

Key

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарственото средство

TRACRIUM™ (Тракриум).

2. Количествен и качествен състав

Atracurium besylate 10 mg/ml.

3. Лекарствена форма

Разтвор инжекционен.

4. Клинични данни

4.1. Показания

TRACRIUM е високоселективен, конкурентен или недеполяризиращ нервно-мускулен блокер. Прилага се като допълнение към общата анестезия или за седирание 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).

При приложение при възрастни под формата на инжекции:

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.

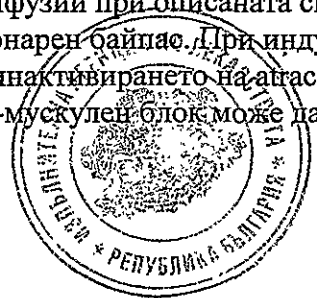
Бързо прекратяване на нервно-мускулната блокада, причинена от TRACRIUM, се постига чрез приложение на стандартни дози инхибитори на холинестеразата като neostigmine и edrophonium и едновременно или предварително приложение на atropine. По този начин не се установяват прояви на рекураризация.

При 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 въвежда в продължителна инфузия със скорост 0,3 до 0,6 mg/kg/h.

TRACRIUM може да се прилага под формата на инфузии 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 atracurium. По този начин, в условията на ниска температура, пълен нервно-мускулен блок може да се поддържа

| | |
|---|--------------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешенно за употреба № 111710/24.10.05 | |
| 682/27-09-05 | <i>[Signature]</i> |



при скорост на инфузия два пъти по-ниска от предписаната.

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 atracrium 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.

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.

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.

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 между 11 и 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 препарата 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 изследвания продължителността на този период е от 32 до 108 минути.

Мониторирание:

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 да не се прилага при пациенти с показана свръхчувствителност към лекарствения продукт.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за 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.

Както при други нервно-мускулни блокери, по време на употреба на TRACRIUM 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.

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 сигнификантни вагусови или ганглиоблокиращи свойства при приложение в препоръчани дози. По тази причина TRACRIUM няма клинично значим ефект върху сърдечната честота след приложение в препоръчани 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 atracurium 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 atracurium.

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 thiopentone или друг алкален препарат.

Когато за място на инжектиране е избрана малка вена, след инжектиране TRACRIUM трябва да се отмива от вената с физиологичен разтвор. Когато други анестетици се въвеждат през същата игла или канюла, всеки препарат 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 недеполяризиращи нервно-мускулни блокери, може да се развие резистентност към ефекта на препарата 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 хипотензия, като се приема, че е свързана с *laudanoline*, един от метаболитите на *atracurium*. 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 *atracurium*, не е установена връзката на тези състояния с *laudanoline* (вж. 4.5. Нежелани лекарствени реакции).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Предизвиканият от TRACRIUM нервно-мускулен блок може да се задълбочи при едновременно приложение на инхалаторни анестетици като *halothane*, *isoflurane* и *enflurane*.

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

- антибиотици, включително аминогликозиди, полимиксини, *spectinomycin*, тетрациклини, *lincomycin* и *clindamycin*;
- антиаритмични лекарствени вещества: *propranolol*, калциеви антагонисти, *lignocaine*, *procainamide* и *quinidine*;
- диуретици: *furosemide*, вероятно и *mannitol*, тиазидни диуретици и *acetazolamide*;
- магнезиев сулфат;
- *ketamine*;
- литиеви соли;
- ганглиоблокери: *trimetaphan*, *hexamethonium*.

Рядко определени 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 лекарствени вещества са различни антибиотици, β -блокери (*propranolol*, *oxprenolol*), антиаритмични лекарства (*procainamide*, *quinidine*), антиревматични лекарства (*chloroquine*, *D-penicillamine*), *trimetaphan*, *chlorpromazine*, кортикостероиди, *phenytoin* и *lithium*.

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. Синергичния ефект може да се прояви в различна степен при отделните лекарствени комбинации.

Деполаризиращ миорелаксант като *suxamethonium chloride* не трябва да се прилага за продължаване на нервно-мускулния блок на недеполяриращи миорелаксанти като *atracurium*. Това може да доведе до удължаване и задълбочаване на блока, като това състояние трудно се овладява с холинестеразни инхибитори.

4.6. Бременност и кърмене

Фертилитет:

Не са провеждани изследвания за ефекти върху фертилитета.

Бременност:

От проведените изследвания 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 препоръчани 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

Няма установени.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В резултат от приложението на TRACRIUM се описват реакции на зачервяване на кожата и леки преходни прояви на хипотония или бронхоспазъм. Тези реакции се свързват с освобождаването на хистамин. Много рядко, след приложение на TRACRIUM в комбинация с един или повече анестетици, се съобщава за развитие на тежки анафилактични реакции.

Много рядко се описва развитие на гърчове при пациенти в реанимация след едновременно приложение на atracurium с някои други лекарствени вещества. При такива пациенти обикновено се установява наличие на едно или повече състояния, предразполагащи към гърчове (т.е. черепна травма, мозъчен оток, вирусен енцефалит, хипоксична енцефалопатия или уремия). Не е установена причинно-следствена връзка с laudanone. От проведените клинични изпитвания не се установява връзка на концентрациите на laudanone в плазмата и развитието на припадъци.

В някои случаи, след продължително приложение на миорелаксанти при тежко болни пациенти в реанимация, се установяват прояви на мускулна слабост и/или миопатия. По-голяма част от тези пациенти са приемали същевременно кортикостероиди. След приложение на TRACRIUM тези прояви се описват много рядко. Няма установена връзка на тези състояния с приложението на препарата.

4.9. Предозиране

Продължителна парализа на мускулатурата и последствията от това състояние са основните прояви при предозиране.

Терапия: Трябва да се поддържат проходими дихателните пътища едновременно с асистирана вентилация с положително налягане до възстановяване на адекватно спонтанно дишане. Препоръчва се пълно седирание поради това, че съзнанието не се засяга. Възстановяването може да се ускори чрез приложение на холинестеразни инхибитори едновременно с atropine или glucuronolate до поява на спонтанно дишане.

5. Фармакологични данни

АТС код: M03AC04

5.1. Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие:

TRACRIUM е високоселективен конкурентен (недеполяризиращ) нервно-мускулен блокер със средна продължителност на действие. Недеполяризиращите миорелаксанти блокират ефекта на acetylcholine за предаване на нервните импулси като се свързват с активния център на рецептора на моторната плочка.



Фармакодинамични ефекти:

TRACRIUM няма директно действие върху интраокулярното налягане и затова е подходящ за употреба 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 atracurium при човека се представят графично като права линия. Плазменият полуживот на препарата е приблизително 20 минути.

Atracurium се разгражда спонтанно основно без участие на ензими (Хофманово елиминиране). Тази реакция се извършва при телесна температура и стойности на рН, еднакви с плазмените. Получените продукти са неактивни. Лекарственото вещество се разгражда също чрез естерна хидролиза, катализирана от неспецифични естерази. Тестове с плазма на пациенти с ниски нива на псевдохолинестераза показват, че инактивацията на atracurium не се засяга.

Промени на рН и на телесната температура в рамките на физиологичните стойности не биха довели да значимо увеличаване на продължителността на действие на atracurium.

Елиминиране:

Елиминирането на atracurium не зависи от състоянието на бъбречната или чернодробната функция. Затова продължителността му на действие не се променя при увреждане на черния дроб, бъбреците или циркулацията.

Специални групи пациенти:

Хемофилтрацията и хемодиалтизацията имат минимален ефект върху плазмените нива на atracurium и неговите метаболити, включително laudanosine. Ефектите на хемодиализата и хемоперфузията върху плазмените нива на atracurium 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. 4.4.). Тези метаболити не водят до задълбочаване на нервно-мускулния блок.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност:

Проведени са три краткосрочни теста за мутагенност на atracurium. Atracurium не е показал мутагенен ефект нито при *in vitro* изпитвания с Ames salmonella в концентрации до 1000 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 atracurium и миши лимфом не е наблюдавана мутагенност при дози до 60 микрограма на милилитър, които са убили 50% от клетките, но при доза 80 микрограма на милилитър, при липса на метаболизиращ агент, е бил установен умерено мутагенен ефект, а при много висока доза (1200 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 atracurium при хората, рискът за възникване на мутации у пациенти, при които се провежда миорелаксация с atracurium, трябва да се счита за незначителен.

Канцерогенност:

Не са провеждани изследвания за канцерогенност.

6. Фармацевтични данни



6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

| Помощно вещество | Количество в 1 ml | Референтни стандарти |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|
| Benzene sulphonic acid 32% w/v | до рН 3,2 – 3,7 | In-house |
| Water for injections | до 1 ml | Ph.Eur. |

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма описани.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

6.4. Специални условия за съхранение

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

Неупотребените количества TRACRIUM от вече отворени ампули трябва да се изхвърлят.

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. Препоръки при употреба

Няма описани.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd.
Greenford road, Greenford,
Middlesex, UB6 0NN, UK

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

№ 20000494

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Първа регистрация в България: 28.04.1988 г. (протокол № 482)
Пре-регистрация: 15.08.2000 г.

10. Дата на частични промени в текста

Януари 2005 г.

UK SmPC 19/01/2005
GDS iss.14, 6/01/2005

