

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT = NOTICE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tracrium 25 mg/2,5 ml solution injectable
Tracrium 50 mg/5 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tracrium 25 mg/2,5 ml : 1 ampoule contient 25 mg de bésilate d'atracurium.
Tracrium 50 mg/5 ml : 1 ampoule contient 50 mg de bésilate d'atracurium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tracrium est utilisé en anesthésie, pour diverses interventions chirurgicales, afin de provoquer une relaxation des muscles squelettiques et de permettre une respiration contrôlée.

Tracrium convient spécialement à l'intubation endotrachéale, particulièrement si une relaxation musculaire est requise ultérieurement.

Tracrium convient également pour la relaxation musculaire lors d'une césarienne.

Comme Tracrium n'a aucune influence sur la pression intra-oculaire, le produit est également indiqué pour la chirurgie oculaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Injection I.V.

Adultes

La dose recommandée pour les adultes est de 0,3 à 0,6 mg/kg en fonction de la durée du blocage complet qui est requis. Celle-ci provoque une relaxation de 15 à 35 minutes. Le cas échéant, on peut prolonger un blocage complet par des doses supplémentaires de 0,1 à 0,2 mg/kg. Des doses supplémentaires successives ne donnent pas lieu à une accumulation de l'effet bloquant neuromusculaire.

Le blocage provoqué par Tracrium peut être levé rapidement et définitivement par l'injection d'une dose standard de néostigmine, précédée par l'administration d'atropine.

La levée d'un blocage complet, sans recours à la néostigmine, dure environ 35 minutes, sur base de la détermination du retour de la réponse téτανique à 95 % de la fonction neuromusculaire normale.

Population pédiatrique

Enfants

La dose recommandée pour les enfants de plus d'un mois est identique à celle recommandée pour adultes, en mg/kg de poids corporel.

Nouveau-nés

L'utilisation de Tracrium chez les nouveau-nés n'est pas recommandée car il n'y a pas suffisamment de données disponibles (voir rubrique 5.1).

Personnes âgées

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé. Il est néanmoins recommandé que la dose initiale corresponde à une dose minimale. Celle-ci doit être administrée en injection lente.

Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique

Tracrium peut être utilisé à la posologie standard pour tous les stades d'altération de la fonction rénale ou hépatique, y compris le stade terminal.

Patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire

Chez ce type de patients, la dose initiale d'atracurium doit être administrée en injection lente de plus de 60 secondes.

Perfusion I.V.

Après une injection intraveineuse initiale de 0,3 à 0,6 mg/kg, le blocage neuromusculaire peut être prolongé pendant les interventions chirurgicales de longue durée par une perfusion continue de 0,3 à 0,6 mg/kg/heure.

Tracrium peut être administré en perfusion au cours d'opérations de bypass cardiopulmonaire. Au cours d'une hypothermie induite jusqu'à une température corporelle de 25°-26°, la dégradation de l'atracurium est retardée. Il devient alors possible de maintenir le bloc neuromusculaire complet pendant cette période au moyen de doses équivalentes à la moitié des doses standards.

Mode d'administration

Injection intraveineuse lente.

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

Monitoring

Du fait de la variabilité importante de la dose absolue d'atracurium nécessaire pour une relaxation musculaire optimale, il est conseillé d'exercer un monitoring continu de la transmission neuromusculaire à l'aide d'un stimulateur nerveux périphérique, afin de contrôler la vitesse de perfusion nécessaire au maintien du bloc neuromusculaire dans les limites cliniques souhaitées.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

COMME TOUS LES BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES, L'ATRACURIUM PARALYSE AUSSI BIEN LES MUSCLES RESPIRATOIRES QUE LES MUSCLES DU SQUELETTE MAIS N'INFLUENCE PAS LA CONSCIENCE. L'ATRACURIUM SERA UNIQUEMENT ADMINISTRÉ AVEC UNE ANESTHÉSIE GÉNÉRALE APPROPRIÉE PAR OU SOUS LA SURVEILLANCE ÉTROITE D'UN ANESTHÉSISTE EXPÉRIMENTÉ EN PRÉSENCE DE TOUS LES DISPOSITIFS ADÉQUATS POUR UNE INTUBATION ENDOTRACHÉALE ET UNE RESPIRATION ARTIFICIELLE.

Il existe, lors de l'administration d'atracurium, une possibilité de libération d'histamine chez les patients sensibles. La prudence est de rigueur lorsque l'on administre de l'atracurium à des patients

chez lesquels on suspecte une sensibilité accrue aux effets de l'histamine, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme chez qui un bronchospasme peut survenir.

