

Tracrium / Тракриум

(Atracurium besylate)

раствор за инјектирање за интравенозна употреба

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОДУКТ

Tracrium, 50 mg/5ml раствор за инјектирање за интравенозна употреба.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја 2.5 ml вијала содржи:

Активна состојка: Atracurium besylate 25 mg

Секоја 5 ml вијала содржи:

Активна состојка: Atracurium besylate 50 mg.

За целосна листа на ексипиенси, види секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање за интравенозна употреба.

4. КЛИНИЧКИ ИНФОРМАЦИИ

4.1 Терапевтски индикации

Tracrium е високо селективен, компетитивен недеполаризирачки невромускулен блокатор. Се користи како додаток на општата анестезија или седација во единиците за интензивна нега, за да ги релаксира скелетните мускули и да ја олесни трахеалната интубација и механичката вентилација.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА АДМИНИСТРАЦИЈА

Tracrium се администрира исклучиво преку интравенозна инјекција или континуирана инфузија.

Возрасни

- Tracrium се администрира преку интравенозна инјекција

Препорачаните вредности кај возрасни се од 0,3 до 0,6 mg/kg (зависно од времето потребно за целосен блок) и обезбедува адекватна релаксација во временски период од 15 до 35 минути.

Ендотрахеална интубација може да се постави вообичаено за 90 секунди од интравенозната инјекција на 0,5-0,6 mg/kg.

Целосниот блок може да се продолжи со дополнителни дози од 0,1-0,2 mg/kg по потреба. Понатамошно администрирање на дополнителни дози



Збирен извештај за особините на лекот

не дава покачување до акумулација на блокирачкиот невромускулниот ефект.

Спонтано опоравување од тоталниот блок се појавува за 35 минути, мерено преку обновување на тетаничниот одговор до 95% од нормалната невромускулна функција.

Невромускулниот блок создаден со *Tracrium* може брзо да се прекине со стандардни дози на антихолинергични агенти како што е неостигмин и едрофониум придружен со антихолинергичен агенс, како што е атропин, без докази за рекураризација.

- Користење преку инфузија кај возрасни:

По иницијална болус доза од 0,3 до 0,6 mg/kg, *Tracrium* може да се искористи за одржување на невромускулниот блок за време на долги хируршки процедури со администрација преку континуирана инфузија со брзина 0.3 до 0.6 mg/kg/час.

Tracrium може да се администрира преку инфузија за време на кардиопулмоналната байпас хирургија со брзина (проток) на инфузијата препорачана претходно (погоре).

Индуцирана хипотермија до телесна температура од 25° до 26°C го редуцира степенот на инактивација на *atracurium*, па затоа целосниот невромускулен блок може да се одржи со користење на приближно половина од оригиналниот инфузионен проток при овие ниски температури.

Tracrium е компатибилен со следниве инфузионни раствори за времето кое е наведено подолу:

Инфузионен раствор	време на стабилност
Натриум Хлорид интравенозна инфузија British Pharmacopoeia (BP) (0,9% w/v)	24 часа
Глукоза интравенозна инфузија (BP) (5% w/v)	8 часа
Рингерова инјекција United States Pharmacopoeia (USP)	8 часа
Натриум хлорид (0.18%w/v) и глукоза (4% w/v) интравенозна инфузија (BP)	8 часа
Натриум лактат интравенозна инфузија BP Хартманов раствор за инјектирање	4 часа

Растворен во овие раствори за да се постигне концентрација од 0,5 mg/ml или повисока, *Tracrium* инфузијата ќе биде стабилна, во тек на горенаведените периоди, на дневна светлина при температура до 30°C.

Користење кај деца

Дозирање кај деца на возраст над еден месец е слично како за возрасни, врз база на mg/kg телесна тежина.

Користење кај новородени

Користењето на Tracrium не се препорачува кај новородени затоа што нема доволно расположливи податоци (види секција 5.1).

Користење кај повозрасни

Tracrium може да се користи во стандардни дози кај повозрасни пациенти. Сепак се препорачува иницијалната доза да биде на најниската вредност и да се администрира полека.

Користење кај пациенти со ренална или хепатална инсуфициенција.

Tracrium може да се користи во стандардни дози кај пациенти во сите стадиуми на ренална или хепатална инсуфициенција, вклучително и крајните стадиуми.

Користење кај пациенти со кардиоваскуларно заболување.

Кај пациенти со клинички изразено кардиоваскуларно заболување, иницијалната доза на Tracrium треба да се администрира во временски период од 60 секунди.

Користење во единиците за интензивна нега.

По иницијалната интравенозна доза од 0.3 - 0.6 mg/kg, Tracrium може да се користи за одржување на невромускулниот блок, со администрирање на континуирана инфузија со брзина (проток) од 11-13 микрограми/кг/мин (0.65-0.78 mg/kg/час). Постои широка варијабилност на потребната доза кај поедини пациенти и тие може со време да се зголемуваат или намалуваат. Низок инфузионен проток како 4.5 микрограми/кг/мин (0.27 mg/kg/час) или висок инфузионен проток како 29.5 микрограми/кг/мин (1.77 mg/kg/час) се потребни кај некои пациенти.

Стапката на спонтано опоравување од невромускулниот блок по инфузија со Tracrium кај пациенти на интензивна нега е независна од времето на администрација.

Спонтано опоравување до „train of four ratio“ (TOF) >0,75 (соодносот на висината на четвртиот до првиот грч од „train-of-four“) може да се очекува да се појави приближно за 60 минути. Опсег од 32-108 мин е забележан во клиничките испитувања.

Мониторирање: Како и за сите невромускулни блокирачки агенси, мониторирање на невромускулната функција е препорачливо за време на користењето на Tracrium за да се индивидуализира потребната доза.

4.3. Контраиндикации



Atracurium е контраиндициран кај пациенти со хиперсензибилност кон atracurium, cisatracurium или бензенсулфонилна киселина.

4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

Предупредувања:

Како и за сите останати невромускулни блокирачки агенси, Tracrium ја парализира респираторната мускулатура како и останатата скелетна мускулатура, но не влијае на свесноста. Tracrium затоа треба да биде администриран при соодветна општа анестезија и само под надзор на искусен анестезиолог со адекватни познавања за ендотрахеална интубација и артифицијална вентилација.

Бидејќи постои можност за ослободување на хистамин кај чувствителни пациенти за време на администрација со Tracrium, треба да се посвети големо внимание на пациенти со историја на претходна зголемена чувствителност на ефектите на хистамин. Посебно, може да настапи бронхоспазам кај пациенти со историја на алергии и астма.

Посебно внимание е потребно, при администрацијата на atracurium кај пациентите кои покажале хиперсензитивност на други невромускулни блокирачки агенси затоа што има висок степен на вкрстена сензитивност помеѓу невромускулните блокирачки агенси. Затоа, каде е можно, пред администрирањето на Tracrium треба да се исклучи можна хиперсензитивност на другите невромускулни блокатори. Atracurium, кај чувствителни пациенти треба само да се користи кога е навистина неопходен. Пациенти кои искусиле хиперсензитивна реакција под општа анестезија треба последователно да се тестираат за хиперсензитивност на други невромускулни блокатори.

Следењето на серија на вредности на креатин фосфат (срп) треба да се има во предвид кај пациенти со астма кои примаат високи дози на кортикостероиди и невромускулни блокирачки агенси во одделите за интензивна нега.

Tracrium во препорачан дозен опсег нема значителни вагални или ганглионски блокирачки карактеристики. Последователно, Tracrium нема клинички значителни ефекти врз срцевата фреквенција во препорачани дози и нема да ја се спротистави на брадикардијата предизвикана од многу анестетици или со вагална стимулација за време на хируршкиот зафат.

Како и за другите не-деполяризирачки невромускулни блокирачки агенси, зголемената чувствителност на atracurium може да се очекува кај пациенти со миастенија гравис и други форми на невромускулни заболувања.

Како и за другите недеполяризирачки невромускулни блокирачки агенси, абнормалности во ацидо-базната рамнотежа и/или на серумските

електролити може да ја зголемат или намалат осетливост на пациентите кон atracurium.

