

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tracrium 25mg/2,5ml injekční/infuzní roztok
Tracrium 50mg/5ml injekční/infuzní roztok
Tracrium 250mg/25ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního 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.
Jedna ampulka (25 ml) obsahuje 250 mg atrakurium-besilátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok
Popis: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, prakticky bez částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tracrium je vysoce selektivní, kompetitivní čili nedepolarizující neuromuskulární blokátor, který se používá jako doplněk celkové anestezie k umožnění 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 nitrožilní injekcí u dospělých

Tracrium se podává nitrožilní injekcí. Obvyklá dávka pro dospělé se pohybuje (v závislosti na požadovaném trvání úplné blokády) v rozmezí od 0,3 do 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti a navozuje potřebnou relaxaci na 15 až 35 minut.

Dávka 0,5 až 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti navodí dobré podmínky pro endotracheální intubaci obvykle do 90 sekund.

Úplnou blokádu lze podle potřeby prodloužit podáním udržovacích dávek 0,1 až 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti. Tyto další dávky nevedou ke kumulaci myorelaxačního účinku.

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. Riziko rekurarizace nehrozí.

Dávkování nitrožilní infuzí u dospělých

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

V průběhu chirurgických výkonů s mimotělním oběhem lze Tracrium podávat nitrožilní infuzí v doporučených rychlostech infuze.

Indukovaná hypotermie na tělesnou teplotu 25 až 26 °C snižuje rychlost inaktivace atrakurium-besilátu, a proto lze při těchto nízkých teplotách udržovat úplnou neuromuskulární blokádu rychlostí infuze přibližně poloviční oproti původní rychlosti.

Dávkování u pediatrické populace

Dávkování vztažené na tělesnou hmotnost je u dětí starších jednoho měsíce stejné jako u dospělých.

Vzhledem k nedostatečným údajům se nedoporučuje podávat Tracrium novorozencům (viz bod 5.1).

Dávkování u starších pacientů

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

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater

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

Dávkování u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

Počáteční dávka u pacientů se zjevným kardiovaskulárním onemocněním má být podávána pomalu po dobu 60 sekund.

Dávkování u pacientů na jednotce intenzivní péče

Po případném počátečním bolusu přípravku Tracrium v dávce 0,3 až 0,6 mg/kg se udržuje adekvátní neuromuskulární blokáda pomocí kontinuální infuze o rychlosti 11 až 13 µg/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/h). Mezi jednotlivými pacienty však existují významné rozdíly v potřebné dávce. Potřebná dávka se může měnit v čase.

Někteří pacienti vyžadují dávku v rozmezí 4,5 µg/kg/min (0,27 mg/kg/h) až 29,5 µg/kg/min (1,77 mg/kg/h).

Spontánní navození normálního svalového tonu u pacientů na jednotce intenzivní péče nezávisí na trvání aplikace přípravku.

Spontánní zotavení k dosažení TOF "train-of-four" poměru > 0,75 (poměr mezi výškou čtvrtého a prvního záškrbu při TOF testu) lze očekávat do 60 minut. V klinických studiích byl pozorován rozptyl od 32 do 108 minut.

Monitorování

Jako u všech neuromuskulárních blokátorů je i při podávání přípravku Tracrium nezbytné pravidelné sledování neuromuskulárního přenosu a je třeba přizpůsobit mu dávkování.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tracrium, stejně jako všechny ostatní neuromuskulární blokátory, paralyzuje spolu s jinými kosterními svaly také svaly dýchací, neovlivňuje však vědomí. Tracrium má být podáváno na pracovišti

s příslušným vybavením pro endotracheální intubaci a řízenou ventilaci, jen při adekvátní celkové anestezii a pouze zkušeným anesteziologem nebo pod jeho přímým dozorem.

Při podání přípravku Tracrium může dojít u vnímavých pacientů k uvolnění histaminu. U pacientů s anamnézou svědčící o zvýšené citlivosti vůči účinkům histaminu je při podání přípravku Tracrium nutná zvláštní opatrnost. Bronchospasmus se zejména může vyskytnout u pacientů s alergií nebo astmatem v anamnéze.

Podává-li se Tracrium pacientům, u kterých se v minulosti vyskytla reakce přecitlivělosti na jiné blokátory nervosvalového přenosu, je nutné zachovávat zvláštní opatrnost, protože mezi blokátory nervosvalového přenosu byla popsána zkřížená reaktivita ve zvýšené míře (více než 50 %) (viz bod 4.3).

