

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРАКРІУМ™

(TRACRIUM™)

Склад:

діюча речовина: атракуріуму бесилат;

1 мл розчину містить 10 мг атракуріуму бесилату;

допоміжні речовини: розчин бензолсульфонової кислоти, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин злегка жовтуватого кольору, практично вільний від механічних включень.

Фармакотерапевтична група. Міорелаксанти з периферичним механізмом дії. Інші сполуки четвертинного амонію. Код АТХ M03A C04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Високоселективний міорелаксанти периферичної дії недеполяризуючого конкурентного типу з середньою тривалістю дії. Блокує н-холінорецептори кінцевих пластинок скелетних м'язових волокон і перешкоджає деполаризуючій дії ацетилхоліну, у результаті чого виникає пригнічення нервово-м'язової передачі на рівні постсинаптичної мембрани.

Діти.

Опубліковано обмежені дані щодо можливої варіабельності розвитку та тривалості дії атракуріуму у новонароджених (дітей віком до 1 місяця) порівняно з дітьми іншого віку (див. розділ «Діти»).

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення атракуріуму бесилат спонтанно метаболізується шляхом елімінації Хофмана (неферментативний процес, який перебігає при фізіологічних значеннях рН і температури тіла), а також шляхом ефірного гідролізу з участю неспецифічних естераз

плазми крові. Елімінація атракуріуму не залежить від функції нирок або печінки. Продуктами розпаду атракуріуму є лауданозин та інші метаболіти. Метаболіти не мають міорелаксуючих властивостей. Зв'язування атракуріуму бесилату з білками плазми крові становить приблизно 82 %, період напіввиведення - 20 хвилин. Метаболіти виводяться з сечею та жовчю.

Концентрація метаболітів вища в крові у пацієнтів відділень інтенсивної терапії з порушеннями функцій нирок та/або печінки (див. розділ «Особливості застосування»). Ці метаболіти не беруть участі у блокаді нервово-м'язової передачі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для міорелаксації при хірургічних втручаннях і діагностичних процедурах (при наявності засобів для проведення ендотрахеальної інтубації та штучної вентиляції легенів).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до атракуріуму, цисатракуріуму або бензолсульфонової кислоти.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нервово-м'язова блокада, спричинена Тракріумом™, може посилюватися при супутньому застосуванні інгаляційних анестетиків, таких як галотан, ізофлуран та енфлуран.

Можливе посилення інтенсивності та тривалості нервово-м'язової блокади, що спричиняється недеполяризуючими міорелаксантами, у тому числі Тракріумом™, при одночасному застосуванні з:

- антибіотиками, включаючи аміноглікозиди, поліміксини, спектиноміцини, тетрацикліни, лінкоміцин, кліндаміцин і ванкоміцин;
- бета-блокаторами: пропранолол, окспренолол;
- антиаритмічними препаратами: антагоністами кальцію, лідокаїном, прокаїнамідом, хінідином;
- діуретиками: фуросемідом та, можливо, манітолом, тіазидними діуретиками, ацетазоламідом;
- магнію сульфатом;
- кетаміном;
- солями літію;

- гангліоблокаторами (триметафаном, гексаметонієм).

Зрідка – при одночасному призначенні з деякими препаратами, що можуть підсилювати прояви міастенії (у т. ч. при латентному перебігу) і провокувати розвиток міастенічного синдрому; внаслідок цього розвитку можливе підвищення чутливості до атракуріуму бесилату. До таких препаратів належать різні антибіотики, бета-блокатори (пропранолол, окспренолол), антиаритмічні препарати (прокаїнамід, хінідин), антиревматичні препарати (хлорохін, D-пеніциламін), триметафан, хлорпромазин, стероїди, фенітоїн та літій.

На тлі тривалого лікування протисудомними препаратами можливі більш пізній початок та менша тривалість нервово-м'язової блокади, що спричиняється Тракріумом™.

Сумісне застосування недеполяризуючих міорелаксантів разом з атракуріуму бесилатом може спричинити інтенсивнішу нервово-м'язову блокаду, ніж та, що може виникнути при введенні еквівалентної загальної дози атракуріуму бесилату. Синергічний ефект може змінюватися залежно від комбінації цих препаратів.

Деполяризуючі міорелаксанти (наприклад сукциметонію хлорид) не можна застосовувати для подовження нервово-м'язової блокади, спричиненої недеполяризуючими міорелаксантами, у тому числі атракуріуму бесилатом, оскільки можливий розвиток тривалої та комплексної глибокої блокади, яку важко усунути застосуванням антихолінестеразних засобів.

Прийом антихолінестеразних препаратів, які широко застосовуються для лікування хвороби Альцгеймера, наприклад донепрезилу, може зменшувати тривалість та вираженість нервово-м'язової блокади, спричиненої атракуріумом.

Особливості застосування.

Як і всі інші блокатори нервово-м'язової передачі, атракуріум спричиняє параліч дихальних м'язів так само, як і інших скелетних м'язів, але не впливає на свідомість. Тому препарат слід застосовувати лише на тлі адекватної загальної анестезії, лише під пильним наглядом досвідченого анестезіолога і при наявності відповідних засобів для ендотрахеальної інтубації та штучної вентиляції легенів.

Застосування атракуріуму може спричинити вивільнення гістаміну. Слід дотримуватися особливої обережності при лікуванні пацієнтів із тяжкими серцево-судинними захворюваннями, які можуть бути більш сприйнятливими до тимчасової гіпотензії, а також пацієнтів із гіперчутливістю до гістаміну в анамнезі (наприклад, тяжкі реакції гіперчутливості на численні антигени та астма). Таким пацієнтам рекомендується повільне внутрішньовенне введення розділених доз.

Слід з обережністю застосовувати атракуріум пацієнтам із відомою гіперчутливістю до інших блокаторів нервово-м'язової передачі, оскільки існують повідомлення про високий рівень (понад 50 %) перехресної чутливості між блокаторами нервово-м'язової передачі (див. розділ «Протипоказання»). Тому перед призначенням атракуріуму у разі можливості слід виключити гіперчутливість до інших блокаторів нервово-м'язової передачі. Пацієнтам з підозрою на гіперчутливість слід застосовувати атракуріум винятково за абсолютними показаннями. Пацієнтам з реакціями гіперчутливості під час загальної анестезії в анамнезі слід провести тестування на гіперчутливість до інших блокаторів нервово-м'язової передачі.

Пацієнтам з астмою, які отримують високі дози кортикостероїдів та блокаторів нервово-

м'язової передачі у відділенні інтенсивної терапії, бажано проводити контроль серії показників креатинфосфокінази.

При застосуванні в рекомендованих дозах атракуріум не проявляє суттєвих вагусних та гангліоблокувальних властивостей. Отже, атракуріум не має суттєвого впливу на частоту серцевих скорочень у рекомендованих дозах і не запобігає брадикардії, що може бути спричинена препаратами для анестезії та стимуляцією вагусного нерва під час операції. Тому під час анестезії із застосуванням атракуріуму брадикардія може виникати частіше, ніж при застосуванні інших міорелаксантів.

Як і при застосуванні інших недеполяризуючих міорелаксантів, у хворих на міастенію гравіс, інші нервово-м'язові захворювання, карциноматоз або з тяжкими кислотно-лужними та/або електролітними розладами можлива поява підвищеної чутливості до атракуріуму.

Як і при застосуванні інших недеполяризуючих міорелаксантів, гіпофосфатемія може подовжити час відновлення. Час відновлення можна прискорити. Пацієнтам, які можуть бути незвично чутливими до зниження артеріального тиску, наприклад, з гіповолемією, атракуріум слід вводити протягом не менше 60 секунд.

Атракуріум інактивується при високому рН розчину, тому його не можна змішувати в одному шприці з тіопенталом або будь-яким іншим лужним розчином.

Якщо препарат вводиться шляхом пункції невеликої вени, після його введення слід ввести достатню кількість 0,9 % розчину натрію хлориду. У разі сумісного призначення з іншими препаратами голку або канюлю слід кожного разу промивати 0,9 % розчином натрію хлориду.

Тракриум™ є гіпотонічним розчином і його не можна застосовувати в одній інфузійній системі з препаратами крові або в одній інфузійній системі при переливанні крові. У хворих, схильних до злоякісної гіпотермії, було встановлено, що атракуріум не спричиняє появи цього синдрому.

Коли інші засоби для анестезії вводяться через ту ж голку або канюлю, що й атракуріум, важливо після введення кожного препарату промивати голку або канюлю достатнім об'ємом стерильної апірогенної води або 0,9 % розчином натрію хлориду.

Як і при застосуванні інших недеполяризуючих міорелаксантів, у хворих на опіки може розвинути резистентність до атракуріуму. Може виникнути необхідність застосування більших доз препарату таким хворим залежно від часу, що пройшов після ураження, та розміру опіків.

Пацієнти відділення інтенсивної терапії: за даними клінічних досліджень на тваринах, при застосуванні високих доз препарату лауданозин, метаболіт атракуріуму, може спричинити оборотну гіпотензію та у деяких осіб - ефект церебрального збудження. Хоча судомі спостерігалися також у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, які лікувалися Тракриумом™, ці випадки не були визначені як зумовлені лауданозином або атракуріумом, навіть коли атракуріум застосовували шляхом безперервної інфузії впродовж тривалих періодів часу (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність.

Досліджень з впливу на фертильність на даний час не проведено.

Вагітність.

Дослідження на тваринах показали, що Тракриум™ не чинить суттєвого впливу на розвиток плода. Як і всі блокатори нервово-м'язової передачі, Тракриум™ слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь для вагітної буде переважати потенційний ризик для плода.

Препарат можна застосовувати під час хірургічного втручання (кесарів розтин), оскільки препарат не проникає через плацентарний бар'єр у клінічно значущій кількості. Однак слід завжди враховувати можливість пригнічення дихання у новонародженого.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає атракуріуму бесилат і його метаболіти в грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Застереження щодо впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не відповідає показанням щодо застосування атракуріуму. Оскільки атракуріум завжди застосовується у комбінації з препаратами для проведення загальної анестезії, слід враховувати вплив загальних анестетиків на концентрацію уваги та швидкість реакції.

Спосіб застосування та дози.

Шлях введення.

Внутрішньовенна ін'єкція або тривала інфузія.

Тракриум™ слід вводити повільно, щоб уникнути транзиторної гіпотензії, що іноді виникає після швидкого введення.

Дорослі.

Введення шляхом ін'єкції.

Тракриум™ застосовують шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Дозовий режим для дорослих становить від 0,3 до 0,6 мг/кг маси тіла залежно від необхідної тривалості повної нервово-м'язової блокади і забезпечує адекватну релаксацію протягом 15-35 хвилин.

Ендотрахеальну інтубацію можна проводити протягом перших 90 секунд після внутрішньовенного введення препарату в дозах 0,5-0,6 мг/кг маси тіла.

У разі необхідності подовження блокуючої дії препарат додатково вводять в дозах 0,1-0,2 мг/кг маси тіла. Правильне додаткове дозування не збільшує кумулятивного ефекту нервово-м'язової блокади.

Відновлення нормальної нервово-м'язової передачі відбувається через 35 хвилин, встановлено відновлення тетанічної відповіді до 95 % нормальної нервово-м'язової функції.

Нервово-м'язову блокаду, спричинену застосуванням препарату Тракриум™, можна швидко усунути застосуванням стандартних доз антихолінестеразних препаратів (наприклад, неостигмін) у комбінації з антихолінергічним засобом (наприклад, атропін).

Введення шляхом інфузії.

Після початкового введення початкової дози препарату 0,3-0,6 мг/кг маси тіла шляхом внутрішньовенної ін'єкції подальше підтримання нервово-м'язової блокади під час тривалого хірургічного втручання здійснюється шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії препарату у режимі 0,005-0,01 мг/кг/хв.

Препарат можна застосовувати шляхом внутрішньовенних інфузій під час аортокоронарного шунтування із зазначеною вище швидкістю інфузії. При необхідності гіпотермії тіла до температури 25-26 °С зменшується рівень інактивації атракуріуму, тому для підтримання повної нервово-м'язової блокади у цьому разі швидкість інфузійного введення препарату можна зменшити наполовину.

Сумісність з іншими розчинами для проведення інфузії/ін'єкції та період стабільності препарату наведені нижче:

<i>Розчин для внутрішньовенних інфузій</i>	<i>Період стабільності</i>
Розчин натрію хлориду (0,9 %)	24 години
Розчин глюкози (5 %)	8 годин
Розчин Рінгера	8 годин
Розчин натрію хлориду (0,18 %) та розчин глюкози (4 %)	8 годин
Лактат Рінгера	4 години

При розведенні у зазначених вище розчинах і досягненні концентрації атракуріуму бесилату 0,5-0,9 мг/мл і вище отриманий розчин буде зберігати стабільність при денному освітленні у зазначений період часу при температурі не вище 30 °С.

Тракриум™ також можна розводити водою для ін'єкцій до концентрації 0,5-0,9 г/мл, однак це не рекомендується для введення шляхом інфузії. При такому розведенні розчин зберігає стабільність протягом 8 годин при температурі не вище 30 °С.

Пацієнти літнього віку.

Застосовувати у стандартному дозуванні, однак рекомендується призначати найнижчу початкову дозу і вводити препарат повільніше.

Пацієнти з нирковою та печінковою недостатністю.

Препарат призначати у стандартних дозах при будь-яких рівнях ниркової або печінкової недостатності, включаючи термінальні стадії.

Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями.

Пацієнтам з клінічно значущими проявами серцево-судинних захворювань початкову дозу препарату необхідно вводити повільно протягом періоду не менше 60 секунд.

Пацієнти, які перебувають у палатах інтенсивної терапії.

Після введення необхідної початкової дози препарату у межах від 0,3 до 0,6 мг/кг маси тіла подальше підтримання нервово-м'язової блокади забезпечується постійною внутрішньовенною інфузією препарату зі швидкістю від 11 до 13 мкг/кг/хв (0,65–0,78 мг/кг/год). Однак існує широка індивідуальна варіабельність у дозовому режимі введення препарату, що може також змінюватися з часом. Деяким хворим може бути необхідна більш низька швидкість введення препарату, як 4,5 мкг/кг/хв (0,27 мг/кг/год), тоді як іншим – більш висока, як 29,5 мкг/кг/хв (1,77 мг/кг/год). Наявні дані демонструють, що може виникати потреба у збільшенні дозування препарату Тракриум™ під час тривалого застосування пацієнтам відділень інтенсивної терапії, що частіше спостерігається у пацієнтів із периферичними набряками.

Швидкість відновлення нервово-м'язової передачі у хворих не залежить від тривалості застосування препарату і, за даними клінічних досліджень, спонтанне відновлення відбувається приблизно через 60 хвилин, діапазон становить від 32 до 108 хвилин.

Моніторинг.

З метою індивідуалізації дозового режиму рекомендується контролювати функціонування нервово-м'язової передачі, як і при застосуванні інших препаратів, що її блокують.

Діти.

Застосовувати для лікування дітей віком від 1 місяця у тих же самих дозових режимах, що й для дорослих, розраховуючи дозу за масою тіла дитини. Застосування дітям віком до 1 місяця не рекомендовано у зв'язку з обмеженою кількістю даних (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Передозування.

Симптоми.

Подовжений параліч скелетної мускулатури та його наслідки є головними ознаками передозування.

Лікування.

Необхідно підтримувати безперешкодний доступ повітря разом зі штучною вентиляцією легенів до появи спонтанного адекватного дихання.

Оскільки свідомість пацієнтів не порушується, може бути необхідною повна седация.

Доцільне застосування антихолінестеразних препаратів разом із застосуванням атропіну або глюкопіролату, як тільки з'являються ознаки спонтанного відновлення.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції: гіпотензія (помірна, транзиторна) та гіперемія шкіри. Ці реакції пов'язані з вивільненням гістаміну. Дуже рідко повідомлялося про тяжкі анафілактоїдні або анафілактичні реакції у пацієнтів, які отримували атракуріум одночасно з одним або декількома препаратами для анестезії.

Наведені нижче побічні реакції класифіковано за органами і системами та за частотою виникнення. Частота виникнення побічних ефектів: дуже часто ($^3 1/10$); часто ($^3 1/100$ та $< 1/10$); нечасто ($^3 1/1000$ та $< 1/100$); рідко ($^3 1/10\ 000$ та $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$). Дані «дуже часто», «часто» та «нечасто» були отримані в клінічних дослідженнях. Дані «рідко» та «дуже рідко» зазвичай отримували при спонтанних спостереженнях. Визначення «невідомо» стосується тих побічних дій, встановити частоту яких з наявних джерел неможливо. Побічна дія, зумовлена вивільненням гістаміну, позначена зірочкою*.

Дані, отримані з клінічних досліджень.

З боку судин

Часто: гіпотензія (помірна, транзиторна)*, припливи.

З боку дихальної системи та органів грудної клітки

Нечасто: бронхоспазм*.

Дані, отримані при післяреєстраційному застосуванні.

З боку імунної системи

Дуже рідко: анафілактична реакція, анафілактоїдна реакція, включаючи шок, циркуляторну недостатність та зупинку серця.

При застосуванні Тракріуму™ з іншими препаратами для анестезії є поодинокі повідомлення про виникнення тяжких анафілактоїдних або анафілактичних реакцій (в усіх повідомлених випадках результат негайних реанімаційних заходів був позитивним).

З боку нервової системи

Невідомо: судоми.

Є окремі повідомлення про виникнення судом у пацієнтів на інтенсивному лікуванні при застосуванні Тракріуму™ з іншими препаратами. У цих хворих зазвичай були один або більше факторів схильності до судом (травма голови, набряк мозку, вірусний енцефаліт, гіпоксична енцефалопатія, уремія). Причинний взаємозв'язок із терапією атракуріумом не встановлений. За даними клінічних досліджень кореляції між рівнем лауданозину у плазмі і появою судом встановлено не було.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Рідко: кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини

Невідомо: міопатія, м'язова слабкість.

При тривалому застосуванні міорелаксантів у тяжких хворих, які лікувались у відділеннях інтенсивної терапії, повідомлялося про випадки виникнення м'язової слабкості та/або міопатії. Більшість із цих пацієнтів отримувала супутнє лікування кортикостероїдами. Такі повідомлення були нечастими і причинного взаємозв'язку із застосуванням Тракріуму™ встановлено не було.

Термін придатності. 18 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати ампули в зовнішній коробці при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Тракріум™ є гіпотонічним розчином і його не можна застосовувати в одній інфузійній системі з препаратами крові або в одній інфузійній системі при переливанні крові. Атракуріум не слід змішувати з тіопенталом або будь-яким лужним розчином, оскільки він інактивується при високому рН.

Упаковка. По 2,5 мл або 5 мл розчину у скляній ампулі. По 5 ампул у контурній пластиковій упаковці в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.П.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Страда Провінсіаль Асолана № 90 (лок. САН ПОЛО) 43056 Торріле (ПР), Італія.