Како и за другите недеполаризирачки невромускулни блокирачки агенси хипофосфатемијата може да го пролонгира опоравувањето. Опоравувањето може да се забрза со корегирање на оваа состојба.

Tracrium треба да се администрира во временски период од 60 секунди кај пациенти кои се чувствителни на намалување на артерискиот крвен притисок, на пр. хиповолемични пациенти.

Tracrium се инактивира со висок pH и не треба да се меша во ист шприц со тиопентал или некој алкален агенс.

Кога се одбира помала вена за место на инјектирање, Tracrium треба да се исплакне низ вената со физиолошки раствор по инјектирањето. Кога се администрираат други анестетици низ веќе поставената игла или канила со Tracrium, битно е секој лек да се исплакне со адекватен волумен на физиолошки раствор. Atracurium бесилат е хипотоничен и не смее да се администрира во инфузионата линија со трансфузија на крв.

Студии со малигна хипертермија кај чувствителни животни (свињи) и клинички студии кај пациенти со предиспозиција за малигна хипотермија покажуваат дека Tracrium не го поттикнува овој синдром.

Како и за другите не-деполаризирачки невромускулни блокирачки агенси, може да се појави резистентност кај пациенти кои страдаат од изгореници. Кај таквите пациенти можеби ќе биде потребно покачување на дозите, зависно од времето кое поминало од стекнувањето на изгорениците и големината на изгорениците.

Пациенти во единици на интензивна нега:

Кога бил администриран на лабораториски животни, лауданосин, метаболит на atracurium, бил поврзан со транзиторна хипотензија и, кај некои видови, церебрални екситаторни ефекти. Иако конвулзии се забележани кај пациенти на интензивна нега кои примале atracurium, не било воспоставена причинска врска со лауданосин (види несакани ефекти).

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Невромускулниот блок предизвикан од Tracrium може да се зголеми со истовремено користење на инхалаторни анестетици како што е халотан, енфлуран и изофлуран.

Како и за сите не-деполаризирачки невромускулни блокирачки агенти магнитудата и/или времетраењето на недеполаризирачкиот



невромускулен блок може да се зголеми како последица на интеракција со:

- антибиотици вклучувајќи аминогликозиди, полимиксини, спектинимицин, тетрациклини, линкомицини и клиндамицини
- антиаритмици, пропанолол, блокатори на калциумовите канали, лидокаин, прокаинамид и кинидин
- диуретици: фуросемид и веројатно манитол, тиазидни диуретици и ацетазоламид
- магнезиум сулфат
- кетамин
- соли на литиум
- ганглиски блокирачки агенси, триметафан, хексаметониум.

Ретко, некои лекови може да ја влошат или да ја демаскираат латентната миастенија гравис или да предизвикаат миастеничен синдром; зголемената чувствителност на Tracrium ќе биде консеквентна на вакви промени. Тие лекови вклучуваат различни антибиотици, бета-блокатори (пропанолол, окспренолол), антиаритмици (прокаинамид, кинидин), антиревматици (хлорокин, Д-пенициламин), триметафан, хлорпромазин, стероиди, фенитоин и литиум.

Почетокот на не-деполаризирачкиот мускулен блок веројатно е продолжен и времетраењето на блокот скратен кај пациенти на хронична антиконвулзивна терапија.

Администрација на комбинации од не-деполаризирачки невромускулен блокирачки агенс заедно со Tracrium може да предизвика поголем невромускулен блок од очекуваниот кога се администрира еквивалентна доза на Tracrium. Синергистичкиот ефект може да варира помеѓу различни комбинации на лекови.

Деполаризирачки мускулен релаксант како што е суксаметониум хлорид не треба да се користи за да ги пролонгира невромускулните блокирачки ефекти на не-деполаризирачките блокирачки агенти како што е atracurium, затоа што тоа може да резултира во “мешан блок” што може да претставува потешкотија да се поврати со антихолинестеразни лекови.

Третман со антихолинестерази, вообичаено користени во третманот на Алцхајмерова болест на пр. донепезил може да го скрати времетраењето и да ја намали големината на невромускулната блокада со atracurium.

4.6. Фертилитет, бременост и лактација

Фертилитет

Не биле изведени студии за фертилитет.