Il faudra être prudent en administrant de l'atracurium aux patients qui sont hypersensibles à un autre bloqueur neuromusculaire car un taux important de sensibilité croisée avec les bloqueurs neuromusculaires (plus de 50%) a été rapporté (voir rubrique 4.3).

Aux doses recommandées, l'atracurium ne possède pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques. Par conséquent, aux doses recommandées, l'atracurium n'a pas d'effets cliniquement significatifs sur la fréquence cardiaque et ne neutralise pas la bradycardie induite par de nombreux produits anesthésiants ou par la stimulation vagale pendant l'intervention chirurgicale.

Tout comme avec d'autres agents bloquants neuromusculaires non-dépolarisants, on peut s'attendre à une augmentation de la sensibilité à l'atracurium chez les patients souffrant d'une myasthénie grave, d'autres formes de maladies neuromusculaires et d'un déséquilibre électrolytique sévère.

L'atracurium doit être administré en 60 secondes aux patients pouvant être plus sensibles que d'habitude aux chutes de la tension artérielle; par exemple, les patients hypovolémiques.

L'atracurium est inactivé à pH élevé et ne peut donc pas être mélangé dans la même seringue avec du thiopentone ou tout autre agent alcalin.

Lorsque l'atracurium est injecté dans une petite veine, il est conseillé de la rincer ensuite avec une solution physiologique. Si une même aiguille ou un même cathéter est utilisé pour injecter d'autres agents anesthésiants que l'atracurium, il est important de la/le rincer avec une solution physiologique après injection de chaque produit.

Tracrium est une solution hypotonique, elle ne doit donc pas être administrée dans la ligne de perfusion d'une transfusion sanguine.

Les études réalisées sur des animaux susceptibles d'hyperthermie maligne (porcins) et les études cliniques portant sur des patients susceptibles d'hyperthermie maligne montrent que l'atracurium ne provoque pas ce syndrome.

Comme c'est le cas avec d'autres bloqueurs neuromusculaires non-dépolarisants, une résistance peut se développer chez les patients atteints de brûlures. Ces patients peuvent nécessiter des doses plus élevées, en fonction du temps écoulé depuis la brûlure et de l'étendue de la brûlure.

Patients en unité de soins intensifs : Administrée à fortes doses à des animaux de laboratoire, la laudanosine, un métabolite de l'atracurium, a été associée à de l'hypotension passagère et, chez certaines espèces, à de l'excitation cérébrale. Bien que des crises d'épilepsie aient été observées chez des patients recevant de l'atracurium en soins intensifs, une relation de cause à effet avec la laudanosine n'a pas été établie (voir rubrique 4.8).

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

Le bloc neuromusculaire produit par l'atracurium peut être renforcé par l'utilisation simultanée de gaz anesthésiques tels que l'halothane, l'isoflurane et l'enflurane.

Comme c'est le cas avec d'autres bloqueurs neuromusculaires non-dépolarisants, la profondeur et/ou la durée du bloc neuromusculaire peuvent être renforcés à cause d'interactions provoquées par :

- *les antibiotiques* : les aminoglycosides, les antibiotiques polypeptidiques, la spectinomycine, les tétracyclines, la clindamycine et la lincomycine,

- *les antiarythmiques* : le propranolol, les antagonistes calciques, la lignocaïne, la procaïnamide et la quinidine,
- *les diurétiques* : le furosémide et vraisemblablement le mannitol, les diurétiques thiazidiques et l'acétazolamide,
- *le sulfate de magnésium*,
- *la kétamine*,
- *les sels de lithium*,
- *les ganglioplégiques* : le trimétaphan et l'hexaméthonium.

Dans de rares cas, certaines substances peuvent aggraver une myasthénie grave préexistante ou en révéler une forme latente ou encore induire un syndrome de type myasthénique. Cela pourrait se traduire par une augmentation de la sensibilité au Tracrium. Ces substances sont notamment certains antibiotiques, des bêta-bloquants (propranolol, oxprénolol), des antiarythmiques (procaïnamide, quinidine), des antirhumatismaux (chloroquine, D-pénicillamine), le trimétaphan, la chlorpromazine, les stéroïdes, la phénytoïne et le lithium.

Le bloc neuromusculaire induit par Tracrium peut apparaître plus tardivement que prévu et peut être d'une durée plus courte chez les patients traités chroniquement par antiépileptiques.

L'administration simultanée d'autres bloqueurs neuromusculaires non-dépolarisants en combinaison avec l'atracurium peut produire un bloc neuromusculaire supérieur à celui attendu pour une dose équipotente totale d'atracurium. Les effets synergiques peuvent varier en fonction des différentes combinaisons de médicaments.

Un relaxant musculaire dépolarisant tel le chlorure de suxaméthonium ne sera pas administré dans le but de prolonger le bloc neuromusculaire obtenu par des agents non-dépolarisants car cela pourrait entraîner un bloc complexe et prolongé, difficile à antagoniser avec des inhibiteurs des cholinestérases.

Les traitements par inhibiteurs des cholinestérases fréquemment utilisés dans la maladie d'Alzheimer (par ex. donépézil) peuvent raccourcir la durée et diminuer l'amplitude du bloc neuromusculaire obtenu par l'atracurium.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études effectuées sur l'animal ont montré que l'atracurium n'avait pas d'effet significatif sur le développement fœtal.

Comme les autres bloqueurs neuromusculaires, l'atracurium ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice thérapeutique l'emporte sur les risques éventuels.

L'atracurium peut être utilisé pour la relaxation musculaire, lors d'une césarienne. Il traverse le placenta dans des quantités cliniquement peu importantes aux doses recommandées.

Allaitement

On ne sait pas si l'atracurium est excrété dans le lait maternel humain.

Fertilité

Des études sur la fécondité n'ont pas été effectuées

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

Cette précaution n'est pas appropriée pour Tracrium. Tracrium sera toujours utilisé en combinaison avec une anesthésie générale et dès lors, les précautions habituelles pour l'exécution des tâches après anesthésie générale sont d'application.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents durant le traitement sont hypotension (modérée, transitoire) et rougeur de la peau. Ces effets sont attribués à une libération d’histamine. Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes incluant un choc anaphylactique ont été très rarement rapportées chez des patients recevant conjointement de l’atracurium avec un ou plusieurs agents anesthésiques (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Les fréquences ‘très fréquent, fréquent et peu fréquent’ sont basées sur des essais cliniques. Les fréquences ‘rare et très rare’ sont généralement déduites de données spontanées. La fréquence indéterminée est d’application pour les effets secondaires pour lesquels une fréquence n’a pas pu être établie sur base des données disponibles.

Les effets secondaires liés à la libération d’histamine sont indiqués avec le carré (#).

Données issues des essais cliniques

Affections vasculaires

Fréquent : Hypotension (modérée, transitoire) (#), rougeur faciale (#).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Bronchospasme (#),

Fréquence indéterminée : Dyspnée (#).

Données issues de l’expérience post-marketing

Affections du système immunitaire

Très rare : Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde incluant un choc anaphylactique, insuffisance circulatoire et arrêt cardiaque.

Très rarement, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères incluant un choc anaphylactique ont été rapportées chez des patients recevant de l’atracurium en association avec un ou plusieurs agents anesthésiques (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : Crises d’épilepsie

Il existe des cas de crises d’épilepsie chez des patients aux soins intensifs, recevant de l’atracurium en association avec d’autres agents. Ces patients étaient généralement prédisposés aux crises (ex. traumatisme crânien, œdème cérébral, encéphalite virale, encéphalopathie hypoxique, urémie). Une relation causale avec la laudanosine n’a pas été établie. Dans les études cliniques, il semble ne pas y avoir de corrélation entre la concentration plasmique de laudanosine et l’apparition de crises.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : Myopathie, faiblesse musculaire

Des cas de faiblesse musculaire et/ou myopathie ont été rapportés, suite à la prise prolongée de myorelaxants chez les patients gravement malades aux soins intensifs. La plupart des patients recevaient concomitamment des corticostéroïdes. Ces événements ont été observés peu fréquemment en association avec l’atracurium et une relation causale n’a pas été établie.

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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Une paralysie prolongée des muscles et ses conséquences sont les principaux signes de surdosage.

Traitement

Il est essentiel de maintenir une perméabilité des voies respiratoires en même temps qu'une ventilation assistée en pression positive jusqu'au rétablissement de la respiration spontanée.

Une sédation totale est nécessaire puisque la vigilance n'est pas modifiée par l'atracurium.

En cas de surdosage, on administrera 1,2 mg d'atropine et 2,5 mg de néostigmine. La récupération peut être accélérée par administration d'anticholinestérasiques, en association avec de l'atropine ou du glycopyrrolate, dès apparition des premiers signes de récupération spontanée.

Veuillez consulter la notice de ces deux produits pour plus de détails concernant leur posologie et leur mode d'utilisation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : paralysants neuromusculaires, code ATC : M03AC04.

Tracrium est un bloqueur neuromusculaire compétitif (non-dépolarisant) très sélectif.

Il antagonise l'action du neurotransmetteur acétylcholine en se liant de façon compétitive aux récepteurs cholinergiques des plaques terminales motrices des muscles du squelette.

Le blocage neuromusculaire provoqué par l'atracurium peut être levé par des bloqueurs de l'acétylcholinestérase tels que la néostigmine, la pyridostigmine.

