

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 1 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, практически без видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Инжекционно приложение при възрастни:

ТРАКРИУМ 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 с продължителност 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.

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 до 95 % от нормалната нервно-мускулна функция.

Бързо прекратяване на нервно-мускулната блокада, причинена от ТРАКРИУМ, се постига през приложение на стандартни дози инхибитори на холинестеразата като неостигмин и едрофониум и едновременно или предварително приложение на атропин. По този начин

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20000497
Разрешение №	64377 / 16-01-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



установяват прояви на рекураризация.

Инфузионно приложение 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 ТРАКРИУМ може да се прилага като продължителна интравенозна инфузия със скорост 0,3 до 0,6 mg/kg/h.

ТРАКРИУМ може да се прилага под формата на инфузия с препоръчаната по-горе скорост при операции с прилагане на кардио-пулмонален байпас. При индуциране на хипотермия до телесна температура 25 – 26 °C инактивирането на атракурия се забавя и затова при тези ниски температури пълен нервно-мускулен блок може да се поддържа при два пъти по-ниска скорост на инфузия.

ТРАКРИУМ е съвместим със следните разтвори за интравенозна инфузия за съответния посочен по-долу период от време:

Инфузионен разтвор	Период на стабилност в разтвора
Sodium Chloride i.v. Infusion BP* (0.9% w/v)	24 часа
Glucose i.v. Infusion BP* (5% w/v)	8 часа
Ringer's Injection USP**	8 часа
Sodium Chloride (0.18% w/v) and Glucose (4% w/v) i.v. Infusion BP*	8 часа
Compound Sodium Lactate i.v. Infusion BP* (Hartmann's Solution for Injection)	4 часа

* BP – British Pharmacopoeia (Британска фармакопея)

** USP – United States Pharmacopoeia (Фармакопея на САЩ)

Разтворите с концентрация на атракуриев безилат 0,5 mg/ml или по-висока, получени чрез разреждане в гореописаните разтвори, са стабилни на дневна светлина за посочените по-горе периоди при температура до 30 °C.

Приложение при новородени:

Приложение на ТРАКРИУМ 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 дозировката спрямо телесната маса е като при възрастни.

Приложение при пациенти в старческа възраст:

При тези пациенти ТРАКРИУМ може да се прилага в стандартните дози, но се препоръчва началната доза да е в долния край на препоръчителния дозов диапазон и да се прилага бавно.

Приложение при пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност:

При всички степени на увредена бъбречна или чернодробна функция, включително в краен стадий на тези заболявания, ТРАКРИУМ може да се прилага в стандартните дози.

Приложение при пациенти със заболяване на сърдечно-съдовата система:

При пациенти с клиничнозначимо заболяване на сърдечно-съдовата система началната доза ТРАКРИУМ трябва да се прилага за период от 60 секунди.



Приложение при пациенти в отделение за интензивно лечение:

След болус приложение на начална доза ТРАКРИУМ от 0,3 до 0,6 mg/kg, за поддържане на нервно-мускулен блок може да се използва непрекъснатата инфузия със скорост 11 - 13 $\mu\text{g/kg/min}$ (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 с по-ниска или по-висока скорост в диапазон от 4,5 $\mu\text{g/kg/min}$ (0,27 mg/kg/h) до 29,5 $\mu\text{g/kg/min}$ (1,77 mg/kg/h).

Скоростта на спонтанно възстановяване от нервно-мускулния блок след инфузия на ТРАКРИУМ при пациенти в отделение за интензивно лечение не зависи от продължителността на приложение. Спонтанно възстановяване до съотношение train-of-four > 0,75 (съотношението между амплитудата на четвъртото мускулно съкращение спрямо първото в поредица от 4 последователни) може да се очаква след около 60 минути. В някои клинични проучвания този период варира от 32 до 108 минути.

Мониториране:

Както при всички нервно-мускулни блокери, за определяне на индивидуално необходимата дозировка се препоръчва мониториране на функцията на нервно-мускулния апарат по време на приложение на ТРАКРИУМ.

Начин на приложение

Интравенозно (интравенозно инжектиране или продължителна инфузия).

4.3 Противопоказания

Атракурий е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към атракурий, цисатракурий или бензенсулфонова киселина.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

ТРАКРИУМ при приложение в препоръчаните дози няма значими вагус- или ганглиоблокиращи свойства. По тази причина ТРАКРИУМ в препоръчаните дози няма клиничнозначими ефекти върху сърдечната честота, като не се очаква неутрализиране на брадикардията, предизвиквана от много анестетици или от вагусовата стимулация по време на операция.

Подобно на другите недеполяризиращи нервно-мускулни блокери, при пациенти с *myasthenia gravis* или други нервно-мускулни заболявания, както и при тежък електролитен дисбаланс



може да се очаква повишена чувствителност към атракурий.

При пациенти, които може да са с повишена чувствителност към понижаване на артериалното налягане, например хиповолемични пациенти, ТРАКРИУМ трябва да се прилага за период от 60 секунди.

ТРАКРИУМ се инактивира при високо рН и затова не трябва да се смесва в една спринцовка с тиопентал или друг алкален продукт.

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

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

Проучвания за малигнена хипертермия при животни с атопична реактивност (свине) и клиничните проучвания при пациенти с повишена атопична реактивност, водеща до развитие на малигнена хипертермия, показват, че ТРАКРИУМ 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 по-високи дози в зависимост от изминалото време след изгарянето и степента на изгарянето.

Пациенти на интензивно лечение: След приложение на високи дози при лабораторни животни се установява преходна хипотония, като се приема, че е свързана с лауданозин, един от метаболитите на атракурия. При някои видове животни този метаболит се свързва с възбудни ефекти върху мозъка. Въпреки че при пациенти в отделение за интензивно лечение са наблюдавани гърчове след приложение на атракурий, не е установена причинно-следствена връзка с лауданозин (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Предизвиканият от ТРАКРИУМ 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, блокери на калциевите канали, лидокаин, прокаинамид и хинидин;
- диуретици: фуросемид, и вероятно 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 атракурий. Такива лекарства са различни антибиотици.



β-блокери (пропранолол, окспренолол), антиаритмични лекарства (прокаинамид, хинидин), антиревматични лекарства (хлорохин, D-пенициламин), триметафан, хлорпромазин, стероиди, фенитоин и литий.

При пациенти на хронично лечение с антиконвулсанти е вероятно времето до настъпване на недеполяризиращия нервно-мускулен блок да е удължено, а продължителността на блока – по-малка от обикновено.

Приложението на комбинации от недеполяризиращи нервно-мускулни блокери с ТРАКРИУМ може да доведе до по-висока степен на нервно-мускулния блок, в сравнение с тази, която би могла да се очаква след приложение на еквивалентна обща доза ТРАКРИУМ. Синергичният ефект може да се прояви в различна степен при отделните лекарствени комбинации.

Деполаризиращ миорелаксант като суксаметониев хлорид не трябва да се прилага за удължаване на нервно-мускулния блокиращ ефект на недеполяризиращи миорелаксанти като атракурий, тъй като това може да доведе до продължителен комбиниран блок, който е трудно обратим с инхибитори на холинестеразата.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Не са провеждани изпитвания за ефекти върху фертилитета.

Бременност

От проведените изпитвания на ТРАКРИУМ при животни не се установяват клиничнозначими ефекти върху феталното развитие.

Както всички нервно-мускулни блокери, по време на бременност ТРАКРИУМ трябва да се използва само ако очакваните ползи от лечението на майката са по-големи от възможния риск за плода.

ТРАКРИУМ е подходящ за поддържане на мускулна релаксация по време на Цезарово сечение, тъй като при препоръчаните дози не преминава през плацентата в клиничнозначими количества.

Кърмене

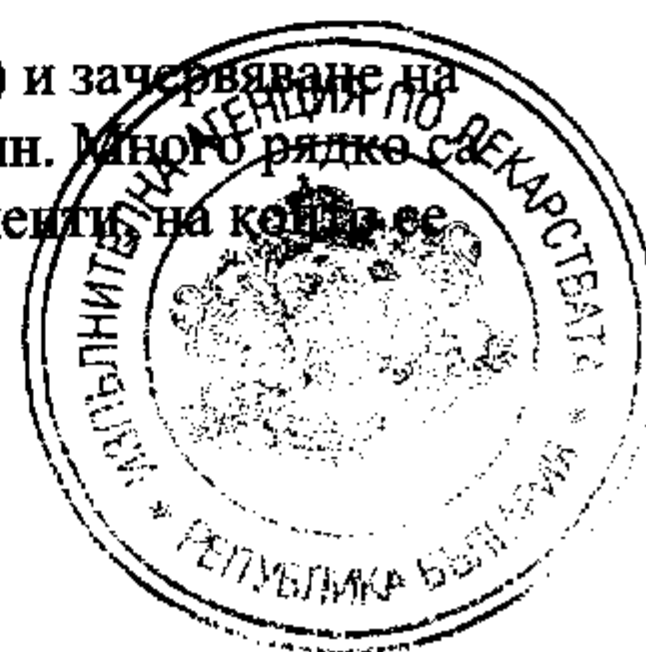
Не е изследвано екскретирането на ТРАКРИУМ в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Атракурий винаги се използва в комбинация с общ анестетик и следователно трябва да се прилагат обичайните предпазни мерки, отнасящи се до извършване на дейности след обща анестезия.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани реакции са хипотония (лека, преходна) и зачервяване на кожата. Смята се, че тези реакции се дължат на освобождаване на хистамин. Много рядко са съобщавани тежки анафилактични или анафилактоидни реакции при пациенти, на които се прилага атракурий в комбинация с един или повече анестетици.



Нежеланите реакции са представени по-долу според системо-органната класификация и честотата. Честотите се определят като: много чести $\geq 1/10$, чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$, 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 съобщения. Класификацията „с неизвестна честота“ се отнася за реакции, за които от наличните данни не може да бъде направена оценка.

<u>Данни от клинични проучвания</u>	
<u>Съдови нарушения</u>	
Чести	хипотония (лека, преходна) [#] зачервяване на кожата [#]
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>	
Нечести	bronхоспазъм [#]
<u>Данни от съобщаване след издаване на разрешение за употреба</u>	
<u>Нарушения на имунната система</u>	
Много редки	анафилактични реакции, анафилактоидни реакции, включително анафилактичен шок, циркулаторна недостатъчност и сърдечен арест
<u>Нарушения на нервната система</u>	
С неизвестна честота	гърчове
<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

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

Описание на избрани нежелани реакции

Анафилактични реакции, анафилактоидни реакции, включително анафилактичен шок: Много рядко след приложение на атракурий в комбинация с един или повече анестетици се съобщава за развитие на тежки анафилактоидни или анафилактични реакции, включително анафилактичен шок.

Гърчове: Има съобщения за гърчове при пациенти в отделения за интензивно лечение, при които атракурий е прилаган едновременно с други лекарства. 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 гърчове.

Миопатия, мускулна слабост: Има съобщения за мускулна слабост и/или миопатия след продължително приложение на миорелаксанти при тежкоболни пациенти в отделения за интензивно лечение. Повечето пациенти са били на съпътстващо лечение с кортикостероиди. Тези събития са наблюдавани рядко след приложение на атракурий и не е установена причинно-следствена връзка.



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 на:

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 произтичащите от нея последствия са основните признаци на предозиране.

Лечение

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

Необходимо е пълно седиране, тъй като съзнанието не се засяга.

След поява на спонтанно дишане възстановяването може да се ускори чрез приложение на инхибитори на холинестеразата 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

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

Фармакодинамични ефекти

Атракурият няма директно действие върху вътреочното 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 началото и продължителността на действие на атракурия при тази популация в сравнение с деца (вж. точка 4.2).



5.2. Фармакокинетични свойства

Метаболизъм

След прилагане на доза от 0,3 до 0,6 mg/kg промените във фармакокинетичните свойства на атракурия при човека се представят графично като права линия. Елиминационният полуживот на продукта е приблизително 20 минути.

Атракурий се инактивира чрез Хофманово елиминиране – неензимен процес, който протича 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 инактивирането на атракурия протича без да се влияе от това.

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

Елиминиране

Прекратяването на нервно-мускулното блокиращо действие на атракурия не зависи от неговия чернодробен или бъбречен метаболизъм или екскреция. Затова продължителността на действието му е малко вероятно да бъде повлияна от увредена бъбречна, чернодробна или циркулаторна функция.

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

Специални групи пациенти

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

При пациенти в отделения за интензивно лечение с понижена бъбречна и/или чернодробна функция се установяват по-високи концентрации на метаболити (вж. точка 4.4). Тези метаболити не допринасят за нервно-мускулния блок.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

Атракурий е оценяван в три краткосрочни изпитвания за мутагенност. Атракурий не е показал мутагенен ефект нито при тест на Ames със *Salmonella in vitro* в концентрации до 1 000 микрограма на петриева паничка, нито при изпитване *in vivo* за ефект върху костния мозък на плъхове с дози, достигащи до тези, които предизвикват нервно-мускулен блок. При второ изпитване *in vitro* – в миша лимфмна клетъчна линия, не е установена мутагенност при дози до 60 микрограма/ml, които са убили до 50% от третираните клетки, но в концентрация 80 микрограма/ml при липса на метаболизиращ агент атракурий е бил умерено мутагенен, а в много висока концентрация (1 200 микрограма/ml), като са били прибавени метаболизиращи ензими, е бил слабо мутагенен. И при двете концентрации са били убити над 80% от клетките.

С оглед на естеството на експозицията на атракурий при хората, рискът за възникване на мутации при пациенти, при които се провежда миорелаксация с атракурий при хирургични интервенции, 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

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на посочените в точка 4.2; вижте и точка 4.4 относно несъвместимост с тиопентал и алкални продукти.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура между 2 °C 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 ТРАКРИУМ инжекционен разтвор се съхранява при 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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ирландия

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

09/2023