Бременост

Тестовите на лабораториски животни не покажале дека Tracrium има несакани ефекти врз развојот на фетусот.

Како и за сите невромускулни блокирачки агенти, Tracrium треба да се користи за време на бременост само ако потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик на фетусот.

Tracrium е погоден за одржување на невромускулниот блок за време на царски рез затоа што не минува низ плацентата во клинички значајни количини, при препорачаните дози.

Доење

Не е познато дали Tracrium се екскретира во хуманото млеко.

4.7. Ефект на способноста за возење и употреба на машини

Оваа мерка на претпазливост не е релевантна за користењето на atracurium. Atracurium секогаш се користи во комбинација со општ анестетик па затоа се применуваат вообичаените мерки на претпазливост поврзани со извршување на одредени задачи после општа анестезија.

4.8. Несакани ефекти

Најчесто пријавените несакани ефекти за време на третманот се хипотензија (лесна, транзиторна) и црвенило на кожата. Тие несакани ефекти се поврзани со хистаминското ослободување. Многу ретко, тешка анафилактоидна или анафилактична реакција била пријавена кај пациенти кои примаат atracurium заедно со еден или повеќе анестетици.

Несаканите ефекти се поделени по системи, органи, класи и фреквенција: Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($>1/10$), чести ($>1/100$ и $<1/10$), помалку чести (помалку вообичаени) ($>1/1,000$ и $<1/100$), ретки ($>1/10,000$ и $<1/1,000$) и многу ретки ($<1/10,000$).

Многу честите, честите и помалку честите (помалку вообичаените) фреквенции се детерминирани во клиничките студии. Ретките и многу ретките фреквенции вообичаено се добиени од спонтани податоци. Непознати фреквенции се појавуваат кај реакции каде фреквенцијата не може да биде искалкулирана од расположливите податоци.

Податоци од клинички студии

Васкуларни пореметувања

Чести

Хипотензија (лесна, транзиторна)#, црвенило по кожата#

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања



Збирен извештај за особините на лекот

Помаклу чести

Бронхоспазам#

Пост-маркетиншки податоци

Пореметување во имуниот систем

Многу ретко

Анафилактична реакција, анафилактоидна реакција вклучително шок, циркулаторна слабост и срцев застој (cardiac arrest).

Многу ретко тешка анафилактоидна или анафилактична реакција се појавила кај пациенти третирани со atracurium заедно со еден или повеќе анестетични агенци.

Пореметување во нервен систем

Непознати

Епилептични напади

Епилептичните напади се пријавени кај пациенти во единици на интензивна нега кои примале atracurium заедно со неколку други агенци. Овие пациенти вообичаено имаат една или повеќе медицински состојби, кои може да предизвикаат напади (на пр. кранијална траума, церебрален едем, вирусен енцефалитис, хипоксичен енцефалитис, уремија). Не е утврдена причинска поврзаност со лауданосин. Во клинички студии, нема корелација помеѓу плазматските концентрации на лауданосин и појавата на конвулзии.

Пореметувања на кожа и поткожно ткиво

Ретки:

Уртикарија

Пореметување мускулоскелетно и сврзно ткиво

Непознато:

Миопатија, мускулна слабост

Постојат некои податоци на мускулна слабост и/или миопатија која следи по пролонгирано користење на мускулен релаксант кај тешко болни пациенти во единиците за интензивна нега. Повеќето од пациентите примале истовремено кортикостероиди. Овие несакани ефекти се забележани ретко во поврзаност со atracurium и причинска поврзаност не е утврдена.

(#) Несакани ефекти кои се поврзани со ослободување на хистамин

Пријавување на сомнителни несакани ефекти

Важно е пријавување на сомнителни несакани ефекти по регистрацијата на лекот. Тоа дозволува континуирано следење на соодносот бенефит/ризик за лекот. Побарано е од здравствените работници да пријавуваат било какви сомнителни несакани ефекти преку националниот систем за пријавување на несакани дејства на лекови.

4.9. Предозирање

Симптоми: Пролонгирана мускулна парализа и нејзините последици се главни знаци на предозирање.

Менаџмент: Есенцијално е да се одржи артифицијалната респирација додека настане спонтаното опоравување. Потребна е целосна седација бидејќи свеста не е намалена. Опоравувањето може да се забрза со администрација на антихолинестеразни агенси придружени со атропин или гликопиролат, кога постојат докази за спонтано опоравување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Периферно делувачки мускулен релаксант:
Други квартернетни амониумови соединенија
АТС код: M03AC04

Atracurium е високо селективен компететивен (не-деполяризирачки) невромускулен блокирачки агенс со средно времетраење на делување. Недеполяризирачкиот агенс делува антагонистички на невротрансмитерската акција на ацетилхолин преку врзување за рецепторските места на моторната плоча. Atracurium може да се користи во голем број на хируршки интервенции и да ја олесни контролираната вентилација.

Педијатриска популација:

Ограничените податоци од литературните извештаи за новороденчиња покажуваат варијабилност во времето на почеток и времетраењето на дејството на atracurium кај оваа популација, споредено со деца (види секција 4.2).

5.2. Фармакокинетски карактеристики

Фармакокинетиката на atracurium кај луѓе е линеарна со дозниот опсег од 0.3-0.6 mg/kg. Полуживотот на елиминација е приближно 20 минути и волуменот на дистрибуција е 0.16 L/kg. Атракурим е 82% врзан за плазматските протеини.

Atracurium се деградира во инактивни метаболити главно преку спонтан не-ензиматски декомпозициски процес (Хофманова елиминација) кој се одвива при физиолошки вредности на pH и телесна температура и создава продукти кои се инактивни. Деградацијата настанува со естерска хидролиза катализирана од неспецифични естерази. Елиминацијата на atracurium не е зависна од бубрежната или хепаталната функција.



Збирен извештај за особините на лекот

Главите разградни продукти се лауданосин и монокватернарен алкохол кои немаат невромускулна блокирачка активност. Монокватернарниот алкохол се деградира спонтано со хофамнова елиминација и се екскретира преку бубрезите. Лауданосинот се екскретира преку бубрезите и метаболизира во хепарот. Полуживотот на лауданосин е од 3-6 часа кај пациенти со нормална бубрежна и хепатална функција. Околу 15 часа е при бубрежно оштетување и околу 40 часа при бубрежно и хепатално оштетување. Максималните плазматски вредности на лауданосинот се највисоки кај пациенти без бубрежна или хепатална функција со просечни варијации од 4 µg/ml.

Концентрациите се повисоки кај пациентите на интензивна нега со абнормални бубрежни и/или хепатални функции (види мерки на претпазливост и предупредувања). Тие метаболити не делуваат на невромускулниот блок.

5.3. Претклинички податоци за сигурност

Карциногеност: Не биле изведени студии за карциногеност.

Не постојат претклинички податоци, релевантни, кои се дополнителни и не се веќе споменати во другите делови на збирниот извештај за особините на лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Ексипиенси

Бензен сулфонична киселина,
Вода за инјекции

6.2. Инкомпатибилности

нема

6.3. Рок на употреба

24 месеци

6.4. Специјални мерки на претпазливост при чување/складирање

Да се чува на температура помеѓу 2 °C и 8 °C. Да не се замрзнува.
Да се чува во надворешното пакување, со цел да се заштити од светлина.

Секој неискористен продукт или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

Збирен извештај за особините на лекот

6.5. Природа и состав на пакувањето

Ампули или вијали од неутрално стакло. Вијалите се затворени со гумен затворувач, и обложени со алуминиумски слој и затворени со пластичен капак.

Кутија од 5 x 5.0 ml ампули.

6.6. Посебни мерки за отстранување на лекот

нема

АДМИНИСТРАТИВНИ ПОДАТОЦИ

7. Носител на решение за ставање во промет

Клинрес фармација д.о.о. Загреб, Претставништво во Република Македонија Скопје, ул. Арсо Мицков 29, 1060 Скопје, Р. Македонија

8. Број на решение за ставање во промет

9. Датум на прво решение за ставање во промет

24.12.2004, 15-8054/2

10. Датум на последна (делумна) ревизија на текстот