Une dose de 0,4 à 0,5 mg/kg provoque en général un blocage neuromusculaire complet endéans les 3 à 5 minutes.

Population pédiatrique

Les données limitées de la littérature obtenues chez les nouveau-nés indiquent une variabilité du délai de réponse et de la durée d'action de l'atracurium dans cette population par rapport aux enfants (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Tracrium se dégrade spontanément dans l'organisme par un processus non-enzymatique (élimination de Hofmann) qui se produit à la température corporelle et au pH physiologique.

Des examens sanguins effectués chez des patients atteints de déficience en pseudo-cholinestérase ont démontré que l'inactivation de l'atracurium n'est pas influencée par cette déficience. Il est toutefois possible qu'il se produise une certaine dégradation par des estérases plasmatiques non-spécifiques. Les métabolites formés ne possèdent aucune activité neuromusculaire ou cardio-vasculaire.

La durée de l'activité de blocage neuromusculaire de l'atracurium ne dépend pas du métabolisme hépatique ou rénal ni de l'excrétion. Pour cette raison, la durée d'action n'est pas influencée par une altération rénale, hépatique ou circulatoire.

Des modifications du pH sanguin et de la température corporelle dans les limites physiologiques n'auront aucun effet significatif sur la durée d'action.

Le temps de 1/2 vie d'élimination de l'atracurium est d'environ 20 min et le volume de distribution est de 0,16 L/kg. L'atracurium est lié à 82% aux protéines plasmatiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide benzènesulfonique, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Tracrium ne peut pas être administré dans la même seringue que le thiopental ou des produits alcalins, étant donné qu'un pH élevé inactive le produit.

Une fois ouverte, l'ampoule doit être utilisée immédiatement.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Voir date de péremption sur l'emballage (EXP : Mois-année). La péremption débute le dernier jour du mois indiqué.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

Une fois ouverte, l'ampoule doit être utilisée immédiatement.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tracrium 25mg/2,5ml : boîte de 10 ampoules de 2,5 ml.

Tracrium 50mg/5ml : boîte de 5 ampoules de 5 ml.

Ampoules en verre incolore.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tracrium peut être utilisé avec les solutions pour perfusion listées ci-dessous. Ces solutions restent stables pendant la période mentionnée.

Chlorure de sodium 0,9 % p/v	24 heures
Glucose 5 % p/v	8 heures
Solution de Ringer USP	8 heures
Chlorure de sodium 0,18 % p/v + Glucose 4 % p/v	8 heures
Lactate de sodium composé (BP) (solution de Hartmann)	4 heures

Des concentrations de 0,5 mg/ml ou plus restent stables à la lumière du jour et à une température allant jusqu'à 30°C pendant la période précisée plus haut.

Mode d'emploi pour l'ouverture des ampoules

Les ampoules qui sont munies d'un système d'ouverture OPC (One Point Cut) doivent être ouvertes selon les instructions suivantes :

- maintenir avec une main la partie inférieure de l'ampoule, comme indiqué dans la figure 1.
- saisir la partie supérieure de l'ampoule avec l'autre main, le pouce posé sur le point coloré et exercer une pression, comme indiqué dans la figure 2.

Figure 1

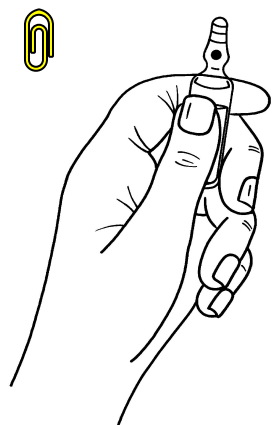
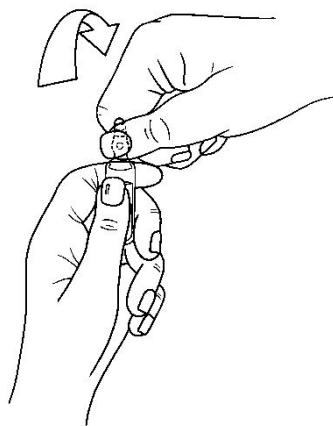


Figure 2



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

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande.
Tel: +32 24 009 864 (BE)/+35 227 861 279 (LU)

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

	Belgique	Luxembourg
Tracrium 25 mg/2,5 ml solution injectable	BE132413	2007099456
Tracrium 50 mg/5 ml solution injectable	BE132404	2,5 ml : 0118532 2007099457 5 ml : 0192414

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

Date de première autorisation : 27/08/1985
Date de dernier renouvellement : 16/02/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2023

Date d'approbation : 09/2023

11. MODE DE DELIVRANCE

Sur prescription médicale.