

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atracurium Kalceks 10 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 10 mg de bésilate d'atracurium.

Chaque ampoule (2,5 ml) contient 25 mg de bésilate d'atracurium.

Chaque ampoule (5 ml) contient 50 mg de bésilate d'atracurium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion (sol. inj./perf.).

Solution limpide incolore à jaunâtre, sans particules visibles.

Le pH de la solution est de 3,30 à 3,65 et l'osmolalité est de 10-30 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué comme adjuvant de l'anesthésie générale afin de faciliter l'intubation endotrachéale, de relâcher les muscles striés lors des interventions chirurgicales ou lors d'une ventilation assistée, ainsi que pour faciliter la ventilation assistée en unité de soins intensifs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Injection intraveineuse

Le bésilate d'atracurium doit être administré par injection intraveineuse. La dose habituelle pour les adultes varie de 0,3 à 0,6 mg/kg (selon la durée de la curarisation souhaitée) et assure une relaxation suffisante pendant 15 à 35 minutes.

L'intubation endotrachéale est généralement possible 90 secondes après l'injection intraveineuse de 0,5 à 0,6 mg/kg.

Le bloc complet peut être prolongé par des doses d'entretien de 0,1 à 0,2 mg/kg si besoin.

L'administration de doses supplémentaires successives n'entraîne pas d'augmentation du blocage neuromusculaire.

Césarienne :

Le bésilate d'atracurium peut être utilisé pour maintenir le relâchement musculaire au cours d'une césarienne puisqu'il ne traverse le placenta qu'en faibles quantités aux doses recommandées (0,3-0,6 mg/kg).

Le temps de récupération spontanée du tonus musculaire normal est d'environ 35 minutes lorsque les fonctions neuromusculaires sont rétablies à 95 % par rapport à la normale (mesuré par la récupération de la réponse tétanique)

Le bloc neuromusculaire induit par l'atracurium peut être levé par l'administration d'un anticholinestérasique tel la néostigmine ou l'édrophonium, généralement associé ou précédé d'atropine, sans risque de recurarisation.

Perfusion

Après un bolus initial de 0,3 à 0,6 mg/kg, le bloc neuromusculaire peut être maintenu par administration de bésilate d'atracurium en perfusion continue de 0,3 à 0,6 mg/kg/h lors d'interventions chirurgicales prolongées.

Le bésilate d'atracurium peut être administré par perfusion au cours des chirurgies de pontage cardiopulmonaire aux doses recommandées.

Une hypothermie induite avec une température corporelle de 25 à 26 °C diminue la vitesse d'inactivation du bésilate d'atracurium, le bloc neuromusculaire complet peut alors être maintenu en diminuant de moitié le débit de perfusion.

Population pédiatrique

La posologie chez l'enfant de plus d'un mois est identique à celle recommandée chez l'adulte rapportée au poids corporel.

L'utilisation de bésilate d'atracurium n'est pas recommandée chez le nouveau-né en raison de l'insuffisance des données disponibles (voir rubrique 5.1).

Patients âgés

La dose standard d'atracurium peut être utilisée chez le sujet âgé. Il est néanmoins recommandé que la dose initiale corresponde à une dose minimale qui doit être administrée en injection lente.

Patients insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucune modification de posologie n'est nécessaire quel que soit le degré de l'insuffisance rénale ou hépatique, même au stade terminal.

Patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire

Chez les patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire significative sur le plan clinique, la dose initiale d'atracurium doit être administrée en injection lente d'au moins 60 secondes.

Unité de soins intensifs (USI)

Après un bolus initial facultatif de 0,3 à 0,6 mg/kg, le bloc neuromusculaire peut être maintenu par administration de bésilate d'atracurium en perfusion continue de 11 à 13 microgrammes/kg/min (0,65 à 0,78 mg/kg/h). Il existe une grande variabilité individuelle. La posologie peut évoluer avec le temps. Des débits de perfusion aussi faibles que 4,5 microgrammes/kg/min (0,27 mg/kg/h) ou aussi élevés que 29,5 microgrammes/kg/min (1,77 mg/kg/h) sont nécessaires chez certains patients.

La vitesse de récupération spontanée du bloc neuromusculaire chez un patient en USI est indépendante de la durée d'administration. La récupération spontanée jusqu'à un $T_4/T_1 > 0,75$ (proportion de la hauteur de la quatrième stimulation par rapport à la première dans un train de quatre) se produit en moyenne en 60 minutes, avec une fourchette de 32 à 108 minutes.

Conseils de surveillance

Comme avec tous les curares, une surveillance des fonctions neuromusculaires (monitorage) est recommandée lors de l'utilisation de bésilate d'atracurium afin d'ajuster individuellement la posologie.

Mode d'administration

Injection intraveineuse ou perfusion.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'atracurium, au cisatracurium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec tous les curares, le bésilate d'atracurium paralyse les muscles respiratoires tout autant que les muscles striés, mais n'a pas d'effet sur la conscience. Ce médicament doit être administré uniquement dans une unité disposant de matériel d'intubation endotrachéale et de ventilation artificielle, avec une anesthésie générale adéquate et par des anesthésistes expérimentés ou sous leur contrôle.

Il peut y avoir une libération d'histamine chez les patients sensibles au cours de l'administration de bésilate d'atracurium. La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents évocateurs d'une sensibilité accrue aux effets de l'histamine. Des bronchospasmes peuvent notamment survenir chez des patients ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme.

Lors de l'administration de bésilate d'atracurium, une attention particulière sera portée aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à d'autres curares, car un taux élevé de réactions allergiques croisées (supérieur à 50 %) entre les curares a été rapporté (voir rubrique 4.3).

Aux doses recommandées, le bésilate d'atracurium n'a pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques significatives. Par conséquent, l'atracurium n'a aucun effet clinique significatif sur la fréquence cardiaque, aux doses recommandées, et ne neutralise pas la bradycardie induite par de nombreux agents anesthésiques ou par la stimulation vagale au cours des interventions.

Comme avec les autres curares non dépolarisants, le bésilate d'atracurium doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de myasthénie ou d'autres maladies neuromusculaires, d'anomalies électrolytiques, en raison de la possibilité d'augmentation de la sensibilité aux curares chez ces patients.

Le bésilate d'atracurium doit être administré en un minimum de 60 secondes chez les patients pouvant présenter une sensibilité inhabituelle aux hypotensions, par exemple les hypovolémiques.

Le bésilate d'atracurium est inactivé par un pH élevé, par conséquent, il ne faut pas le mélanger à du thiopental ou d'autres solutions alcalines dans la même seringue.

Lors du choix d'une veine de petit calibre pour l'injection, un rinçage du bésilate d'atracurium avec une solution saline physiologique doit être réalisé après l'injection. En cas d'administration d'autres anesthésiques au travers de la même aiguille ou canule à demeure, il est important de rincer chaque produit avec un volume adéquat de solution saline physiologique.

Le bésilate d'atracurium injectable est hypotonique et ne doit pas être injecté dans la même tubulure qu'une transfusion sanguine.

Des études réalisées chez des animaux sensibles à l'hyperthermie maligne (porc) et des études cliniques réalisées chez des patients sensibles à l'hyperthermie maligne ont montré que le bésilate d'atracurium ne déclenche pas ce syndrome.

Comme pour d'autres curares non dépolarisants, un moindre effet de l'atracurium peut apparaître chez les brûlés. En cas d'utilisation chez ce type de patients, une augmentation de posologie pourra être nécessaire en fonction de l'étendue et du temps écoulé depuis la survenue de la brûlure.

Patients en Unité de Soins Intensifs (USI)

L'administration de laudanosine, métabolite du bésilate d'atracurium, chez des animaux de laboratoire, a été accompagnée d'hypotension transitoire et chez quelques espèces, d'effets d'excitation cérébrale. Il a été rapporté des cas de convulsions chez des patients en Unités de Soins Intensifs qui avaient reçu du bésilate d'atracurium, cependant une relation de cause à effet n'a pu être établie avec la laudanosine (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante d'anesthésiques en inhalation tels que l'halothane, l'isoflurane ou l'enflurane peut potentialiser l'effet du bésilate d'atracurium.

Comme avec d'autres curares non dépolarisants, l'intensité et/ou la durée des effets de l'atracurium peuvent être augmentées avec :

- *des antibiotiques* : aminoglycosides, polymyxines, spectinomycine, tétracyclines, lincomycine et clindamycine ;
- *des anti-arythmiques* : propranolol, inhibiteurs des canaux calciques, lidocaïne, procaïnamide et quinidine ;
- *des diurétiques* : furosémide et potentiellement mannitol, thiazides, acétazolamide ;
- *du sulfate de magnésium* ;
- *de la kétamine* ;
- *des sels de lithium* ;
- *des ganglioplégiques* : trimétaphan, hexaméthonium.

Rarement, certains médicaments peuvent aggraver ou révéler une myasthénie latente, voire déclencher un syndrome myasthénique. Dans ces cas, une sensibilité accrue à ce médicament est attendue. Ces médicaments sont notamment les antibiotiques, les bêta-bloquants (propranolol, oxprénolol), les anti-arythmiques (procaïnamide, quinidine), les médicaments utilisés en rhumatologie (chloroquine, pénicillamine), le trimétaphan, la chlorpromazine, les stéroïdes, la phénytoïne et le lithium.

L'administration d'une association d'un curare non dépolarisant à l'atracurium peut induire un degré de bloc neuromusculaire supérieur à ce que produirait normalement une dose totale équipotente d'atracurium. L'effet synergique éventuel est variable d'une association médicamenteuse à l'autre.

Un myorelaxant dépolarisant tel le chlorure de suxaméthonium ne doit pas être administré pour prolonger le bloc neuromusculaire d'un curare non dépolarisant tel que le bésilate d'atracurium car cela risque de provoquer un bloc complexe difficile à antagoniser par les anticholinestérasiques.

L'administration d'anticholinestérasiques, utilisés habituellement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (comme le donépézil), peut diminuer la durée et l'intensité du bloc neuromusculaire induit par le bésilate d'atracurium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données sur la fertilité.

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la toxicité de la reproduction.

Comme pour tous les curares, ce médicament ne doit être administré pendant le premier trimestre de la grossesse que si les bénéfices pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Ce médicament peut être utilisé pour maintenir le relâchement musculaire au cours d'une césarienne puisqu'il ne traverse le placenta qu'en faibles quantités aux doses recommandées.

Allaitement

L'excrétion du bésilate d'atracurium dans le lait maternel n'est pas connue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cette précaution n'est pas pertinente compte tenu de l'utilisation de l'atracurium. Le bésilate d'atracurium doit toujours être administré pour une anesthésie générale, ainsi, les précautions habituelles concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après une anesthésie générale s'appliquent.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont l'hypotension (légère, transitoire), et rougeurs cutanées, qui ont été attribuées à la libération d'histamine. De très rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ont été rapportés chez des patients recevant du bésilate d'atracurium en association avec un ou plusieurs anesthésiques.

Les effets indésirables suivants sont présentés par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents sont basés sur les données issues des études cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont pour la plupart basés sur des signalements spontanés.	
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypotension (modérée, transitoire)*, rougeurs cutanées*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Bronchospasme*
<i>Données post-commercialisation</i>	
Affections du système immunitaire	
Très rare	Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde incluant crises convulsives, défaillance circulatoire et arrêt cardiaque
Des très rares cas de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves ont été rapportées chez des patients recevant du bésilate d'atracurium en association avec un ou plusieurs anesthésiques.	
Affections du système nerveux	
Fréquence inconnue	Convulsions
Des cas de convulsions ont été rapportées chez les patients en unité de soins intensifs ayant reçu du bésilate d'atracurium simultanément avec d'autres agents pharmacologiques. Ces patients présentaient généralement une ou plusieurs prédispositions aux convulsions, par exemple un traumatisme crânien, un œdème cérébral, une encéphalite virale, une encéphalopathie hypoxique ou une urémie. Aucune relation causale à la laudanosine (un métabolite du bésilate d'atracurium) n'a été établie. Aucune corrélation entre la concentration plasmatique en laudanosine et l'apparition de convulsions n'a été démontrée lors des études cliniques..	
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Rare	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence inconnue	Myopathie, faiblesse musculaire
Chez les patients en unité de soins intensifs gravement malades, une faiblesse musculaire et des myopathies ont été observées après une administration prolongée de relaxant musculaire. La majorité de ces patients ont reçu une administration de corticostéroïdes concomitante. Aucune relation causale avec l'administration de bésilate d'atracurium n'a été établie.	

* Effets indésirables attribués à la libération d'histamine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Les principaux signes de surdosage sont une paralysie musculaire prolongée et ses conséquences.

Traitement

Il est essentiel de maintenir les voies aériennes du patient avec une ventilation assistée sous pression positive jusqu'à l'obtention d'une respiration spontanée adéquate. La sédation totale est nécessaire, puisque la vigilance n'est pas modifiée par l'atracurium. La récupération peut être accélérée par l'administration d'anticholinestérasiques associés à l'atropine ou du glycopyrrolate, dès l'observation des premiers signes de récupération spontanée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : myorelaxants à action périphérique, autres ammonium quaternaires, code ATC : M03AC04

Mécanisme d'action

Le bésilate d'atracurium est un agent non dépolarisant, hautement sélectif et compétitif, bloquant la transmission neuromusculaire.

Effets pharmacodynamiques

Le bésilate d'atracurium ne semble pas modifier la pression intra-oculaire, et est donc un produit adapté pour la chirurgie ophtalmique.

Population pédiatrique

Les données limitées de littérature chez le nouveau-né suggèrent une variabilité dans le délai d'action et la durée d'action du bésilate d'atracurium dans cette population, comparée aux enfants (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La diminution du taux plasmatique de bésilate d'atracurium a été étudiée pour une injection en bolus ainsi qu'en perfusion continue. L'effet apparaît en approximativement 2-3 minutes et la durée d'action est de 45 minutes.

