 1983; 55: 123S-124S.
30. Rowlands DE. Atracurium in the elderly. *Br J Anaesth* 1986; 58: 39S.
31. Savarese JJ, Gargarian M, Scott RPF, Embree PB, Ali HH, Basta SJ, Sunder N, Weakly JN, Batson AG. Efficacy of atracurium as a continuous infusion. *Br J Anaesth* 1986; 58: 55S.
32. Skarpa M, Dayan AD, Follenfant M, et al. Toxicity testing of atracurium. *Br J Anaesth* 1983; 55: 27S - 29S.
33. Sokoll MD, Gergis SD, Mehta M, et al. Haemodynamic effects of atracurium in surgical patients under nitrous oxide, oxygen and isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983; 55: 77S-79S.

34. Stirt JA, Katz RL, Murray AL, et al. Modification of atracurium blockade by halothane and by suxamethonium. *Br J Anaesth* 1983; 55: 71S - 75S.
35. Summary Basis of Approval: Tracrium (atracurium besylate). Document No. 34146. Rockville, MD: FOI Services, Inc.
36. Tracrium (atracurium besylate). In: Gillis MC, ed. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1996: 1492-4.
37. Tracrium Injection (atracurium besylate). In: Arky R, ed. *Physicians' desk reference*, 1996: 1183 - 5.
38. Varin F, Ducharme J, Theoret Y, et al. Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 18-25.
39. Wadon AJ, Dogra S, Anand S. Atracurium infusion in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 1986; 58: 64S-67S.
40. Ward S, Neill EAM, Weatherley BC, Corall IM. Pharmacokinetics of atracurium besylate in healthy patients (after a single IV bolus dose). *Br J Anaesth* 1983; 55: 113-8.
41. Ward S, Weatherley BC. Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites. *Br J Anaesth* 1986; 58: 6S-10S.
42. Williams SG, Neill EAM. Elimination pathways for atracurium. *Br J Anaesth* 1986; 58: 111S - 112S.