

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN = BIJSLUITER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracrium 25 mg/2,5 ml oplossing voor injectie
Tracrium 50 mg/5 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tracrium 25 mg/2,5 ml: 1 ampul bevat 25 mg atracuriumbesilaat.
Tracrium 50 mg/5 ml: 1 ampul bevat 50 mg atracuriumbesilaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tracrium wordt in de anesthesie gebruikt bij verschillende chirurgische interventies om de skeletspieren te verslappen en om een gecontroleerde beademing mogelijk te maken.

Tracrium is zeer geschikt voor endotracheale intubatie, vooral als later spierverslapping vereist is.

Tracrium is ook geschikt voor spierverslapping tijdens een keizersnede.

Aangezien Tracrium geen enkele invloed heeft op de oogdruk, is het product ook geïndiceerd bij oogchirurgie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

I.V. injectie

Volwassenen

De aanbevolen dosering bij volwassenen is 0,3 tot 0,6 mg/kg afhankelijk van de vereiste duur van volledige blokkade. Die dosis veroorzaakt een relaxatie van 15 tot 35 minuten. In voorkomend geval kan een volledige blokkade worden verlengd met supplementaire doses van 0,1 tot 0,2 mg/kg. Opeenvolgende supplementaire doses leiden niet tot cumulatie van de neuromusculaire blokkade.

De blokkade die wordt veroorzaakt door Tracrium, kan snel en definitief worden opgeheven door injectie van een standaarddosis van neostigmine, voorafgegaan door toediening van atropine.

Het opheffen van een volledige blokkade zonder gebruik van neostigmine duurt ongeveer 35 minuten op basis van de bepaling van het herstel van de tetanische respons tot 95% van de normale neuromusculaire functie.

Pediatrische patiënten

Kinderen

De aanbevolen dosering bij kinderen ouder dan één maand is dezelfde als de dosering die bij volwassenen wordt aangeraden in mg/kg lichaamsgewicht.

Pasgeborenen

Het gebruik van Tracrium wordt niet aanbevolen bij pasgeborenen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1).

Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij oudere personen. Het verdient evenwel aanbeveling om de behandeling te starten met de minimale dosis. Die moet met een trage injectie worden toegediend.

Patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie

Tracrium mag in de standaarddosering worden gebruikt bij alle stadia van nier- of leverinsufficiëntie, met inbegrip van het eindstadium.

Patiënten met een cardiovasculaire aandoening

Bij dit type patiënten moet de startdosis atracurium met een trage injectie van meer dan 60 seconden worden toegediend.

Intraveneuze injectie

Na een initiële intraveneuze injectie van 0,3 tot 0,6 mg/kg kan de neuromusculaire blokkade tijdens een lange heelkundige ingreep worden verlengd door een continu infuus van 0,3 tot 0,6 mg/kg/uur.

Tracrium kan in de vorm van een infuus tijdens cardiopulmonale bypasschirurgie worden toegediend. Tijdens een geïnduceerde hypothermie tot een lichaamstemperatuur van 25 °C-26 °C wordt atracurium trager afgebroken. Het wordt dan mogelijk om het volledige neuromusculaire blok gedurende die periode te handhaven met doses die gelijk zijn aan de helft van de standaarddoses.

Wijze van toediening

Trage intraveneuze injectie.

Voor de instructies met betrekking tot de verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

Monitoring

Aangezien de absolute dosis atracurium die nodig is voor een optimale spierverslapping sterk varieert, wordt aangeraden om de neuromusculaire transmissie continu te volgen met een periferezuwstimulator om te controleren welke infuussnelheid nodig is om het neuromusculaire blok binnen de gewenste klinische grenzen te houden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor cisatracurium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ZOALS ALLE NEUROMUSCULAIRE BLOKKERS VERLAMT ATRACURIUM ZOWEL DE ADEMHALINGSSPIEREN ALS DE SKELETSPIEREN, MAAR HEEFT HET GEEN INVLOED OP HET BEWUSTZIJN. ATRACURIUM MAG ALLEEN WORDEN TOEGEDIEND MET EEN GESCHIKTE ALGEHELE ANESTHESIE DOOR OF ONDER STRIKT TOEZICHT VAN EEN ERVAREN ANESTHESIST IN AANWEZIGHEID VAN ALLE TOEREIKENDE MEDISCHE HULPMIDDELEN VOOR EEN ENDOTRACHEALE INTUBATIE EN KUNSTMATIGE BEADEMING.

Tijdens toediening van atracurium kan histamine worden afgegeven bij gevoelige patiënten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van atracurium aan patiënten bij wie een hogere gevoeligheid

voor de effecten van histamine wordt vermoed, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie of astma, bij wie een bronchospasme kan optreden.

Ook is voorzichtigheid geboden bij toediening van atracurium aan patiënten die overgevoelig zijn voor een andere neuromusculaire blokker, omdat er een hoog percentage kruisovergevoeligheid (meer dan 50%) met neuromusculaire blokkers is gerapporteerd (zie rubriek 4.3).

In de aanbevolen doses heeft atracurium geen vagolytische of ganglioplegische eigenschappen. In de aanbevolen doses zal atracurium dan ook geen klinisch significante effecten hebben op de hartfrequentie en neutraliseert het de bradycardie niet die wordt veroorzaakt door meerdere anesthetica of door vagale stimulatie tijdens de heelkundige ingreep.

Net zoals met andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers kan er een toename van de gevoeligheid voor atracurium worden verwacht bij patiënten met myasthenia gravis, andere vormen van neuromusculaire aandoeningen of ernstige elektrolytenstoornissen.

Atracurium moet in 60 seconden worden toegediend aan patiënten die gevoeliger kunnen zijn voor een daling van de bloeddruk dan normaal, bijvoorbeeld hypovolemische patiënten.

Atracurium wordt geïnactiveerd bij een hoge pH en mag dus niet in dezelfde spuit met thiopenton of een ander alkalisch middel worden gemengd.

Als atracurium in een kleine ader wordt geïnjecteerd, wordt aangeraden om de ader daarna te spoelen met een fysiologische zoutoplossing. Als dezelfde naald of dezelfde katheter wordt gebruikt om andere anesthetica dan atracurium in te spuiten, is het belangrijk die na injectie van elk middel te spoelen met een fysiologische zoutoplossing.

Tracrium is een hypotone oplossing en mag dus niet worden toegediend in de infuuslijn van een bloedtransfusie.

In studies uitgevoerd bij dieren die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie (varkens), en in klinische studies bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie, werd aangetoond dat atracurium dat syndroom niet veroorzaakt.

Zoals met andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers kan resistentie optreden bij patiënten met brandwonden. Die patiënten kunnen hogere doses nodig hebben afhankelijk van de tijd die is verlopen sinds het oplopen van de brandwonden, en de uitgebreidheid van de brandwonden.

Patiënten op een intensive-careafdeling: toediening van laudanosine, een metaboliet van atracurium, in hoge doses aan proefdieren veroorzaakte een voorbijgaande hypotensie en bij sommige diersoorten excitatie van de hersenen. Hoewel er epilepsieaanvallen zijn waargenomen bij patiënten op de intensive care die atracurium kregen, is er geen oorzakelijk verband met laudanosine aangetoond (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het neuromusculaire blok dat door atracurium wordt veroorzaakt, kan versterkt worden door gelijktijdig gebruik van anesthetische gasen zoals halotaan, isofluraan en enfluraan.

Zoals met andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers kunnen de diepte en/of de duur van het neuromusculaire blok versterkt worden door interacties met:

- *antibiotica*: aminoglycosiden, polypeptideantibiotica, spectinomycine, tetracyclines, clindamycine en lincomycine,
- *antiarrhythmica*: propranolol, calciumantagonisten, lignocaïne, procaïnamide en kinidine,

- *diuretica*: furosemide en waarschijnlijk mannitol, thiazidediuretica en acetazolamide,
- *magnesiumsulfaat*,
- *ketamine*,
- *lithiumzouten*,
- *ganglioplegica*: trimetafan en hexametonium.

In zeldzame gevallen kunnen sommige stoffen een reeds bestaande myasthenia gravis verergeren of een latente vorm aan het licht brengen of een myasthenia-achtig syndroom veroorzaken. Dat zou zich kunnen uiten in een hogere gevoeligheid voor Tracrium. Die stoffen zijn met name bepaalde antibiotica, bètablokkers (propranolol, oxprenolol), antiarrhythmica, (procaïnamide, kinidine), antireumatica (chloroquine, D-penicillamine), trimetafaan, chloorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

Het neuromusculaire blok dat door Tracrium wordt veroorzaakt, kan later optreden dan voorzien en kan korter duren bij patiënten die chronisch worden behandeld met anti-epileptica.

Gelijktijdige toediening van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers in combinatie met atracurium kan een sterker neuromusculair blok veroorzaken dan met een equipotente totale dosis atracurium is te verwachten. De synergetische effecten kunnen variëren naargelang de verschillende combinaties van geneesmiddelen.

Er mag geen depolariserende spierverslapper zoals suxamethoniumchloride worden toegediend om het neuromusculaire blok te verlengen dat met niet-depolariserende middelen is verkregen, omdat dat een complex en langdurig blok zou kunnen veroorzaken, dat moeilijk kan worden opgeheven met cholinesteraseremmers.

