

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atracurium Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg atrakurium-besilátu.

Jedna ampulka (2,5 ml) obsahuje 25 mg atrakurium-besilátu.

Jedna ampulka (5 ml) obsahuje 50 mg atrakurium-besilátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.

Čirý bezbarvý nebo lehce nažloutlý roztok, bez viditelných částic.

pH roztoku je 3,3 až 3,65 a osmolalita je v rozmezí 10-30 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek se používá jako doplněk při celkové anestezii k usnadnění tracheální intubace, k relaxaci kosterního svalstva během chirurgického výkonu nebo řízené ventilace a k usnadnění mechanické ventilace u pacientů na jednotce intenzivní péče.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Dávkování intravenózní injekcí

Atrakurium-besilát se podává intravenózní injekcí. Obvyklá dávka pro dospělé se pohybuje v rozmezí od 0,3 do 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti (v závislosti na požadovaném trvání úplné blokády), která navozuje potřebnou relaxaci po dobu 15 až 35 minut.

Endotracheální intubace může být provedena obvykle do 90 sekund po intravenózní dávce 0,5 až 0,6 mg/kg.

Úplnou blokádu lze prodloužit podáním dodatečných dávek 0,1 až 0,2 mg/kg podle potřeby. Tyto následné doplňkové dávky nevedou ke kumulaci neuromuskulárního blokujícího účinku.

Císařský řez:

Atrakurium-besilát je vhodný pro zachování svalové relaxace během porodu císařským řezem, protože při doporučeném dávkování (0,3 až 0,6 mg/kg) neprostupuje placentou v klinicky významných množstvích.

Spontánní navození normálního svalového tonu nastává přibližně po 35 minutách, kdy se obnoví neuromuskulární funkce na 95 % výchozí hodnoty (měřeno obnovením reakce na tetanizaci). Neuromuskulární blokádu navozenou atrakurium-besilátem lze rychle zrušit podáním standardních dávek inhibitorů cholinesterázy, jako je neostigmin a edrofonium, při současném nebo předchozím podání atropinu, bez rizika rekurarizace.

Dávkování intravenózní infuzí

Po iniciální bolusové dávce 0,3 až 0,6 mg/kg lze při dlouhých chirurgických výkonech k udržení adekvátní neuromuskulární blokády použít kontinuální intravenózní infuzi atrakurium-besilátu rychlostí 0,3 až 0,6 mg/kg/h.

V průběhu chirurgických výkonů s mimotělním oběhem lze atrakurium-besilát podávat intravenózní infuzí v doporučených rychlostech.

Indukovaná hypotermie s tělesnou teplotou 25 až 26 °C snižuje rychlost inaktivace atrakurium-besilátu, a proto lze úplnou neuromuskulární blokádu udržovat přibližně poloviční rychlostí infuze oproti původní hodnotě.

Pediatrická populace

Dávkování vztahené na tělesnou hmotnost je u dětí starších jednoho měsíce stejné jako u dospělých. Vzhledem k nedostatečným údajům se nedoporučuje podávat atrakurium-besilát novorozencům (viz bod 5.1).

Starší pacienti

Starším pacientům se podává standardní dávka. Doporučuje se však, aby úvodní dávka byla na dolní hranici doporučeného dávkovacího rozmezí a aby byla podána pomaleji.

Renální nebo hepatální insuficience

U těchto pacientů není třeba dávku upravovat, podává se standardní dávka, a to i v terminálních stádiích onemocnění.

Kardiovaskulární onemocnění

Počáteční dávka u pacientů s klinicky významným kardiovaskulárním onemocněním má být podávána pomalu po dobu 60 sekund.

Jednotka intenzivní péče (JIP)

Po případném počátečním bolusu atrakurium-besilátu v dávce 0,3 až 0,6 mg/kg se adekvátní neuromuskulární blokáda udržuje pomocí kontinuální infuze o rychlosti 11 až 13 mikrogramů/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/h). Mezi jednotlivými pacienty však mohou existovat významné rozdíly v potřebné dávce. Potřebná dávka se může měnit v čase. Někteří pacienti vyžadují nízkou rychlost infuze jen 4,5 mikrogramů/kg/min (0,27 mg/kg/h) nebo vysokou až 29,5 mikrogramů/kg/min (1,77 mg/kg/h).

Spontánní navození normálního svalového tonu u pacientů na JIP nezávisí na trvání podávání přípravku. Spontánní zotavení k dosažení „train-of-four“ (TOF) poměru > 0,75 (poměr mezi výškou čtvrtého a prvního záškubu při TOF testu) lze očekávat do 60 minut při rozptylu od 32 do 108 minut.

Monitorování

Jako u všech neuromuskulárních blokátorů je i při podání atrakurium-besilátu nezbytné pravidelné sledování neuromuskulárního přenosu, aby byly požadavky na dávkování individualizovány.

Způsob podání

Intravenózní injekce nebo infuze.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na atrakurium, cisatracurium nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stejně jako všechny ostatní neuromuskulární blokátory paralyzuje atrakurium-besilát spolu s jinými kosterními svaly také svaly dýchací, neovlivňuje však vědomí. Léčivý přípravek má být podáván pouze na pracovišti s příslušným vybavením pro endotracheální intubaci a řízenou ventilaci, při adekvátní celkové anestezii a zkušeným anesteziologem nebo pod jeho přímým dozorem.

Při podání atrakurium-besilátu může u vnímavých pacientů dojít k uvolnění histaminu. U pacientů s anamnézou naznačující zvýšenou citlivost vůči účinkům histaminu je při podání atrakurium-besilátu nutná zvýšená opatrnost. Bronchospasmus se může vyskytnout zejména u pacientů s alergií nebo astmatem v anamnéze.

Při podání atrakurium-besilátu pacientům s hypersenzitivitou na jiné neuromuskulární blokátory je nutná zvýšená opatrnost, protože byla hlášena vysoká míra křížové citlivosti (více než 50 %) mezi neuromuskulárními blokátory (viz bod 4.3).

Atrakurium-besilát v doporučeném dávkovacím rozmezí nemá významné vagolytické ani ganglioplegické účinky. Proto tento léčivý přípravek v doporučeném dávkovacím režimu nemá klinicky významný vliv na srdeční frekvenci a nepůsobí proti bradykardii vyvolané jinými anestetiky či vagovou stimulací během chirurgického výkonu.

Jako u jiných nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů lze zvýšenou vnímavost vůči atrakurium-besilátu očekávat u pacientů s myasthenia gravis nebo s jinými formami neuromuskulárních poruch, a při těžkých elektrolytových dysbalancích.

U pacientů, kteří mohou být neobvykle citliví na pokles arteriálního krevního tlaku, tj. například u pacientů s hypovolemií, má podání atrakurium-besilátu trvat 60 sekund.

Atrakurium-besilát je inaktivován v prostředí s vysokou hodnotou pH, a proto se nesmí ve stejné injekční stříkačce mísit s roztoky thiopentalu nebo jinými alkalickými roztoky.

Jestliže je pro aplikaci atrakurium-besilátu zvolena malá žíla, je třeba atrakurium-besilát po injekci z žíly vypláchnout fyziologickým roztokem chloridu sodného. Podávají-li se stejnou zavedenou jehlou nebo kanylou kromě atrakurium-besilátu i jiné přípravky, je důležité každý lék vypláchnout dostatečným objemem fyziologického roztoku.

Tento léčivý přípravek je hypotonický roztok a nesmí se podávat stejným žilním přístupem jako krevní transfuze.

Studie maligní hypertermie u vnímavých zvířat (vepř) a klinické studie u pacientů se sklonem k maligní hypertermii prokázaly, že atrakurium-besilát tento syndrom nevyvolává.

Stejně jako u jiných nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů se u pacientů s popáleninami může vyvinout rezistence vůči myorelaxačnímu působení atrakurium-besilátu. Tito pacienti mohou vyžadovat vyšší dávkování, a to v závislosti na době, která uplynula od popálení, a na rozsahu popáleniny.

Pacienti na jednotce intenzivní péče

Podávání laudanosinu, jednoho z metabolitů atrakurium-besilátu, pokusným zvířatům bylo spojováno s přechodnou hypotenzí a u některých druhů s cerebrálními excitačními účinky. Ačkoliv byl výskyt křečí při podání atrakurium-besilátu pozorován i u pacientů na jednotce intenzivní péče, jejich kauzální souvislost s laudanosinem nebyla prokázána (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neuromuskulární blokádu vyvolanou atrakurium-besilátem může zesílit současné použití inhalačních anestetik, jako je halothan, isofluran či enfluran.

Stejně jako je tomu u všech nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů, nedepolarizující neuromuskulární blokáda může být zesílena a/nebo prodloužena interakcí s:

- *antibiotiky*, včetně aminoglykosidů, polymyxinů, spektinomycinu, tetracyklinů, linkomycinu a klindamycinu;
- *antiarytmiky*: propranololem, blokátory kalciových kanálů, lidokainem, prokainamidem a chinidinem;
- *diuretiky*: furosemidem a pravděpodobně mannitolem, thiazidovými diuretiky a acetazolamidem;
- *síranem hořečnatým*
- *ketaminem*;
- *solemi lithia*;
- *ganglioplegiky*: trimetafanem, hexamethoniem.

Některá léčiva mohou ve vzácných případech zhoršit nebo demaskovat latentní myasthenia gravis, nebo dokonce vyvolat myastenický syndrom; následkem takového vývoje může být zvýšená citlivost na tento léčivý přípravek. K těmto léčivům patří různá antibiotika, β -blokátory (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, chinidin), antirevmatika (chlorochin, penicilamin), trimetafan, chlorpromazin, steroidy, fenytoin a lithium.

U pacientů dlouhodobě léčených antikonvulzivy (fenytoin, karbamazepin) je pravděpodobné, že bude prodloužen nástup nedepolarizující neuromuskulární blokády a zkráceno její trvání.

Současné podání jiných nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů s atrakurium-besilátem může vyvolat určitý stupeň neuromuskulární blokády, který je vyšší než očekávaný po podání ekvipotentní celkové dávky atrakurium-besilátu. Míra synergického působení může být u různých kombinací léčiv odlišná.

K prodloužení neuromuskulární blokády navozené nedepolarizujícími blokátory jako je atrakurium-besilát se nemají používat depolarizující myorelaxancia jako je suxamethonium, poněvadž taková kombinace může vést k prolongované a komplexní blokádě, která by byla obtížně zrušitelná inhibitory cholinesterázy.

Anticholinesterázy, které se běžně užívají k léčbě Alzheimerovy choroby (např. donepezil), mohou zkracovat délku trvání nebo snížit rozsah neuromuskulární blokády s atrakurium-besilátem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Studie fertility nebyly provedeny.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly, že atrakurium-besilát nemá významné účinky na fetální vývoj.

Stejně jako všechny neuromuskulární blokátory se tento léčivý přípravek má podat těhotné ženě jen tehdy, jestliže očekávaný přínos pro matku převažuje nad možným rizikem pro plod.

Tento léčivý přípravek je vhodný k udržování svalové relaxace při císařském řezu, protože po podání doporučených dávek neproniká placentou v klinicky významných množstvích.

Kojení

Není známo, zda je atrakurium-besilát vylučován do lidského mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Toto upozornění není pro použití atrakurium-besilátu relevantní. Atrakurium-besilát je vždy podáván v celkové anestézii, a proto se uplatňují obvyklá opatření týkající se schopnosti vykonávat tyto činnosti po celkové anestezii.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou hypotenze (mírná, přechodná) a zrudnutí kůže, tyto nežádoucí účinky jsou přisuzovány uvolňování histaminu. Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných anafylaktických nebo anafylaktoidních reakcí u pacientů, kterým byl atrakurium-besilát podáván spolu s jedním nebo více anestetiky.

Níže uvedené nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence podle MedDRA konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky vycházejí z údajů z klinických studií. Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky byly většinou zaznamenány na základě spontánních hlášení.	
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze (mírná, přechodná)*, zrudnutí kůže*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Bronchospasmus*
<i>Údaje z postmarketingového sledování</i>	
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce včetně šoku, oběhového selhání a srdeční zástavy
Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných anafylaktických nebo anafylaktoidních reakcí u pacientů, kterým byl atrakurium-besilát podáván spolu s jedním nebo více anestetiky.	
Poruchy nervového systému	
Není známo	Křeče
U pacientů na jednotce intenzivní péče, kterým byl atrakurium-besilát podáván společně s dalšími přípravky, byly hlášeny křeče. Tito pacienti mají obvykle jedno nebo více závažných onemocnění predisponujících ke křečím, např. kraniální trauma, edém mozku, virovou encefalitidu, hypoxickou encefalopatii nebo urémii. Kauzální souvislost s laudanosinem (metabolit atrakurium-besilátu) nebyla prokázána. V klinických studiích nebyla zaznamenána korelace mezi plazmatickou koncentrací laudanosinu a výskytem křečí.	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Vzácné	Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Není známo	Myopatie, svalová slabost

U těžce nemocných pacientů na jednotce intenzivní péče byly po dlouhodobém podávání myorelaxancií pozorovány svalová slabost a myopatie. Většina těchto pacientů dostávala současně kortikosteroidy. Kauzální souvislost s podáváním atrakurium-besilátu nebyla stanovena.

* Nežádoucí účinky přisuzované uvolnění histaminu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahrasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Hlavními příznaky předávkování jsou prodloužená svalová paralýza a její následky.

Léčba

Dokud není dosaženo adekvátního spontánního dýchání, je nezbytné zachovat průchodnost dýchacích cest s asistovanou přetlakovou ventilací. Jestliže není narušeno vědomí, je nutná plná sedace. Jakmile se vyskytnou první známky spontánního zotavování, lze ho urychlit podáním inhibitorů cholinesterázy souběžně s atropinem či glykopyrolátem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Periferně působící myorelaxancia, jiné kvarterní amoniové sloučeniny.
ATC kód: M03AC04

Mechanismus účinku

Atrakurium-besilát je vysoce selektivní, kompetitivní čili nedepolarizující blokátor nervosvalového přenosu (neuromuskulární blokátor).

Farmakodynamické účinky

Atrakurium-besilát nemá přímý účinek na nitrooční tlak a je vhodný pro použití při oftalmochirurgických výkonech.

Pediatrická populace

Omezené údaje z literatury naznačují variabilitu v čase nástupu a v době trvání účinku atrakurium-besilátu u novorozenců v porovnání s dětmi (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rozpad atrakurium-besilátu v plazmě byl zkoumán po podání jednorázové bolusové dávky, tak i při kontinuální i.v. infuzi. Doba nástupu účinku atrakuria je přibližně 2-3 minuty, trvání účinku je 45 minut.

Distribuce

Poločas rozpadu ($T_{1/2}$) atrakurium-besilátu v plazmě je 19,9 ($\pm 0,6$) minut a distribuční objem (V_d) je přibližně 0,16 l/kg. Atrakurium-besilát se z 82 % váže na plazmatické bílkoviny. Předběžné studie naznačily, že atrakurium-besilát významně neprostupuje placentou.

Biotransformace

Atrakurium-besilát je inaktivován jednak Hofmannovou eliminací, což je spontánní neenzymatická degradační reakce probíhající za fyziologického pH a fyziologické teploty, a jednak enzymatickou hydrolýzou esterové vazby katalyzovanou nespecifickými esterázami.

V testech s krevní plazmou pacientů s deficitem pseudocholinesterázy probíhala inaktivace atrakurium-besilátu beze změny.

Změnami pH krve a tělesné teploty v rámci fyziologických mezí nedochází k významným změnám v trvání účinku atrakuria.

Eliminace

Ukončení neuromuskulární blokády navozené atrakurium-besilátem není závislé na hepatální ani renální biotransformaci ani exkreci. Je tudíž nepravděpodobné, že by renální, hepatální nebo cirkulační dysfunkce měly vliv na trvání účinku.

Eliminační poločas atrakurium-besilátu je přibližně 20 minut a distribuční objem činí 0,16 l/kg.

Hemofiltrace a hemodiafiltrace mají jen minimální vliv na plazmatické hladiny atrakurium-besilátu a jeho metabolitů, včetně laudanosinu. Vliv hemodialýzy a hemoperfuze na plazmatické hladiny atrakuria a jeho metabolitů není znám.

Koncentrace metabolitů jsou vyšší u pacientů na JIP s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.4). Tyto metabolity nepřispívají k nervosvalové bloádě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

Při testování na bakteriích a myeloidních buňkách potkanů nebyla zjištěna mutagenita atrakurium-besilátu. *In vitro* byla menší mutagenní aktivita na savčích buňkách pozorována pouze v cytotoxických koncentracích.

Vzhledem k povaze expozice atrakurium-besilátu u člověka je možné považovat mutagenní ohrožení pacientů podstupujících chirurgickou myorelaxaci atrakurium-besilátem za zanedbatelné.

Karcinogenita

Testy na karcinogenitu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina besilová (na úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Atrakurium-besilát je inaktivován v prostředí s vysokou hodnotou pH, a proto se nesmí ve stejné injekční stříkačce mísit s alkalickými roztoky (např. roztoky thiopentalu).

Tento léčivý přípravek je hypotonický roztok, a proto se nesmí podávat stejným žilním přístupem jako krevní transfuze.

Tento léčivý přípravek nesmí být podáván s jinými léčivými přípravky, vyjma těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti před prvním otevřením

2 roky

Pouze pro jednorázové použití. Po otevření musí být přípravek použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána u intravenózní infuze chloridu sodného po dobu 24 hodin při 25 °C a u ostatních běžných infuzních roztoků po dobu 4 nebo 8 hodin při 25 °C (viz bod 6.6).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po prvním otevření viz bod 6.3.

Podmínky uchovávání po naředění viz bod 6.3 a 6.6.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,5 nebo 5,0 ml roztoku v ampulce z bezbarvého borosilikátového skla třídy I o objemu 5,0 ml s linkou nebo bodem označujícím místo zlomu

Ampulky jsou uloženy v PVC vložce. Vložka je uložena v krabičce.

Velikost balení: 1 nebo 5 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím musí být roztok vizuálně zkontrolován. Smí být použit pouze čirý roztok bez viditelných částic.

Atrakurium-besilát je kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

<i>Infuzní roztok</i>	<i>Doba, po kterou je roztok stabilní</i>
Intravenózní infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml)	24 hodin
Intravenózní infuzní roztok glukózy (50 mg/ml)	8 hodin
Intravenózní Ringerův roztok	8 hodin
Intravenózní infuzní roztok chloridu sodného (1,8 mg/ml) a glukózy (40 mg/ml)	8 hodin
Intravenózní Ringerův laktátový roztok	4 hodiny

Při zředění v těchto roztocích za vzniku výsledné koncentrace atrakurium-besilátu 0,5 mg/ml a vyšší bude výsledný roztok po uvedené dobu stabilní při denním světle a teplotních podmínkách do 25 °C.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

63/999/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 2. 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 18. 8. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 10. 2022