

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tracrium
10 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 10 mg atrakúrium-bezylátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.
Číry, bezfarebný až svetložltý roztok, prakticky bez častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tracrium je vysoko selektívne kompetitívne a nedepolarizujúce myorelaxancium. Používa sa na umožnenie endotracheálnej intubácie pri celkovej anestézii, na relaxáciu kostrového svalstva počas chirurgického zákroku a umelej pľúcnej ventilácie a na uľahčenie mechanickej ventilácie u pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania: intravenózna injekcia alebo kontinuálna infúzia.

Injekčné podávanie u dospelých

Tracrium sa podáva vo forme vnútrožilovej injekcie. Rozsah dávkovania u dospelých je 0,3 až 0,6 mg/kg (v závislosti od požadovanej dĺžky trvania úplnej relaxácie), ktorý umožní dostatočnú relaxáciu na približne 15 až 35 minút.

Endotracheálnu intubáciu možno zvyčajne vykonať do 90 sekúnd po intravenóznom podaní dávky 0,5 až 0,6 mg/kg.

Úplnú relaxáciu možno podľa potreby predlžovať podávaním dodatočných dávok 0,1 až 0,2 mg/kg. Postupné podávanie dodatočných dávok nespôsobuje zvýšenie akumulácie účinku nervovosvalovej blokády.

K spontánnemu odzneniu účinku po skončení úplnej relaxácie dochádza asi do 35 minút, ak sa meria návratom tetanickej odpovede na 95 % normálnej neuromuskulárnej funkcie.

Nervovosvalovú blokádu vyvolanú Tracriom možno rýchlo zrušiť podaním štandardných dávok inhibítorov cholinesterázy, ako sú neostigmin a edrofónium, so súbežným alebo predchádzajúcim podaním atropínu bez prejavov rekurarizácie.

Infúzne podávanie u dospelých

Po úvodnom podaní bolusovej dávky 0,3 až 0,6 mg/kg možno na udržanie svalovej relaxácie počas dlhých chirurgických zákrokov podávať Tracrium vo forme kontinuálnej infúzie rýchlosťou 0,3 až 0,6 mg/kg/hodinu.

Pri podávaní počas operácií v mimotelovom obehú možno Tracrium podávať pri odporúčaných rýchlostiach infúzie. Pri indukovanej hypotermii s telesnou teplotou 25 °C až 26 °C dochádza k zníženiu rýchlosti inaktivácie atrakúria, preto možno pri týchto nízkych teplotách udržiavať úplnú svalovú relaxáciu približne polovičnou rýchlosťou infúzie.

Tracrium je kompatibilné s nasledovnými infúznymi roztokmi na časové obdobie uvedené nižšie:

Infúzny roztok	Čas, počas ktorého je roztok stabilný
0,9 % roztok chloridu sodného	24 hodín
5 % roztok glukózy	8 hodín
Ringerov roztok	8 hodín
0,18 % roztok chloridu sodného v 4 % roztoku glukózy	8 hodín
Hartmannov roztok	4 hodiny

Po zriedení v týchto roztokoch sa získajú koncentrácie atrakúrium-bezylátu 0,5 mg/ml a vyššie, výsledné roztoky budú stabilné pri dennom svetle pre uvedený čas použiteľnosti pri teplotách do 30 °C.

Podávanie u detí

Dávkovanie u detí starších ako 1 mesiac je rovnaké ako u dospelých v závislosti od telesnej hmotnosti.

Podávanie u starších pacientov

U starších pacientov možno podávať Tracrium v štandardnom dávkovaní. Odporúča sa však, aby úvodná dávka bola na dolnej hranici rozsahu a aby sa podala pomaly.

Podávanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene

Tracrium možno podávať v štandardných dávkach pri všetkých stupňoch renálnej alebo hepatálnej insuficiencie vrátane konečného štádia zlyhania.

Podávanie u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením

U pacientov s klinicky významným kardiovaskulárnym ochorením je potrebné úvodnú dávku Tracria podávať 60 sekúnd.

Podávanie u pacientov na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS)

Po podaní úvodnej bolusovej dávky v rozsahu 0,3 až 0,6 mg/kg Tracria možno na udržanie nervovosvalovej blokády podávať Tracrium vo forme kontinuálnej infúzie rýchlosťou medzi 11 a 13 µg/kg/min (0,65 až 0,78 mg/kg/hod.). Medzi jednotlivými pacientmi môže byť veľký rozdiel v nárokoch na dávkovanie lieku. Potrebné dávkovanie sa môže časom meniť. U niektorých pacientov sa vyžadujú nízke infúzne rýchlosti iba 4,5 µg/kg/min (0,27 mg/kg/hod) alebo vysoké až 29,5 µg/kg/min (1,77 mg/kg/hod).

Rýchlosť spontánneho odznenia nervovosvalovej blokády po infúzii Tracria u pacientov na JIS nezávisí od dĺžky podávania infúzie.

Spontánny návrat dostatočne účinného nervovosvalového prenosu možno očakávať asi do 60 minút. V klinických skúšaniach sa pozoroval rozsah 32 až 108 minút.

Sledovanie

TAK AKO PRI VŠETKÝCH LÁTKACH BLOKUJÚCICH NERVOVOSVALOVÝ PREVOD, AJ PRI PODÁVANÍ TRACRIA SA ODPORÚČA SLEDOVANIE NEUROMUSKULÁRNEJ FUNKCIE, ABY SA INDIVIDUALIZOVALI POŽIADAVKY NA DÁVKOVANIE.

4.3 Kontraindikácie

Tracrium je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na atrakúrium, cisatrákúrium alebo kyselinu bezylóvu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

TAK AKO VŠETKY SVALOVÉ RELAXANCIÁ, AJ TRACRIUM VEDIE K PARALÝZE DÝCHACÍCH A OSTATNÝCH KOSTROVÝCH SVALOV BEZ OVPLYVNENIA VEDOMIA. TRACRIUM SA MÔŽE PODÁVAŤ LEN S ADEKVÁTNOU CELKOVOU ANESTÉZIOU A MÔŽE HO PODÁVAŤ LEN ANESTEZIOLOG DOSTATOČNE VYBAVENÝ NA ENDOTRACHEÁLNU INTUBÁCIU A UMELÚ PĽÚCNU VENTILÁCIU.

U vnímavých pacientov existuje možnosť uvoľnenia histamínu pri podávaní Tracria. U pacientov so zvýšenou citlivosťou v anamnéze na histamín je pri podávaní Tracria potrebná zvýšená opatrnosť. Osobitne u pacientov s alergiou a astmou v anamnéze sa môže vyvinúť bronchospazmus.

Opatrnosť je tiež potrebná pri podávaní Tracria pacientom, ktorí majú dokázanú precitlivosť na iné svalové relaxanciá, keďže medzi svalovými relaxanciami sa hlásila vysoká miera skríženej citlivosti (vyššia ako 50 %) (pozri časť 4.3).

V odporúčanom rozsahu dávkovania nemá Tracrium významnejšie vagolytické alebo ganglioplegické účinky. Preto v odporúčanom rozsahu dávkovania nemá Tracrium žiadne klinicky významné účinky na tepovú frekvenciu a nedokáže zabrániť bradykardii vznikajúcej vplyvom iných anestetík alebo stimuláciou *n. vagus* počas operácie.

Rovnako ako pri iných nedepolarizujúcich svalových relaxanciách možno u pacientov s myasténiou gravis, poruchami nervovosvalového prevodu a pri závažných poruchách elektrolytovej rovnováhy očakávať zvýšenú citlivosť na atrakúrium.

U pacientov s nezvyčajným sklonom k náhlemu poklesu krvného tlaku, napríklad pri hypovolémii, sa má Tracrium podávať počas 60 sekúnd.

Atrakúrium je inaktivované vysokým pH, a preto sa nesmie miešať v tej istej injekčnej striekačke s tiopentalom alebo inou zásaditou látkou.

Ak sa ako miesto injekcie vyberie malá cieva, Tracrium sa má po podaní do žily prepláchnuť fyziologickým roztokom. Ak sa iné anestetiká podávajú tou istou dočasne zavedenou ihlou alebo kanylou ako Tracrium, po každom podaní liečiva je dôležité prepláchnutie žily dostatočným množstvom fyziologického roztoku.

Atrakúrium-bezylát je hypotonický a nesmie sa podávať infúznou trubicou spolu s transfúziou krvi.

Štúdie malígnej hypertermie na vnímavých zvieratách (ošípané) a klinické skúšania u pacientov vnímavých na malígnu hypertermiu ukazujú, že Tracrium nevyvoláva tento syndróm.

Tak ako pri iných nedepolarizujúcich myorelaxanciách môže sa u pacientov s popáleninami vyvinúť rezistencia. U takýchto pacientov môžu byť potrebné zvýšené dávky v závislosti od času, od popálenia a od rozsahu popálenín.

Pacienti na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS)

Pri podávaní vysokých dávok atrakúria laboratórnym zvieratám sa opísal súvis laudanozínu, metabolitu atrakúria, so vznikom prechodnej hypotenzie a u niektorých druhov zvierat s excitačným pôsobením na CNS. I napriek tomu, že sa záchvaty kŕčov pozorovali aj u pacientov na JIS dostávajúcich atrakúrium, príčinná súvislosť s laudanozínom nebola dokázaná (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Nervovosvalovú blokádu vyvolanú atrakúriom môže zvýšiť súbežné podanie inhalačného anestetika, ako je halotan, izoflurán a enflurán.

Tak ako pri všetkých nedepolarizujúcich myorelaxanciách, rozsah a/alebo dĺžka trvania nedepolarizujúcej nervovosvalovej blokády sa môže zvýšiť v dôsledku interakcie s:

- antibiotikami, vrátane aminoglykozidov, polymyxínov, spektinomycínu, tetracyklínov, linkomycínu a klindamycínu;
- antiarytmikami: propranolol, blokátory kalciových kanálov, lidokaín, prokaínamid a chinidín;
- diuretikami: furosemid a pravdepodobne manitol, tiazidy a acetazolamid;
- síranom horečnatým;
- ketamínom;
- soľami lítia;
- ganglioplegikami: trimetafan, hexametónium.

Niektoré liečivá môžu zriedkavo zhoršiť či demaskovať latentnú myasténiu gravis alebo indukovať myastenické príznaky. Zvýšená citlivosť na Tracrium môže byť dôsledkom takéhoto vývinu. Medzi takéto liečivá patria rozličné antibiotiká, betablokátory (propranolol, oxprenolol), antiarytmiká (prokaínamid, chinidín), antireumatiká (chlórochín, penicilamín), trimetafan, chlórpromazín, kortikosteroidy, fenytoín a lítium.

U pacientov dlhodobo liečených antikonvulzívami je pravdepodobné predĺženie nástupu nedepolarizujúcej nervovosvalovej blokády a skrátenie dĺžky jej trvania.

Podanie kombinácie nedepolarizujúcich myorelaxancií spolu s Tracriom môže viesť k nadmernej neuromuskulárnej blokade, ktorú možno očakávať pri podaní ekvipotenčnej celkovej dávke Tracria. Takýto synergický účinok môže byť rozdielny medzi rôznymi kombináciami liečiv.

Na predĺženie účinkov neuromuskulárnej blokády nedepolarizujúcich myorelaxancií ako je atrakúrium, sa nesmie použiť depolarizujúce myorelaxancium, ako je suxametónium-chlorid, pretože to môže spôsobiť predĺženie a komplexnú blokádu, ktorú možno ťažko zvrátiť inhibítormi cholinesterázy.

Liečba anticholinesterázami, zvyčajne používanými na liečbu Alzheimerovej choroby, napr. donepezil, môže skrátiť trvanie a znížiť stupeň nervovosvalovej blokády vyvolanej atrakúriom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Štúdie fertility sa nevykonali.

Gravidita

Štúdie na zvieratách ukázali, že Tracrium nemá žiadne významné účinky na vývoj plodu.