Een behandeling met cholinesteraseremmers, die vaak bij de ziekte van Alzheimer (bijv. donepezil) worden gebruikt, kan de duur en de diepte verminderen van het neuromusculaire blok door atracurium.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij dierproeven werd aangetoond dat atracurium geen significant effect had op de foetale ontwikkeling. Zoals andere neuromusculaire blokkers mag atracurium tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de gunstige therapeutische effecten opwegen tegen de eventuele risico's.

Atracurium mag worden gebruikt voor spierverslapping tijdens een keizersnede. In de aanbevolen doses zal er slechts een klinisch niet-significante hoeveelheid door de placenta dringen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of atracurium bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er werd geen onderzoek naar het effect op de vruchtbaarheid uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Deze voorzorg is niet van toepassing op Tracrium. Tracrium wordt altijd gebruikt in combinatie met een algehele anesthesie en bijgevolg zijn de gebruikelijke voorzorgen bij het uitvoeren van taken na algehele anesthesie van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens de behandeling zijn (matige, voorbijgaande) hypotensie en roodheid van de huid. Deze effecten worden toegeschreven aan de afgifte van histamine. Zeer zelden werden anafylactische of anafylactoïde reacties waaronder anafylactische shock gerapporteerd bij patiënten die atracurium tegelijk met één of meer anesthetica kregen (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeem/orgaan en volgens de frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). De frequenties 'zeer vaak, vaak en soms' zijn gebaseerd op klinische studies. De frequenties 'zelden en zeer zelden' zijn doorgaans afgeleid van spontane meldingen. De frequentie 'niet bekend' is van toepassing voor bijwerkingen waarvan de frequentie met de beschikbare gegevens niet kon worden bepaald.

De bijwerkingen die te wijten zijn aan afgifte van histamine, worden aangeduid met het teken (#).

Gegevens van klinische studies

Bloedvataandoeningen

Vaak: Hypotensie (matige, voorbijgaande) (#), roodheid van het gezicht (#).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Bronchospasme (#),

Niet bekend: Dyspneu (#).

Gegevens van de postmarketingbewaking

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie waaronder anafylactische shock, circulatoire insufficiëntie en hartstilstand.

Zeer zelden zijn ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties waaronder anafylactische shock gerapporteerd bij patiënten die atracurium in combinatie met één of meer anesthetica kregen (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: Epilepsieaanvallen

Er zijn gevallen van epilepsieaanvallen gerapporteerd bij patiënten op de intensive care die atracurium in combinatie met andere middelen kregen. Deze patiënten waren doorgaans gevoelig voor aanvallen (bijv. craniaal trauma, hersenoedeem, virale encefalitis, hypoxische encefalopathie, uremie). Er is geen oorzakelijk verband met laudanosine aangetoond. Uit klinische studies blijkt er geen correlatie te bestaan tussen de plasmaconcentratie van laudanosine en het optreden van aanvallen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Niet bekend: Myopathie, spierzwakte

Er zijn gevallen van spierzwakte en/of myopathie gerapporteerd na langdurige inname van spierontspanners bij ernstig zieke patiënten op de intensive care. De meeste patiënten kregen tevens corticosteroiden. Deze bijwerkingen zijn soms waargenomen in samenhang met atracurium, maar er is geen oorzakelijk verband aangetoond.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

De belangrijkste tekenen van overdosering zijn een langdurige verlamming van de spieren en de gevolgen daarvan.

Behandeling

Het is essentieel om de luchtwegen doorgankelijk te houden en een positiegedrukbeademing toe te passen tot de patiënt weer spontaan kan ademen.

Een totale sedatie is noodzakelijk omdat de waakzaamheid niet verandert met atracurium.

In geval van overdosering moet men 1,2 mg atropine en 2,5 mg neostigmine toedienen. Het herstel kan worden versneld door bij de eerste tekenen van spontaan herstel cholinesteraseremmers in combinatie met atropine of glycopyrrolaat toe te dienen.

Raadpleeg de bijsluiter van die twee producten voor meer details over hun dosering en wijze van toediening.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: neuromusculaire verlamers, ATC-code: M03AC04.

Tracrium is een zeer selectieve, competitieve, (niet-depolariserende) neuromusculaire blokker.

Het antagoniseert de werking van de neurotransmitter acetylcholine door zich op competitieve wijze te binden aan de cholinerge receptoren van de motorische eindplaten in de skeletspieren.

De neuromusculaire blokkade die door atracurium wordt veroorzaakt, kan opgeheven worden door cholinesteraseremmers zoals neostigmine en pyridostigmine.

Een dosis van 0,4 tot 0,5 mg/kg veroorzaakt doorgaans binnen 3 tot 5 minuten een volledige neuromusculaire blokkade.

Pediatrische patiënten

Beperkte literatuurgegevens bij pasgeborenen wijzen erop dat de snelheid en de duur van werking van atracurium in deze populatie variëren in vergelijking tot die bij kinderen (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tracrium wordt in het lichaam spontaan door een niet-enzymatisch proces (Hofmann-eliminatie) afgebroken, dat plaatsvindt bij lichaamstemperatuur en fysiologische pH.

Bloedonderzoeken bij patiënten met een pseudocholinesterasedeficiëntie hebben uitgewezen dat de inactivering van atracurium niet wordt beïnvloed door deze deficiëntie. Het zou evenwel kunnen dat er een zekere afbraak plaatsvindt door aspecieke esterasen in het plasma.

De gevormde metabolieten hebben geen neuromusculaire of cardiovasculaire activiteit.

De duur van de neuromusculaire blokkade door atracurium hangt niet af van het lever- of niermetabolisme noch van de excretie. Daarom wordt de werkingsduur niet beïnvloed door renale, hepatische of circulatoire afwijkingen.

Veranderingen van de pH van het bloed en de lichaamstemperatuur binnen de fysiologische grenzen zullen geen significant effect hebben op de werkingsduur.

De eliminatiehalfwaardetijd van atracurium is ongeveer 20 min en het distributievolume 0,16 l/kg. Atracurium bindt zich voor 82% aan de plasmaproteïnen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzeensulfonzuur, water voor injecteerbare bereidingen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tracrium mag niet worden toegediend in dezelfde spuit als thiopental of alkalische producten, aangezien een hoge pH het product inactieveert.

Na opening moet de ampul onmiddellijk worden gebruikt.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Zie uiterste houdbaarheidsdatum op de verpakking (EXP: maand-jaar). De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (tussen 2°C en 8°C) en beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

Na opening moet de ampul onmiddellijk worden gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tracrium 25 mg/2,5 ml: doos met 10 ampullen van 2,5 ml.

Tracrium 50 mg/5 ml: doos met 5 ampullen van 5 ml.

Ampullen van kleurloos glas.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tracrium mag worden gebruikt met de onderstaande infuusoplossingen. Die oplossingen blijven stabiel gedurende de vermelde periode.

Natriumchloride 0,9 % w/v	24 uur
Glucose 5 % w/v	8 uur
Ringeroplossing USP	8 uur
Natriumchloride 0,18 % w/v + glucose 4 % w/v	8 uur
Samengesteld natriumlactaat (BP) (Hartmannoplossing)	4 uur

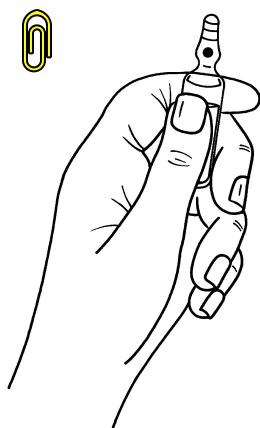
Concentraties van 0,5 mg/ml of meer blijven stabiel bij daglicht en bij een temperatuur tot 30 °C gedurende de bovenvermelde periode.

Gebruiksaanwijzing voor het openen van de ampullen

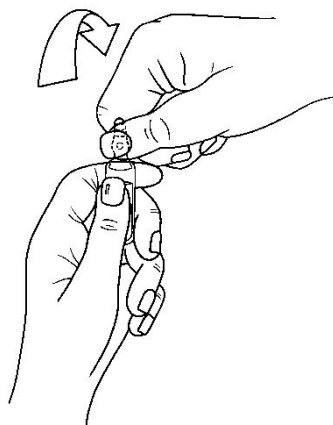
De ampullen met een OPC-openingsstelsel (One Point Cut) moeten volgens de volgende richtlijnen worden geopend:

- houd met één hand het onderste gedeelte van de ampul vast zoals weergegeven in figuur 1.
- neem het bovenste gedeelte van de ampul vast met de andere hand met de duim op de gekleurde punt en oefen druk uit zoals aangeduid in figuur 2.

Figuur 1



Figuur 2



7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland.
Tel: +32 24 009 864

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tracrium 25 mg/2,5 ml oplossing voor injectie BE132413
Tracrium 50 mg/5 ml oplossing voor injectie BE132404

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/08/1985
Datum van laatste verlenging: 16/02/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Goedkeuringsdatum: 09/2023.

11. WIJZE VAN AFLEVERING

Op medisch voorschrift.