

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ <u>20000494</u>	<u>16.12.2009</u>
Одобрено: <u>27</u>	<u>25.11.08</u>

П - 6493/

16.12.2009

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 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 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 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

TRACRIUM 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, TRACRIUM ВОДИ ДО ПАРАЛИЗА НА ДИХАТЕЛНИТЕ, КАКТО И НА ДРУГИТЕ СКЕЛЕТНИ МУСКУЛИ, НО НЯМА ЕФЕКТ ВЪРХУ СЪЗНАНИЕТО. TRACRIUM 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 TRACRIUM има вероятност за освобождаване на хистамин при пациенти с повишена atopична реактивност. TRACRIUM трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за повишена чувствителност към ефектите на хистамина.

TRACRIUM 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).

При пациенти с бронхиална астма на лечение с високи дози кортикостероиди и нервно-мускулни блокери, може да се обмисли мониториране на серийните стойности на креатинин фосфат.

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.

Както при другите нервно-мускулни блокери тежките промени на киселинно-алкалното равновесие и/или стойностите на електролитите в серума може да повишат или редуцират чувствителността на пациентите към атракуриум.

Подобно на другите недеполяризиращи нервно-мускулни блокери, при хипофосфатемия може да се удължи периода за възстановяване. По-бързо възстановяване се постига при коригиране на това състояние.

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. По 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 каниола се въвеждат други анестетици, всеки продукт трябва да се отмива с достатъчно количество физиологичен разтвор.

TRACRIUM 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 в реанимация: 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 4.5).

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 лекарствени вещества: пропранолол, калциеви антагонисти, лидокаин, прокаинамид и хинидин;
- диуретици: фуросемид, вероятно и манитол, тиазидни диуретици и ацетазоламид;
- магнезиев сулфат;
- кетамин;
- литиеви соли;
- ганглиоблокери: триметафан, хексаметониум.

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, кортикостероиди, фенитоин и литий.



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

Приложението на комбинация от недеполяризиращи 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 недеполяризиращи миорелаксанти като атракуриум. 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 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.

При приложение в препоръчаните дози TRACRIUM не преминава през плацентата в клинично значими количества. По тази причина е подходящ за поддържане на мускулната релаксация по време на Цезарево сечение.

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

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.



Данни от клинични проучвания

Съдови нарушения

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

Чести: Хипотония (умерена, преходна)[#], зачервяване на кожата[#]

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

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

Нечести: Бронхоспазъм[#]

Следрегистрационни данни

Нарушения на имунната система

Много редки: Анафилактична реакция, анафилактоидна реакция

Много рядко след приложение на TRACRIUM в комбинация с един или повече анестетици, се съобщава за развитие на тежки анафилактоидни или анафилактични реакции.

Нарушения на нервната система

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.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

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.

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

АТС код: M03AC04



Механизъм на действие:

Атракуриум е високоселективен конкурентен (недеполяризиращ) нервно-мускулен блокер със средна продължителност на действие. Недеполяризиращите 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.

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 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.



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.

6.5. Данни за 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.
Greenford road, Greenford,
Middlesex, UB6 0NN
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20000494



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

Дата на първо разрешаване за употреба: 28.04.1988 г.

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 24.10.2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

