

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracrium, 10 mg/ml süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Süstelahuse või infusioonilahuse kontsentradi 1 ml sisaldab 10 mg atrakuuriumbesilaati.

INN. *Atracurii besilas*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Skeletilihaste lõõgastamiseks täiendavalt üldanesteesiale kirurgilistel operatsioonidel või täiendavalt sedatsioonile intensiivravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud.

Tracrium'i manustatakse veenisisesse süstina. Soovitatav annus on 0,3...0,6 mg/kg (sõltuvalt vajalikust relaksatsiooni ajast), mis annab 15...35 min kestva lihaskõõgastuse.

Trahhea intubatsiooni korral.

Manustatakse 0,5...0,6 mg/kg, intubeerida on võimalik 90 sekundi möödudes. Vajadusel saab lihaskõõgastuse kestust pikendada täiendavate annustega 0,1...0,2 mg/kg. Õige manustamise korral ei teki kumulatsiooniefekti. Spontaanne neuromuskulaarne taastumine saabub 35 min möödumisel 95% ulatuses. Tracrium'i toimet saab kiiresti lõpetada koliinesteraasi inhibiitoritega nagu neostigmiin ja edrofoonium, millele lisaks võib manustada atropiini.

Infusioon.

Algannusena tehakse veenisisesse süst 0,3...0,6 mg/kg. Kui soovitakse keevat lihaskõõgastust, jätkatakse infusiooniga annuses 0,3...0,6 mg/kg/ tunnis.

Soovitatud annustes võib Tracrium'i kasutada infusioonina ka kopsu- ja südamekirurgias. Kehatemperatuuri alandamisel kuni 25...26°C aeglustub atrakuuriumi lagunemine organismis ja sellisel juhul on täieliku relaksatsiooni saamiseks piisav pool tavalisest annusest.

Lapsed.

Üle 1-kuustel lastel on Tracrium'i annustamine sarnane täiskasvanutele, arvestades kehakaalu.

Vastsündinud (vanuses alla 1 kuu)

Vastsündinutele pole Tracrium'i annustamine ebapiisavate andmete tõttu soovitatud (vt lõik 5.1).

Eakad patsiendid.

Selles vanusegrupis võib kasutada tavalisi annuseid. Siiski on parem kasutada algannusena väikseimat soovitatud annust ning manustada aeglaselt.

Maksa- ja/või neerupuudulikkusega patsiendid.

Sellistele patsientidele võib manustada tavalisi annuseid, sh ka puudulikkuse lõppstaadiumis.

Südame- ja veresoonehaigusega patsiendid.

Väga raske patoloogiaga patsiendile tuleb Tracrium'i algannus manustada vähemalt 60 sek jooksul.

Kasutamine intensiivravi saavatel patsientidel.

Algannusena manustatakse 0,3...0,6 mg/kg Tracrium'i veenisiseselt. Lihaslõõgastuse säilitamiseks jätkatakse infusiooniga 11...13 µg/kg/min (0,65...0,78 mg/kg/tunnis). Annust tuleb valida iga patsiendi puhul individuaalselt. Vajalik annus võib aja jooksul muutuda. Mõnel patsiendil on kasutatud annuseid 4,5 µg/kg/min (0,27 mg/kg/tunnis) kuni 29,5 µg/kg/min (1,77 mg/kg/tunnis).

Spontaanne taastumine ei sõltu manustatud infusiooni kestusest ja see võtab aega keskmiselt 60 min (32...108 min).

Tracrium sobib järgmiste veenisistest lahustega:

Infusioonilahus	Stabiilsusaeg
0,9% NaCl veenisine infusioonilahus	24 tundi
5% glükoosi veenisine infusioonilahus	8 tundi
Ringeri lahus	8 tundi
0,18% NaCl ja 4% glükoosi veenisine infusioonilahus	8 tundi
Naatriumlaktaat veenisine liitlahus (Hartmanni lahus)	4 tundi

Lahjendades atrakuuriumi ülalnimetatud lahustega kontsentratsioonini 0,5 mg/ml, on saadud lahus stabiilne eelpoolnimetatud aja vältel, kui temperatuur on <30°C.

Lahustada tuleb vahetult enne kasutamist, kuna preparaat ei sisalda antimikroobset säilitusainet. Valmislahus tuleb ära kasutada võimalikult ruttu ning ülejääk minema visata.

Tracrium'i manustamisel on soovitatav haigeid jälgida, kuna igal haigel on vajalik annus piisava toime saamiseks erinev.

4.3 Vastunäidustused

Tracrium on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aabiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Atrakuurium halvab hingamislihased ja skeletilihased, kuid ei mõjuta samas teadvust ja valuläve. Tracrium'i võivad manustada ainult isikud, kes on saanud müorelaksantide toimete alase spetsiaalse väljaõppe (anestesioloogid ja teised arstid). Kohapeal peavad olema intubatsiooni, kunstliku hingamise ja hapniku manustamise võimalused.

Tracrium võib põhjustada histamiini vabanemist. Patsiendile, kellel on esinenud histamiini vabanemisest tingitud reaktsioone, tuleb ravimit manustada ettevaatusega. Bronhospasm võib tekkida eriti allergia ja astma anamneesiga patsientidel.

Ettevaatlik peab olema ka atrakuuriumi manustamisel patsientidele, kellel on tekkinud ülitundlikkus teiste neuromuskulaarsete blokaatorite suhtes, kuna on kirjeldatud sageli esinevat ristuvat tundlikkust (üle 50%) seda tüüpi ravimite vahel (vt lõik 4.3).

Kreatiinfosfokinaasi (CPK) aktiivsuse korduvat mõõtmist tuleb kaaluda astmaga patsientidel, kes saavad intensiivraviosakonnas suurtes annustes glükokortikosteroide ja neuromuskulaarseid blokaatoreid.

Nagu ka teiste mittedepolariseerivate müorelaksantide puhul, võib hüpofosfateemia aeglustada paranemist. Selle seisundi korrigeerimine võib paranemist kiirendada.

Atrakuuriumil puudub raviannustes märkimisväärne vagolüütiline ja ganglioblokeeriv toime. Tracrium ei mõjuta seega südame löögisagedust ning ei väldi mitmete üldanesteetikumide poolt esile kutsutavat bradükardiat või operatsiooni käigus tekkivat vagaalset stimulatsiooni.

Müasteenia või neuromuskulaarsete haiguste ja märkimisväärse elektrolüütide defitsiidi all kannatavad inimesed on müorelaksantide suhtes tundlikumad kui teised patsiendid. Patsiendile, kes on tundlik vererõhu languse suhtes (nt hüpovoleemiline patsient), tuleb Tracrium'i manustada vähemalt 60 sekundi jooksul.

Tracrium ei vallanda maliigset hüpertermiat.

Sarnaselt teistele müorelaksantidele on raskete põletustega patsientidel vajalik annus suurem ja toime kestus lühem.

Tracrium'i ei tohi manustada ühes süstlas ja nõelas koos aluseliste lahustega, nt tiopentaalnaatrium, kuna ta on stabiilne ainult happelises keskkonnas.

Tracrium'il on hüpotoonilised omadused ning teda ei tohi manustada vereülekande süsteemi.

Nii nagu teiste veenisestest lahustest korral, tuleb väikestes veenidesse infusiooni järgselt manustada sinna veeni sobivat lahust, nt füsioloogilist lahust. Pärast teiste ravimite manustamist läbi sama kanüüli loputada seda hoolikalt paraja hulga sobiva veenisestest lahusega.

Intensiivravi patsiendid.

Arvatakse, et laboriloomadele atrakuuriumi suure annuse manustamise korral on metaboliit laudanosiin põhjustanud mööduvat hüpotensiooni ning mõnel loomal tserebraalset erutust. Atrakuuriumi saanud intensiivravi patsientidel on esinenud krampe, kuid nende seos laudanosiiniga ei ole kindel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Müorelaksantide toime kestust ja ulatust mõjutavad mitmed ravimid.

Toimeefekti suurendavad:

Anesteetikumid: enfluraan, isofluraan ja halotaan; ketamiin. Teised mittedepolariseerivad müorelaksandid.

Teised ravimid: antibiootikumid (aminoglükosiidid, polümüksiinid, spektinomütsiin, tetratsükliinid, linkomütsiin ja klindamütsiin); arütmiavastased ravimid (propranoloon, kaltsiumikanalite blokaatorid, lidokaiin, prokaiinamiid ja kinidiin); diureetikumid (furosemiid, on võimalik, et ka tiasiidid, mannitool ja atsetasoolamiid); magneesiumi soolad, liitiumi soolad; ganglioblokaatorid (trimetafaan, heksametoon).

Toimeefekti vähendavad:

Fenütoiini või karbamasepiini eelnev pikaajaline kasutamine.

Mõned ravimid võivad harva süvendada või maskeerida latentset müasteeniat või kutsuda esile müasteenilise sündroomi. Selle tulemusena suureneb tundlikkus mittedepolariseerivate müorelaksantide suhtes. Niisuguste ravimite hulka kuuluvad erinevad antibiootikumid, β -adrenoblokaatorid (propranolool, oksiprenoloon), antiarütmikumid (prokaiinamiid, kinidiin), reumavastased ravimid (klorokiin, D-penisillamiin), trimetafaan, kloorpromasiin, steroidid, fenütoiin ja liitium.

Lihaslõõgastuse algus pikeneb ja kestus lüheneb patsientidel, kes saavad kestva antikonsulsantravi.

Mittedepolariseerivate ravimite manustamine samaaegselt Tracrium'iga võib anda ülemäärast sünergilist efekti.

Tracrium'i poolt esile kutsutud lihaslõõgastuse pikendamiseks ei ole soovitatav eelnevalt manustada suksametooniumi. Mittedepolariseeriva müorelaksandi poolt esile kutsutud lihaslõõgastuse pikendamiseks kasutatud suksametoonium võib tekitada pikaajalist blokaadi, mida on raske lõpetada koliinesteraasi inhibiitoritega.

Ravi antikoliinesteraasidega (nt donepesiil), mida sageli kasutatakse Alzheimeri tõve raviks, võib põhjustada atrakuuriumi poolt esile kutsutud neuromuskulaarse blokaadi kestuse lühenemist ja selle ulatuse vähenemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud.

Rasedus

Loomkatsetes on leitud, et atrakuuriumil puudub oluline teratogeenne toime. Sarnaselt kõikide neuromuskulaarsete blokaatoritega tohib atrakuuriumit raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui loodetav kasu emale kaalub üles võimalikud ohud lootele. Tracrium sobib müorelaksandina keiserlõike korral, kuna raviannustes ei läbi ta kliiniliselt olulisel määral platsentaarbarjääri.

Imetamine

Atrakuuriumi ja tema metaboliitide rinnapiima eritumise kohta andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

See hoiatus pole atrakuuriumi kasutamise puhul asjakohane. Atrakuuriumit tuleb alati kasutada kombinatsioonis üldanesteetikumiga ning seetõttu kehtivad seoses autojuhtimise ja masinate kasutamisega tavalised üldanesteesia järgsed ettevaatusabinõud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on hüpotensioon (kerge, mööduv) ja naha õhetus, need on tingitud histamiini vabanemisest. Väga harva on atrakuuriumi koos ühe või mitme anesteetikumiga saanud patsientidel kirjeldatud raskeid anafülaktoidseid või anafülaktilisi reaktsioone.

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage >1/10, sage >1/100, <1/10,

aeg-ajalt >1/1000, <1/100,

harv >1/10000, <1/1000

väga harv <1/10000, sealhulgas üksikjuhud.

Väga sageli, sageli ja aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed on saadud kliiniliste uuringute andmete põhjal. Harva ja väga harva esinenud kõrvaltoimed on üldjuhul saadud spontaansete andmete põhjal. Terminit „teadmata” on kasutatud nende reaktsioonide puhul, kus ei olnud olemasolevate andmete põhjal võimalik esinemissagedust hinnata.

Kõrvaltoimed, mida on seostatud histamiini vabanemisega, on märgitud tärniga (*).

<u>Kliiniliste uuringute andmed.</u>	
<u>Vaskulaarsed häired</u>	
Sage:	hüpotensioon (kerge, mööduv)*, nahapunetus*
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>	
Aeg-ajalt:	bronhospasm*
<u>Turustamisjärgsed andmed.</u>	
<u>Immuunsüsteemi häired</u>	
Väga harv:	anafülaktiline reaktsioon, anafülaktoidne reaktsioon, sh šokk, vereringe puudulikkus ja südameseiskus
Väga harva on raskeid anafülaktoidseid või anafülaktilisi reaktsioone kirjeldatud patsientidel, kes saavad atrakuuriumit koos ühe või mitme anesteetikumiga.	
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Teadmata:	krambid
Intensiivravi patsientidel on atrakuuriumi manustamise järgselt esinenud krampe, kui samaaegselt kasutati ka teisi ravimeid. Tavaliselt esines sellistel patsientidel eelsoodumus krampide tekkeks (nt koljutrauma, ajuturse, viirusentsefaliit, hüpoksiline entsefalopaatia või ureemia). Laudanosiini krampe põhjustav toime ei ole kinnitust leidnud. Kliiniliste uuringute tulemuste põhjal puudub seos krampide tekke ja laudanosiini plasmakontsentratsiooni vahel.	
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</u>	
Harv:	urtikaaria
<u>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</u>	
Teadmata:	müopaatia, lihasnõrkus
Mõnel raskelt haigel intensiivravi patsiendil on pikaajalise müorelaksantravi järgselt tekkinud lihasnõrkus ja/või müopaatia. Enamik neist patsientidest said samaaegselt kortikosteroidravi. Atrakuuriumi manustamise korral on selline kõrvaltoime tekkinud harva ning põhjuslik seos ei ole kindlaks tehtud.	

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Tracrium'i süstelahuse üleannustamisel on peamised sümptomid pikaajaline lihashalvatus ja sellest tulenevad tagajärjed.

Ravi

Peamine on haiget kuni omahingamise taastumiseni kunstlikult ventileerida. Kuna Tracrium ei mõjuta teadvust, on oluline täielik sedatsioon. Taastumist saab kiirendada koliinesteraasi inhibiitoritega, millele võib lisada atropiini või glükopürrolaati, juhul kui esinevad spontaansed taastumise tunnused.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Müorelaksandid; Perifeerse toimega müorelaksandid; Atrakuur
ATC-kood: M03AC04

Tracrium on veenisiseselt manustatav mittedepolariseeriv keskmise toimekestusega perifeerne müorelaksant, mis atsetüülkoliiniga konkureerides blokeerib neuromuskulaarseid retseptoreid ja takistab sellega närviimpulsside ülekannet skeletilihastele.

Tracrium ei avalda toimet silmasisesele rõhule, sellepärast on ta kasutatav silmakirurgias.

Lapsed:

Piiratud kirjanduseandmed vastündinute kohta näitavad atrakuuri toimeaja alguse ja kestvuse varieeruvust selles populatsioonis võrreldes lastega (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Atrakuurium laguneb organismis Hoffmann'i eliminatsiooni teel kehatemperatuuri ja füsioloogilise pH juures, hüdrolyüsi teel. Protsessi katalüsaatoriteks on mittespetsiifilised esteraasid.

Atrakuuriumi müorelaxeeriva toime lõppemine ei sõltu maksa- ja neerufunktsioonist ning ravimi eritumisest. Seega ei mõjuta vereringe-, maksa- ja neerufunktsioon Tracrium'i toime kestust. Seda ei mõjuta ka füsioloogilistes piirides kehatemperatuuri ja vere pH kõikumised. Atrakuuriumi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 20 minutit ning jaotusruumala 0,16 l/kg. Atrakuuriumi seonduvus plasmavalkudega on 82%. Atrakuuriumi ja tema metaboliitide sh laudanosiini kontsentratsioonile plasmas avaldavad hemofiltratsioon ja hemodiafiltratsioon ainult minimaalset toimet. Hemodialüüsi ja hemoperfusiooni toime plasmakontsentratsioonile on teadmata.

Maksa- ja neerufunktsiooni häiretega intensiivravi patsientidel on metaboliitide kontsentratsioon kõrgem, kuid need metaboliidid ei mõjuta neuromuskulaarset blokaadi (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus.

Atrakuuriumit on hinnatud kolmes lühiaegses mutageensusuuringus. Ravim ei olnud mutageenne ei *in vitro* (Ames'i salmonella analüüsimisel kontsentratsioonis kuni 1000 µg/plaadil) ega *in vivo* rottide luuüdi analüüsimisel annustes, mis tekitavad lihaskõhust. Teises, *in vitro* hiirte lümfoomi analüüsis, ei täheldatud mutageensusust annuses kuni 60 µg/ml, mis hävitas kuni 50% rakkudest, kuid oli mõõdukalt mutageenne annuses 80 µg/ml ilma metaboliseerivate ensüümidega ja kergelt mutageenne väga kõrgetes

annustes (1200 µg/ml), kui lisati metaboliseerivaid ensüüme. Mõlema annuse korral hävis üle 80% rakkudest.

Inimesele manustades on atrakuuriumi mutageenne risk kaduvväike.

Kartsinogeensus.

Vastavaid uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Benseensulfoonhape.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril 2...8 °C, valguse eest kaitstult, mitte hoida sügavkülmas. Transpordiks ja ajutiseks säilitamiseks on lubatud ka lühiajaline hoidmine temperatuuril kuni 25 °C. Tracrium'i süstelahus või infusioonilahuse kontsentratsioon kaotab pärast kuuajalist 25 °C juures hoidmist 5% oma potentsusest. Kasutamata jäänud Tracrium'i süstelahus või infusioonilahuse kontsentratsioon avatud ampullides tuleb hävitada.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstelahus või infusioonilahuse kontsentratsioon (10 mg/ml) 2,5 ml või 5 ml ampullis, 5 tk pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Glaxo Wellcome UK Limited trading as Glaxo Wellcome Operations
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

092394

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17.12.1999/19.08.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2012

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015