Tracrium, podobne ako ostatné myorelaxanciá, sa v gravidite môže používať len ak očakávaný prínos pre matku prevyšuje možné riziko pre plod.

Vzhľadom na klinicky nevýznamný prestup odporúčaných dávok atrakúria placentou je Tracrium vhodný na udržiavanie svalovej relaxácie počas cisárskeho rezu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Tracrium vylučuje do ľudského mlieka.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Táto časť sa netýka používania Tracria. Tracrium sa vždy používa v kombinácii s celkovým anestetikom, a preto sa naň vzťahujú zvyčajné opatrenia súvisiace so schopnosťou vykonávať činnosti po celkovej anestézii.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky počas liečby sú hypotenzia (mierna, prechodná) a sčervenenie kože, ktoré súvisia s uvoľnením histamínu.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté > 1/10, časté > 1/100 až < 1/10, menej časté > 1/1 000 až < 1/100, zriedkavé > 1/10 000 až < 1/1 000, veľmi zriedkavé < 1/10 000. Veľmi časté, časté a menej časté frekvencie sú stanovené z údajov z klinických skúšaní. Zriedkavé a veľmi zriedkavé frekvencie sú vo všeobecnosti získané zo spontánnych údajov. Klasifikácia frekvencie „neznáme“ sa vzťahuje na tie reakcie, ktorých frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

<i>Údaje z klinických skúšaní</i>	
Poruchy ciev	
Časté	hypotenzia (mierna, prechodná)#, sčervenenie kože#
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	bronchospazmus#
<i>Údaje po uvedení lieku na trh</i>	
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia vrátane anafylatického šoku
Poruchy nervového systému	
Neznáme	záchvaty kŕčov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Zriedkavé	urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	myopatia, svalová slabosť

Udalosti, ktoré súvisia s uvoľnením histamínu sú označené znakom (#).

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia vrátane anafylatického šoku: Veľmi zriedkavo sa hlásili závažné anafylaktoidné alebo anafylaktické reakcie vrátane anafylatického šoku u pacientov, ktorí dostávali atrakúrium spolu s jedným alebo viacerými anestetikami.

Záchvaty kŕčov: U pacientov na JIS, ktorí dostali atrakúrium súbežne s niekoľkými inými liečivami sa hlásili záchvaty kŕčov. Títo pacienti mali zvyčajne jeden alebo viac zdravotných stavov s predispozíciou k záchvatom kŕčov (napr. poranenie hlavy, edém mozgu, vírusová encefalitída, hypoxická encefalopatia, urémia). Príčinná súvislosť s laudanozínom nie je potvrdená. V klinických skúšaníach sa nezdá byť žiadny vzťah medzi plazmatickou koncentráciou laudanozínu a výskytom záchvatov kŕčov.

Myopatia, svalová slabosť: U závažne chorých pacientov na JIS bolo niekoľko hlásení svalovej slabosti a/alebo myopatie po predĺženom použití myorelaxancií. Väčšina pacientov súbežne dostávala kortikosteroidy. Tieto udalosti sa pozorovali zriedkavo v súvislosti s atrakúriom a príčinná súvislosť nie je potvrdená.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Prejavy a príznaky

Hlavným príznakom predávkovania svalovými relaxanciami je dlhotrvajúca svalová paralýza.

Liečba

Až do času návratu spontánneho dýchania je nevyhnutné udržiavať priechodnosť dýchacích ciest a umelo pacienta ventilovať.

Je potrebné zaistiť úplné tlmenie pacienta, pretože vedomie nie je porušené.

Odznenie paralýzy možno urýchliť podaním inhibítorov cholinesterázy spolu s atropínom alebo glykopyrolátom pri príznakoch ústupu blokády.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, periférne pôsobiace myorelaxanciá, ATC kód: M03AC04.

Mechanizmus účinku

Atrakúrium je vysoko selektívne kompetitívne a nedepolarizujúce myorelaxancium.

Farmakodynamické účinky

Atrakúrium nemá priamy účinok na vnútroočný tlak, a preto je vhodný aj v oftalmochirurgii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Metabolizmus

Tracrium sa inaktivuje Hoffmannovou degradáciou, neenzymatickým procesom pri fyziologickom pH a teplote, a hydrolýzou katalyzovanou nešpecifickými esterázami.

Polčas eliminácie atrakúria je asi 20 minút a distribučný objem je 0,16 l/kg. Atrakúrium sa z 82 % viaže na plazmatické proteíny

Testy s plazmou pacientov s nízkymi hladinami pseudocholinesterázy ukazujú, že inaktivácia atrakúria nie je narušená.

Zmeny pH krvi a telesnej teploty pacientov vo fyziologickom rozmedzí významne neovplyvňujú dĺžku účinku atrakúria.

Eliminácia

Ukončenie nervovosvalovej blokády nie je závislé od hepatálneho ani renálneho metabolizmu a exkrécie. Dĺžka účinku preto pravdepodobne nie je ovplyvnená pri porušenej funkcii pečene, obličiek alebo krvného obehu.

Osobitné skupiny pacientov

Hemofiltrácia a hemodiafiltrácia má minimálny účinok na plazmatické hladiny atrakúria a jeho metabolity vrátane laudanozínu. Účinky hemodialýzy a hemoperfúzie na plazmatické hladiny atrakúria a jeho metabolity nie sú známe.

U pacientov na JIS s poruchou funkciou obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) sú vyššie koncentrácie metabolitov atrakúria. Metabolity neprispievajú k nervovosvalovej blokáde.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenita

Atrakúrium sa hodnotilo v 3 krátkodobých testoch mutagenity. V *in vitro* Amesovom teste pri koncentráciách do 1 000 µg/platňu a v *in vivo* teste na kostnej dreni potkanov v dávkach vyvolávajúcich nervovosvalovú blokádu sa mutagénne účinky atrakúria nepozorovali. V inom *in vitro* teste na myších lymfómových bunkách sa pri dávkach do 60 µg/ml, ktoré usmrtili až 50 % sledovaných buniek, mutagenita nepozorovala. Pri koncentrácii 80 µg/ml v neprítomnosti enzýmov a pri veľmi vysokej koncentrácii 1 200 µg/ml v prítomnosti metabolizujúcich enzýmov sa pozorovali mierne až stredne závažné mutagénne účinky. V oboch koncentráciách bolo usmrtených viac než 80 % buniek.

Vzhľadom na charakter expozície atrakúriu u človeka možno mutagénne riziko pre pacientov, ktorým sa Tracrium podáva na peroperačnú myorelaxáciu, považovať za zanedbateľné.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

32 % roztok kyseliny bezylovej
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Žiadne.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote od 2 °C do 8 °C. Chrániť pred svetlom. Neuchovávať v mrazničke.

Nepoužité zvyšky lieku v otvorených ampulkách sa musia zlikvidovať.

Liek možno krátkodobo vystaviť teplotám do 25 °C, ale LEN na zabezpečenie transportu alebo na dočasné uskladnenie mimo chladničky. Odhaduje sa, že pri skladovaní pri 25 °C počas jedného mesiaca dôjde asi k 5 % zníženiu sily lieku.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z bezfarebného skla, ochranný obal z plastovej hmoty, papierová škatuľka.

Veľkosti balenia:

5 x 25 mg/2,5 ml

5 x 50 mg/5,0 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tracrium je kompatibilné s nasledujúcimi infúznymi roztokmi:

Infúzny roztok	Čas, počas ktorého je roztok stabilný
0,9 % roztok chloridu sodného	24 hodín
5 % roztok glukózy	8 hodín
Ringerov roztok	8 hodín
0,18 % roztok chloridu sodného v 4 % roztoku glukózy	8 hodín
Hartmannov roztok	4 hodiny

Po zriedení v týchto roztokoch sa získajú koncentrácie atrakúrium-bezylátu 0,5 mg/ml a vyššie, výsledné roztoky budú stabilné pri dennom svetle pre uvedený čas použiteľnosti pri teplotách do 30 °C.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

63/0116/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. apríla 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júla 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024