Distribution

La demi-vie plasmatique ($T_{1/2}$) du bésilate d'atracurium est de 19,9 ($\pm 0,6$) minutes et le volume de distribution totale (V_d) est d'environ 0,16 l/kg. Le taux de fixation protéique du bésilate d'atracurium est de 82 %.

Selon des études préliminaires, le passage du bésilate d'atracurium au travers de la barrière placentaire est insignifiant.

Biotransformation

Le bésilate d'atracurium est inactivé d'une part par l'élimination d'Hofmann, qui est une dégradation non-enzymatique spontanée survenant à pH et température physiologiques, et d'autre part par l'hydrolyse enzymatique des liaisons esters catalysées par des estérasas sont spécifiques.

Lors d'études sur du plasma sanguin de patients atteints d'un déficit en pseudocholinestérase, l'inactivation du bésilate d'atracurium n'était pas modifiée. Les variations de pH sanguin et de température corporelle dans les limites physiologiques n'ont pas montré de changement significatif de la durée d'action de l'atracurium.

Élimination

La fin du blocage neuromusculaire induit par le bésilate d'atracurium est indépendante de la biotransformation ou de l'excrétion hépatique ou rénale. Par conséquent, il est peu probable qu'un dysfonctionnement rénal, hépatique ou circulatoire puisse avoir un effet sur la durée d'action. La demi-vie d'élimination du bésilate d'atracurium est d'environ 20 minutes, et le volume de distribution est de 0,16 l/kg.

L'hémofiltration et l'hémodiafiltration ont un effet minime sur les taux plasmatiques du bésilate d'atracurium et de ses métabolites, y compris la laudanosine. Les effets de l'hémodialyse et de l'hémofiltration sur les taux plasmatiques de l'atracurium et de ses métabolites ne sont pas connus.

Les concentrations en métabolites sont plus élevées chez les patients en unité de soins intensifs ayant des dysfonctionnements rénaux ou hépatiques (voir rubrique 4.4). Ces métabolites n'ont pas d'activité curarisante.

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagenèse

La recherche de mutations géniques imputables au bésilate d'atracurium chez les bactéries et de lésions chromosomiques au niveau de la moelle osseuse du rat a donné des résultats négatifs. Une réponse positive dans le test in vitro sur lymphomes de souris a été observée à des concentrations cytotoxiques.

Etant donné la nature de l'exposition humaine au bésilate d'atracurium, le risque mutagène pour les patients devant subir une myorelaxation par du bésilate d'atracurium pour une intervention chirurgicale est considéré comme négligeable.

Cancérogenèse

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide benzènesulfonique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Le bésilate d'atracurium est inactivé par des pH élevé, par conséquent, il ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec des solutions alcalines (par exemple des solutions de thiopental).

Ce médicament est une solution hypotonique, par conséquent, il ne doit pas être administré dans la même tubulure qu'une transfusion sanguine.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Avant la première ouverture

2 ans.

À usage unique. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

Après dilution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée dans la solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium pendant 24 heures à 25 °C, ainsi que dans d'autres solutions pour perfusion communs pendant 4 à 8 heures à 25 °C (voir rubrique 6.6).

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution écarte tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après première ouverture, voir section 6.3.

Pour les conditions de conservation après dilution, voir section 6.3 et 6.6.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 ml ou 5,0 ml de solution en ampoule en verre incolore borosilicate de type I avec une ligne de cassure ou un point de coupe.

Les ampoules sont conditionnées dans une doublure en PVC. La doublure est placée dans un emballage extérieur.

Présentations : 1 ou 5 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution doit être vérifiée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides pratiquement exemptes de particules doivent être utilisées.

Le bésilate d'atracurium est compatible avec les solutions pour perfusions suivantes :

<i>Solution pour perfusion</i>	<i>Période de stabilité</i>
Perfusion intraveineuse de chlorure de sodium (9 mg/ml)	24 heures
Perfusion intraveineuse de glucose (50 mg/ml)	8 heures
Perfusion intraveineuse de solution de Ringer	8 heures
Perfusion intraveineuse de chlorure de sodium (1,8 mg/ml) et de glucose (40 mg/ml)	8 heures
Perfusion intraveineuse de solution de Ringer Lactate	4 heures

Lorsqu'elles sont diluées dans ces solutions pour donner des concentrations de bésilate d'atracurium de 0,5 mg/ml et plus, les solutions résultantes seront stables à la lumière du jour pendant les périodes indiquées à des températures allant jusqu'à 25 °C.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tél. : +371 67083320

E-mail : kalceks@kalceks.lv

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

2,5 ml: BE596426

5 ml: BE596435

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23/02/2022

Date de dernier renouvellement: 18/08/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2024

Date d'approbation: 08/2024