Tracrium v doporučeném dávkovacím rozmezí nemá významné vagolytické ani ganglioplegické účinky. Proto Tracrium v doporučeném dávkovacím rozmezí nemá klinicky významný vliv na srdeční frekvenci a nepůsobí proti bradykardii vyvolané mnohými anestetiky či vagovou stimulací během chirurgického výkonu.

Jako u ostatních nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů lze zvýšenou vnímavost vůči atrakurium-besilátu očekávat u pacientů s myasthenia gravis nebo s jinými neuromuskulárními poruchami a při těžkých elektrolytových dysbalancích.

U pacientů, kteří mohou být neobvykle citliví na pokles arteriálního krevního tlaku, tj. například u pacientů s hypovolémií, má podání přípravku Tracrium trvat 60 sekund.

Tracrium je inaktivováno v prostředí s vysokou hodnotou pH, a proto se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce s roztoky thiopentalu nebo jinými alkalicky reagujícími roztoky.

Je-li za místo aplikace vybrána malá žíla, je třeba ji po injekci přípravku Tracrium propláchnout fyziologickým roztokem. Podávají-li se kromě přípravku Tracrium stejnou zavedenou jehlou nebo kanylou i jiná léčiva, je zapotřebí po aplikaci každého léčiva propláchnutí dostatečným objemem fyziologického roztoku.

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

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

U pacientů s popáleninami se, stejně jako u jiných nedepolarizujících blokátorů, může vyvinout rezistence vůči myorelaxačnímu působení přípravku Tracrium. 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 laudanosu, jednoho z metabolitů atrakurium-besilátu, pokusným zvířatům bylo spojováno s přechodnou hypotenzí a, u některých druhů, s cerebrálním excitačním působením.

Ačkoliv byl výskyt křečí u pacientů na jednotce intenzivní péče při podání atrakurium-besilátu pozorován, jejich souvislost s laudanosem nebyla nikdy 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 možná 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 by pak byla zvýšená citlivost na Tracrium. 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 je pravděpodobné, že bude prodloužen nástup nedepolarizující neuromuskulární blokády a zkráceno její trvání.

Podání jiných nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů v kombinaci s přípravkem Tracrium může vést k poněkud větší neuromuskulární blokádě, než jakou by bylo možno očekávat po podání ekvipotentní celkové dávky přípravku Tracrium. Míra synergického působení může být u různých kombinací léčiv odlišná.

K prodloužení neuromuskulární blokády navozené nedepolarizujícími myorelaxancii jako je atrakurium-besilát se nemají používat depolarizující myorelaxancia jako je suxamethonium, poněvadž taková kombinace může vést k prolongované a komplexní blokádě, kterou je obtížné antagonistovat inhibitory cholinesterázy.

Anticholinesterázy, které se běžně užívají k léčbě Alzheimerovy choroby (např. donepezil), mohou zkracovat délku trvání nebo snižovat neuromuskulární blokádu atrakurium-besilátu.

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 Tracrium má podat gravidní ženě jen tehdy, jestliže očekávaný přínos pro matku převažuje nad možným rizikem pro plod.

Tracrium je vhodné k udržování svalové relaxace při císařském řezu a po podání doporučených dávek neproniká placentou v klinicky významných množstvích.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

Atrakurium-besilát je vždy podáván při celkové anestezii, a proto je zapotřebí dodržovat obvyklá opatření týkající se schopnosti vykonávat tyto činnosti po celkové anestezii.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

K vyjádření frekvence nežádoucích účinků byla použita následující konvence:

Velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$, velmi vzácné $< 1/10\,000$, není známo (z dostupných údajů nelze určit). Velmi časté, časté a méně časté nežádoucí účinky vycházejí z údajů klinických studií. Vzácné a velmi vzácné nežádoucí účinky byly většinou zaznamenány na základě spontánních hlášení.

<i>Údaje z klinických studií</i>	
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 anafylaktického šoku, srdeční selhání, oběhové selhání
Velmi vzácně byly hlášeny případy závažných anafylaktických nebo anafylaktoidních reakcí včetně anafylaktického šoku 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 výjimečně pozorovány křeče. Tito nemocní mají obvykle jednu nebo více závažných nemocí predisponujících ke křečím, např. kraniální trauma, edém mozku, virovou encefalitidu, hypoxickou encefalopatii nebo urémii. Kauzální souvislost s laudanosinem nebyla prokázána. V klinických studiích nebyla zaznamenána korelace mezi plazmatickou hladinou laudanosinu a výskytem křečových stavů.	

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. V souvislosti s podáváním atrakurium-besilátu byly tyto nežádoucí účinky pozorovány vzácně. Kauzální souvislost s podáváním atrakuria nebyla stanovena.	

Nežádoucí účinky přisuzované uvolnění histaminu jsou označeny křížkem (#).

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Hlavními známkami předávkování jsou prolongovaná svalová paralýza a její následky.

Terapie

Je nezbytné udržet průchodnost dýchacích cest a provádět řízenou přetlakovou ventilaci až do adekvátní obnovy spontánního dýchání.

Z důvodu zachovalého vědomí je nutná plná sedace.

Jakmile se vyskytnou první známky spontánního zotavování, lze zotavení urychlit podáním inhibitoru 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

Tracrium (atrakurium-besilát) je vysoce selektivní kompetitivní čili nedepolarizující blokátor nervosvalového přenosu (neuromuskulární blokátor).

Farmakodynamické účinky

Tracrium nemá přímý účinek na nitrooční tlak a je vhodné 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

Biotransformace

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

V pokusech 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 z organismu

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 měla vliv na trvání účinku.

Eliminační poločas atrakuria je přibližně 20 minut a distribuční objem činí 0,16 l/kg. Atrakurium se z 82 % váže na plazmatické bílkoviny.

Hemofiltrace a hemodiafiltrace mají jen minimální vliv na plazmatické hladiny atrakuria a jeho metabolitů, včetně laudanosu. 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

Atrakurium-besilát byl hodnocen ve třech krátkodobých testech na mutagenitu. Mutagenita atrakurium-besilátu nebyla prokázána ani *in vitro* v Amesově salmonelovém testu v koncentracích až 1000 µg/plotna, ani *in vivo* na buňkách kostní dřeně potkanů, kdy byly testovány dávky až do výše vyvolávající neuromuskulární blokádu. V druhém testu *in vitro*, zkoušce na buňkách myšího lymfomu, nebyla pozorována mutagenita až do dávek 60 µg/ml (které usmrtily až 50 % exponovaných buněk), avšak byla zjištěna středně významná mutagenita při koncentraci 80 µg/ml v nepřítomnosti metabolizujícího činidla, a slabá mutagenita při velmi vysokých koncentracích (1200 µg/ml), když byly přidány metabolizující enzymy. V obou posledně uvedených koncentracích bylo usmrceno více než 80 % buněk.

Vzhledem k povaze expozice člověka atrakurium-besilátu je nutno považovat mutagenní ohrožení pacientů podstupujících chirurgickou myorelaxaci přípravkem Tracrium za zanedbatelné.

Karcinogenita

Testy na karcinogenitu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok kyseliny besilové
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tracrium je inaktivováno v prostředí s vysokou hodnotou pH, a proto se nesmí mísit s alkalicky reagujícími roztoky (např. roztoky thiopentalu).

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě od 2 °C do 8 °C.

Ampulky/lahvičky uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Po otevření ampulky/lahvičky nesmí být přípravek opětovně použit.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění (atd.) neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tracrium 25 mg/2,5 ml injekční/infuzní roztok, Tracrium 50 mg/5 ml injekční/infuzní roztok
Ampulky z bezbarvého skla, plastový ochranný obal, krabice.

Tracrium 250 mg/25 ml injekční/infuzní roztok

Lahvička z bezbarvého skla s gumovou zátkou a Al uzávěr s plastovým krytem (flip-off), krabice.

Velikost balení:

5 x 2,5 ml (25 mg/2,5 ml)

5 x 5,0 ml (50 mg/5 ml)

2 x 25 ml (250 mg/25 ml)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tracrium je kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

Infuzní roztok	Doba, po kterou je roztok stabilní
izotonický infuzní roztok chloridu sodného (0,9% m/V)	24 hodin
izotonický infuzní roztok glukózy (5% m/V)	8 hodin
Ringerův roztok	8 hodin
izotonický infuzní roztok chloridu sodného (0,18 % m/V) s glukózou (4% m/V)	8 hodin
Hartmannův roztok	4 hodiny

Roztoky jsou stabilní (při koncentraci atrakurim-besilátu $\geq 0,5$ mg/ml) po výše uvedenou dobu při teplotě do 30 °C.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tracrium 25 mg/2,5 ml: 63/103/84-A/C
Tracrium 50 mg/5 ml: 63/103/84-B/C
Tracrium 250 mg/25 ml: 63/103/84C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 2. 1984
Datum posledního prodloužení registrace: 24. 7. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 9. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státní ústav pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz)