

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТРАКРИУМ 10 mg/ml инжекционен разтвор
TRACRIUM 10 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 10 mg атракуриев безилат (*atracurium besylate*).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TRACRIUM е високоселективен, конкурентен или недеполяризиращ нервно-мускулен блокер. Прилага се като допълнение към общата анестезия или при седирани пациенти в реанимация. Води до релаксация на скелетната мускулатура, като по този начин улеснява ендотрахеалната интубация и механичната вентилация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение: интравенозно (интравенозно инжектиране или продължителна инфузия).

Приложение под формата на инжекция при възрастни:

TRACRIUM се прилага като интравенозна инжекция.

При възрастни се препоръчва доза от 0,3 до 0,6 mg/kg (в зависимост от необходимата продължителност на пълния блок). Описаната доза осигурява подходяща релаксация за период от 15 до 35 минути.

Ендотрахеалната интубация може да се извърши около 90 секунди след интравенозно инжектиране на 0,5 до 0,6 mg/kg от лекарството.

При необходимост, може да се постигне удължаване на пълния блок с допълнителни дози от 0,1 до 0,2 mg/kg. Приложението на подходящи допълнителни дози не води до задълбочаване на нервно-мускулната блокада.

Спонтанно възстановяване от пълния блок се постига след около 35 минути. Това се верифицира чрез възстановяване на тетаничния отговор в стойности до 95 % от нормалната нервно-мускулна функция.

Бързо прекратяване на нервно-мускулната блокада, причинена от TRACRIUM, се постига чрез приложение на стандартни дози инхибитори на холинестеразата като неостигмин и едрофониум и едновременно или предварително приложение на атропин. По този начин не се установяват прояви на рекураризация.

Приложение под формата на инфузия при възрастни:

След болус приложение на начална доза от 0,3 до 0,6 mg/kg, за поддържане на нервно-мускулния блок при продължителни хирургични процедури, TRACRIUM може да се прилага като продължителна инфузия със скорост 0,3 до 0,6 mg/kg/h.

TRACRIUM може да се прилага под формата на инфузия при описаната скорост на приложение при операции с прилагане на кардио-пулмонарен байпас. При индуциране на хипотермия до телесна температура 25-26°C, се забавя инактивирането на атракуриум. По този начин при ниски температури, пълен нервно-мускулен блок може да се поддържа при два пъти по-ниска скорост на инфузия.

TRACRIUM е съвместим с изброените разтвори за интравенозна инфузия за съответния период от време, както следва:

Разтвор за интравенозна инфузия	Период на запазване на стабилност на разтвора
NaCl (0,9 % w/v) <i>BP</i>	24 часа
Glucose (5 % w/v) <i>BP</i>	8 часа
Ringer's injection <i>USP</i>	8 часа
NaCl (0,18 % w/v) и Glucose (4 % w/v) <i>BP</i>	8 часа
Compound Na Lactate (Hartmann) <i>BP</i>	4 часа

При разреждане в описаните разтвори трябва да се достигне концентрация на атракуриум равна или по-висока от 0,5 mg/ml. Получените разтвори се запазват стабилни за посочените периоди от време при съхранение на дневна светлина и температура до 30°C.

Приложение при новородени:

Приложението на TRACRIUM не се препоръчва при новородени, тъй като не са налични достатъчно данни (вж. точка 5.1).

Приложение при деца:

При деца на възраст над 1 месец се прилага доза спрямо телесната маса, подобна на тази за възрастни.

Приложение при пациенти в напреднала възраст:

При тези пациенти TRACRIUM може да се прилага в стандартни дози. Въпреки това се препоръчва приложение на най-ниската начална терапевтична доза чрез бавна венозна инфузия.

Приложение при пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност:

При всички степени, включително в краен стадий на тези заболявания, TRACRIUM може да се прилага в стандартни дози.

Приложение при пациенти със заболяване на сърдечно-съдовата система:

При пациенти с клинично значимо заболяване, началната доза TRACRIUM трябва да се прилага за период над 60 секунди.

Приложение при пациенти в реанимация:

След болус приложение на начална доза TRACRIUM от 0,3 до 0,6 mg/kg, за поддържане на нервно-мускулен блок се препоръчва продължително приложение на инфузия при скорост 11 – 13 µg/kg/min (0,65 до 0,78 mg/kg/h). При отделните пациенти може да има разлика в необходимата доза, като може да е необходимо приложение на по-ниска или по-висока доза. При някои пациенти е необходимо приложение на продукта при скорост по-ниска от 4,5 µg/kg/min (0,27 mg/kg/h) или по-висока от 29,5 µg/kg/min (1,77 mg/kg/h).

Скоростта на спонтанно възстановяване от нервно-мускулния блок след инфузия на TRACRIUM при пациенти в реанимация не зависи от продължителността на приложение. Спонтанното възстановяване до съотношението train-of-four > 0,75 (съотношението между силата на четвъртия спрямо първия импулс, индуциращ мускулно съкращение в последователността от 4 поредни нарастващи по амплитуда импулси) може да се очаква да се появи приблизително след период от 60 минути. При някои клинични проучвания продължителността на този период е от 32 до 108 минути.

Мониториране:

Както при всички нервно-мускулни блокери, по време на приложение на TRACRIUM за точно определяне на необходимата доза се препоръчва мониториране на функцията на нервно-мускулния апарат.

4.3 Противопоказания

Атракуриум е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към атракуриум, цисатракуриум или бензенсулфонова киселина.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Подобно на всички други нервно-мускулни блокери, атракуриум води до парализа на дихателните, както и на другите скелетни мускули, но няма ефект върху съзнанието. Атракуриум трябва да се прилага само при адекватна обща анестезия и единствено от опитен анестезиолог или под негово наблюдение, при наличие на подходяща апаратура за ендотрахеална интубация и изкуствена вентилация.

По време на приложение на атракуриум има вероятност за освобождаване на хистамин при пациенти с повишена атопична реактивност. TRACRIUM трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за повишена чувствителност към ефектите на хистамина. По специално, при пациенти с анамнеза за алергия и астма може да се развие бронхоспазм.

Атракуриум трябва да се прилага с внимание при пациенти със свръхчувствителност към други нервно-мускулни блокери, тъй като е докладвана висока степен на кръстосана чувствителност (над 50 %) между нервно-мускулните блокери (вж. точка 4.3).

TRACRIUM няма значими вагусови или ганглиоблокиращи свойства при приложение в препоръчаните дози. По тази причина TRACRIUM няма клинично значими ефекти върху сърдечната честота след приложение в препоръчаните дози, като не се очаква неутрализиране на брадикардията, предизвиквана от много анестетици или в резултат от вагусовата стимулация по време на операция.

Както при другите недеполяризиращи нервно-мускулни блокери, може да се очаква повишена чувствителност към атракуриум при пациенти с *myasthenia gravis*, други нервно-мускулни заболявания и тежък електролитен дисбаланс.

TRACRIUM трябва да се прилага за период над 60 секунди при пациенти, при които има възможност за повишена чувствителност към понижаване на артериалното налягане, например при хиповолемични пациенти.

TRACRIUM се инактивира при високо рН и поради тази причина не трябва да се смесва в една спринцовка с тиопентон или друг алкален продукт.

Когато за място на инжектиране е избрана малка вена, след инжектиране TRACRIUM трябва да се отмива от вената с физиологичен разтвор. Когато през същата игла или канюла се въвеждат други анестетици, всеки продукт трябва да се отмива с достатъчно количество физиологичен

разтвор.

Атракуриум е хипотоничен разтвор и не трябва да се прилага в инфузионната система за хемотрансфузия.

Изследванията върху развитието на малигна хипертермия при животни с атопична реактивност (свине) и клиничните проучвания при пациенти с повишена атопична реактивност, водеща до развитие на малигна хипертермия, показват, че TRACRIUM не индуцира този синдром.

Както при другите недеполяриращи нервно-мускулни блокери, може да се развие резистентност към ефекта на продукта при пациенти с изгаряния. При тези пациенти може да има необходимост от приложение на по-високи дози в зависимост от продължителността на периода след термичното увреждане и степента на изгарянето.

При пациенти на интензивно лечение: След приложение на високи дози върху лабораторни животни се установява преходна хипотония, като се приема, че е свързана с лауданозин, един от метаболитите на атракуриум. При някои животински видове този метаболит води до повишена мозъчна възбудимост. Въпреки че се описва развитие на припадъци при пациенти в реанимация след приложение на атракуриум, не е установена връзката на тези състояния с лауданозин (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Предизвиканият от TRACRIUM нервно-мускулен блок може да се задълбочи при едновременно приложение на инхалаторни анестетици като халотан, изофлуран и енфлуран.

Както при всички недеполяриращи нервно-мускулни блокери, силата и/или продължителността на недеполяриращия нервно-мускулен блок може да се увеличи в резултат на взаимодействия с:

- антибиотици, включително аминогликозиди, полимиксини, спектиномицин, тетрациклини, линкомицин и клиндамицин;
- антиаритмични лекарства: пропранолол, калциеви антагонисти, лидокаин, прокаинамид и хинидин;
- диуретици: фуросемид, вероятно и манитол, тиазидни диуретици и ацетазоламид;
- магнезиев сулфат;
- кетамин;
- литиеви соли;
- ганглиоблокери: триметафан, хексаметоний.

Рядко някои лекарства могат да доведат до влошаване или проява на латентна *myasthenia gravis*, или да индуцират миастенен синдром. В резултат от тези прояви може да се развие повишена чувствителност към TRACRIUM. Такива лекарства включват различни антибиотици, β -блокери (пропранолол, окспренолол), антиаритмични лекарства (прокаинамид, хинидин), антиревматични лекарства (хлороквин, D-пенициламин), триметафан, хлорпромазин, стероиди, фенитоин и литий.

При пациенти на системно противогърчово лечение може да се забави развитието на недеполяриращия нервно-мускулен блок, като от друга страна може да има по-кратка продължителност на блока.

Приложението на комбинация от недеполяриращи нервно-мускулни блокери с TRACRIUM може да доведе до по-висока степен на нервно-мускулния блок, в сравнение със силата на блока след приложение на подобна обща доза TRACRIUM. Синергичният ефект може да се прояви в различна степен при отделните лекарствени комбинации.

Деполаризиращ миорелаксант като суксаметониум хлорид не трябва да се прилага за продължаване на нервно-мускулния блок на недеполаризиращи миорелаксанти като атракуриум, тъй като това може да доведе до удължаване и задълбочаване на блока, като това състояние трудно се овладява с холинестеразни инхибитори.

Лечението с холинестеразни инхибитори, често използвани при лечение на болест на Алцхаймер, напр. донепезил, може да съкрати продължителността и да намали степента на нервно-мускулния блок на атракуриум.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Не са провеждани изпитвания за ефекти върху фертилитета.

Бременност

От проведените изпитвания на TRACRIUM при животни не се установяват клинично значими ефекти върху феталното развитие.

Както всички нервно-мускулни блокери, TRACRIUM трябва да се използва при бременност само в случаи, когато очакваните ползи от лечението на майката са по-големи от възможните рискове за плода.

TRACRIUM е подходящ за поддържане на мускулната релаксация по време на Цезарово сечение, тъй като при приложение в препоръчаните дози, не преминава през плацентата в клинично значими количества.

Кърмене:

Не е изследвано екскретирането на TRACRIUM в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тази предпазна мярка не е приложима при употребата на атракуриум. Атракуриум винаги се използва в комбинация с общ анестетик и следователно се прилагат обичайните предпазни мерки, отнасящи се до извършване на дейности след обща анестезия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение са хипотония (лека, преходна) и зачервяване на кожата. Тези реакции се дължат на отделянето на хистамин. Много рядко са съобщавани тежки анафилактоидни или анафилактични реакции при пациенти, на които се прилага атракуриум в комбинация с един или повече анестетици.

Нежеланите реакции са представени по-долу според системно-органната класификация и честотата. Честотите се определят като: много чести > 1/10, чести > 1/100 и < 1/10, нечести > 1/1 000 и < 1/100, редки > 1/10 000 и < 1/1 000, много редки < 1/10 000. Много честите, честите и нечестите нежелани реакции са определени от данни от клинични проучвания. Редките и много редките нежелани реакции са получени от спонтанни данни. Класификацията "с неизвестна честота" се отнася за тези реакции, за които от наличните данни не може да бъде направена оценка.

<i>Данни от клинични проучвания</i>	
<u>Съдови нарушения</u>	
Чести	Хипотония (лека, преходна)#, зачервяване на кожата#
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>	
Нечести	Бронхоспазъм#
<i>Следрегистрационни данни</i>	
<u>Нарушения на имунната система</u>	
Много редки	Анафилактични реакции, анафилактоидни реакции, включително шок, циркулаторна недостатъчност и сърдечен арест.
Много рядко след приложение на атракуриум в комбинация с един или повече анестетици, се съобщава за развитие на тежки анафилактоидни или анафилактични реакции.	
<u>Нарушения на нервната система</u>	
С неизвестна честота	Гърчове
Има съобщения за гърчове при пациенти в реанимация след едновременно приложение на атракуриум с някои други лекарствени вещества. При такива пациенти обикновено се установява наличие на едно или повече състояния, предразполагащи към гърчове (напр. черепна травма, мозъчен оток, вирусен енцефалит, хипоксична енцефалопатия, уремия). Не е установена причинно-следствена връзка с лауданозин. От проведените клинични изпитвания не се установява връзка между концентрацията на лауданозин в плазмата и развитието на припадъци	
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u>	
Редки	Уртикария
<u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u>	
С неизвестна честота	Миопатия, мускулна слабост
Има няколко съобщения за мускулна слабост и/или миопатия след продължително приложение на миорелаксанти при тежко болни пациенти в реанимация. Повечето пациенти са приемали съпътстващо лечение с кортикостероиди. Тези събития са наблюдавани рядко след приложение на атракуриум и не е установена причинно-следствена връзка.	

Събитията, които се дължат на освобождаване на хистамин, са означени с #.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

Продължителна мускулна парализа и последствията от това състояние са основните признаци при предозиране.

Лечение

Необходимо е да се поддържат проходими дихателните пътища едновременно с асистирана вентилация с положително налягане до задоволително възстановяване на спонтанното дишане.

Препоръчва се пълно седиране поради това, че съзнанието не се засяга.

След поява на спонтанно дишане, възстановяването може да се ускори чрез приложение на холинестеразни инхибитори едновременно с атропин или гликопиролат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулни релаксанти с периферно действие: други четвъртични амониеви съединения, АТС код: M03AC04

Механизъм на действие:

Атракуриум е високоселективен конкурентен (недеполяриращ) нервно-мускулен блокер със средна продължителност на действие. Недеполяриращите миорелаксанти блокират ефекта на ацетилхолин за предаване на нервните импулси като се свързват с активния център на рецептора на моторната плочка.

Фармакодинамични ефекти:

Атракуриум няма директно действие върху интраокулярното налягане и затова е подходящ за приложение при хирургични интервенции в офталмологията.

Педиатрична популация:

Ограничената информация при новородени от литературни данни предполага вариабилност във времето до развитие и продължителност на действие на атракуриум при тази популация в сравнение с деца (вж. точка 4.2).

5.2. Фармакокинетични свойства

Метаболизъм:

След прием на доза от 0,3 до 0,6 mg/kg, промените във фармакокинетичните свойства на

атракуриум при човека се представят графично като права линия. Елиминационният полуживот на продукта е приблизително 20 минути.

Атракуриум се инактивира чрез Хофманово елиминиране, неензимен процес, който настъпва при физиологични рН и температура и чрез естерна хидролиза, катализирана от неспецифични естерази.

Тестове с плазма на пациенти с ниски нива на псевдохолинестераза показват, че инактивацията на атракуриум не се засяга.

Промени на рН на кръвта и телесната температура в рамките на физиологичните стойности няма да повлияят значимо продължителността на действие на атракуриум.

Елиминиране:

Прекратяването на невромускулната блокада на атракуриум не зависи от неговия чернодробен или бъбречен метаболизъм или екскреция. Затова продължителността му на действие е малко вероятно да бъде повлияна при увредена бъбречна, чернодробна или циркулаторна функция.

Елиминационният полуживот на атракуриум е приблизително 20 минути, а обемът на разпределение е 0,16 l/kg. Степента на свързване на атракуриум с плазмените протеини е 82 %.

Специални групи пациенти:

Хемофилтрацията и хемодиафилтрацията имат минимален ефект върху плазмените нива на атракуриум и неговите метаболити, включително лауданозин. Ефектите на хемодиализата и хемоперфузията върху плазмените нива на атракуриум и неговите метаболити не са известни.

При пациенти в реанимация с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност се установяват по-високи плазмени концентрации на метаболитите (вж. точка 4.4). Тези метаболити не допринасят за нервно-мускулния блок.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност:

Атракуриум е оценяван в три краткосрочни теста за мутагенност. Атракуриум не е показал мутагенен ефект нито при *in vitro* Ames изпитвания със *salmonella* в концентрации до 1 000 микрограма на петри, нито при *in vivo* изпитвания с костен мозък на плъхове с дози, достигащи до тези, които предизвикват нервно-мускулен блок. При второ *in vitro* изпитване с атракуриум и миши лимфом не е наблюдавана мутагенност при дози до 60 микрограма/ml, които са убили 50 % от клетките, но при доза 80 микрограма/ml, при липса на метаболизиращ агент, е бил установен умерено мутагенен ефект, а при много висока доза (1 200 микрограма на милилитър), като са били прибавени метаболизиращи ензими, е бил установен слабо мутагенен ефект. И при двете концентрации са били убити повече от 80 % от клетките.

Поради начина на приложение на атракуриум при хората, рискът за възникване на мутации при пациенти, при които се провежда миорелаксация с атракуриум, трябва да се счита за незначителен.

Канцерогенност:

Не са провеждани изпитвания за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Бензенсулфонова киселина

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура между 2 и 8°C. Да се пази от пряка светлина. Да не се замразява.

Неизползваното количество от разтвора трябва да се изхвърли.

Съхранение за кратки периоди при температура до 25°C е допустимо, но САМО при транспортиране или временно съхранение извън хладилно помещение. Изчислено е, че ако атракуриум инжекционен разтвор се съхранява на 25°C за един месец, ще се наблюдава 5% загуба на активност.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка: ампули от прозрачно стъкло.

Количество в една опаковка: 5 ампули, всяка с по 2,5 ml инжекционен разтвор или
5 ампули, всяка с по 5 ml инжекционен разтвор.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Ltd.
980 Great West Road, Brentford,
Middlesex, TW8 9GS,
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20000494

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 април 1988 г.

Дата на последно подновяване: 16 декември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА