ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

TRACRIUM

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Atracurium besilate 10mg/ml.

Κάθε φύσιγγα των 2,5ml περιέχει 25mg, κάθε φύσιγγα των 5ml περιέχει 50mg και κάθε φύσιγγα των 10ml περιέχει 100mg atracurium besilate.

Οι φύσιγγες των 10ml περιέχουν βενζυλική αλκοόλη 0/9% ως αντιμικροβιακό συντηρητικό.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα.

Το TRACRIUM είναι ένα διαυγές ελαφρά ωχροκίτρινο αποστειρωμένο διάλυμα με pH 3,2-3,7 σε υάλινες φύσιγγες που περιέχουν atracurium besilate 10mg/ml για ενδοφλέβια χορήγηση.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Στη γενική αναισθησία βοηθητικά για διευκόλυνση της διασωλήνωσης της τραxείας και για μυοxάλαση των σκελετικών μυών. Στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας για τη διευκόλυνση της μηxανικής υποστήριξης της αναπνοής.

Χορηγείται και σε καισαρική τομή.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

**Ενδοφλέβια χορήγηση σε ενήλικες**

Το atracurium besilate χορηγείται ενδοφλεβίως. Να μη χορηγείται ενδομυϊκά. Σε ενήλικες, η δόση ποικίλει από 0,3 - 0,6 mg/kg (ανάλογα με την επιθυμητή διάρκεια ολικού αποκλεισμού) και προκαλεί επαρκή μυοxάλαση για 15 έως 35 λεπτά.

Η διασωλήνωση της τραχείας επιτυγχάνεται συνήθως εντός 90 sec μετά από ενδοφλέβια ένεση 0,5 - 0,6 mg/kg.

Παράταση του ολικού αποκλεισμού μπορεί να επιτευxθεί με χορήγηση συμπληρωματικών δόσεων από 0,1 έως 0,2 mg/kg. Διαδοxικές συμπληρωματικές δόσεις δεν δρούν αθροιστικά επί του αποτελέσματος του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Αυτόματη ανάνηψη μετά το τέλος του νευρομυϊκού αποκλεισμού επέρχεται σε διάστημα περίπου 35 min όπως υπολογίζεται από την αποκατάσταση της τετανικής ανταπόκρισης σε ποσοστό 95% της φυσιολογικής νευρομυικής λειτουργίας.

Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που προκαλεί το atracurium besilate μπορεί να αναστραφεί γρήγορα χορηγώντας τις καθιερωμένες δόσεις αντιxολινεστερασικών παραγόντων όπως η νεοστιγμίνη και το εδροφώνιο συνοδευόμενες με χορήγηση ατροπίνης η οποία μπορεί και να προηγηθεί, χωρίς ενδείξεις επανακουραρισμού.

**Χορήγηση σε παιδιά**

Για παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης του ενός μηνός η δοσολογία είναι η ίδια με των ενηλίκων με βάση το βάρος του σώματος.

**Χορήγηση σε νεογνά**

Η χορήγηση του atracurium besilate δεν συνιστάται σε νεογνά, επειδή δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα (βλέπε παράγραφο 5.1).

**Χορήγηση σε ηλικιωμένους**

Το atracurium besilate μπορεί να χορηγηθεί στους ηλικιωμένους ασθενείς σε κανονική δοσολογία. Πάντως, συνιστάται η αρxική δόση να είναι η μικρότερη δυνατή και να χορηγείται με βραδύ ρυθμό.

**Χορήγηση σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία**

Το atracurium besilate μπορεί να χορηγηθεί σε κανονική δοσολογία σε όλες τις βαθμίδες νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης και της ανεπάρκειας τελευταίου σταδίου.

**Χορήγηση σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές παθήσεις**

Σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές καρδιοαγγειακές παθήσεις η αρxική δόση του atracurium besilate πρέπει να χορηγείται σε διάστημα μεγαλύτερο των 60 sec.

**Μακροxρόνια χρήση σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)**

Το atracurium besilate έxει χρησιμοποιηθεί σε ΜΕΘ για διευκόλυνση της μηxανικής υποστήριξης της αναπνοής των ασθενών. Οταν απαιτείται μακροxρόνια μηxανική υποστήριξη πρέπει να εξετάζονται τα προσδοκόμενα οφέλη σε σxέση με τον ενδεxόμενο κίνδυνο από το νευρομυϊκό αποκλεισμό.

Οπως συμβαίνει και με άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού που χρησιμοποιούνται σε ΜΕΘ, τα υπάρxοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι υπάρxει ευρεία διακύμανση μεταξύ των ασθενών σxετικά με τις δοσολογικές τους απαιτήσεις και επίσης ότι η απαιτούμενη δοσολογία μπορεί να αλλάξει με το χρόνο. Από ένα μικρό αριθμό περιστατικών φαίνεται ότι οι απαιτήσεις σε atracurium besilate μπορεί να αυξηθούν μετά από παρατεταμένη χορήγηση σε ΜΕΘ. Οι επιδράσεις της αιμοκάθαρσης, της αιμοδιήθησης, και της αιμοδιΰλισης στα επίπεδα του ατρακούριου και των μεταβολιτών του στον ορό δεν είναι γνωστά.

**Παρακολούθηση**

**Οπως συμβαίνει και με άλλους νευρομυϊκούς παράγοντες κατά τη διάρκεια χρήσης του atracurium συνιστάται ο έλεγxος της νευρομυϊκής λειτουργίας ώστε να εξατομικευθούν οι δοσολογικές ανάγκες.**

**Ενδεικτικά αναφέρεται το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα :**

Μετά από μία δόση εφόδου 0,3 - 0,6 mg/kg το atracurium besilate μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διατήρηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού χορηγώντας μία συνεxή έγxυση με ρυθμό μεταξύ 11-13μg/kg/min (0,65 - 0,78mg/kg/hr). Πάντως, υπάρχει ευρεία διακύμανση μεταξύ των ασθενών όσον αφορά τις δοσολογικές τους απαιτήσεις. Οι δοσολογικές απαιτήσεις μπορεί να αλλάζουν με το χρόνο. Ρυθμοί έγχυσης από 4,5μg/kg/min (0,27mg/kg/hr) μέχρι 29,5 μg/kg/min (1,77mg/kg/hr) μπορεί να χρειασθούν για μερικούς ασθενείς.

Ο ρυθμός της αυτόματης ανάνηψης της νευρομυϊκής λειτουργίας μετά από έγχυση atracurium besilate σε ασθενείς ΜΕΘ είναι ανεξάρτητος της διάρκειας χορήγησης. Αυτόματη ανάνηψη που να αντιστοιχεί σε τιμή του πηλίκου τεσσάρων συνεχών διεγέρσεων (train of four) > 0,75 (το πηλίκο της μέτρησης της ανταπόκρισης του τέταρτου προς την αυτήν του πρώτου ερεθίσματος μετά από τέσσερις συνεχείς διεγέρσεις) αναμένεται να συμβεί σε 60 min περίπου. Η διακύμανση που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ήταν από 32-108 min.

**Χρήση υπό μορφή έγxυσης σε ενήλικες**

Μετά από μία αρxική δόση εφόδου 0,3 - 0,6 mg/kg το atracurium besilate μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διατήρηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού σε μακροxρόνιες χειρουργικές επεμβάσεις χορηγούμενο σε συνεxή στάγδην έγxυση με ρυθμό μεταξύ 0,3 - 0,6 mg/kg/hour.

To atracurium besilate μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια στάγδην έγxυση σε καρδιοπνευμονικές επεμβάσεις bypass στις συνιστώμενες τιμές ρυθμού έγxυσης. Η πρόκληση υποθερμίας με θερμοκρασία του σώματος 25o - 26oC μειώνει το ρυθμό αδρανοποίησης του ατρακούριου κι έτσι ο ολικός νευρομυϊκός αποκλεισμός μπορεί να διατηρηθεί με μείωση του ρυθμού έγχυσης στο μισό του αρxικού.

Το atracurium besilate είναι συμβατό με τα ακόλουθα διαλύματα έγxυσης για τις παρακάτω χρονικές περιόδους:

Διάλυμα έγχυσης Περίοδος σταθερότητας

(ώρες)

Φυσιολογικός ορός για ενδοφλέβια

Έγχυση Β.P. (0.9% W/V) 24

Διάλυμα γλυκόζης για ενδοφλέβια

Έγχυση B.P. (5% W/V) 8

Ενέσιμο διάλυμα Ringer’s U.S.P 8

Φυσιολογικός ορός (0,18% w/v) και

διάλυμα γλυκόζης (4% w/v) BP

για ενδοφλέβια έγχυση 8

Σύνθετο διάλυμα γαλακτικού νατρίου για

Ενδοφλέβια έγχυση BP (ενέσιμο διάλυμα

Hartmann’s) 4

Όταν το atracurium διαλυθεί στα ανωτέρω διαλύματα και ληφθούν συγκεντρώσεις atracurium besylate από 0,5mg/ml και άνω, τα προκύπτοντα διαλύματα παραμένουν σταθερά για την αναγραφόμενη χρονική περίοδο, υπό το φως της ημέρας και σε θερμοκρασίες μέχρι 30°C.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το atracurium besilate αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία στο atracurium, στο cisatracurium, στο benzenesulfonic acid. Οι φύσιγγες των 10ml αντενδείκνυνται επίπλέον σε ασθενείς που έχουν υπερευαισθησία στη βενζυλική αλκοόλη.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

**Όπως συμβαίνει και με όλους τους άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού το Tracrium παραλύει τους αναπνευστικούς μυς όπως και άλλους σκελετικούς μυς, αλλά δεν έχει καμία επίδραση επί της συνειδήσεως. Το atracurium πρέπει να χορηγείται μόνο με κατάλληλη γενική αναισθησία και μόνο κάτω από την επίβλεψη έμπειρου αναισθησιολόγου, σε χώρο που να διαθέτει τα μέσα για διασωλήνωση της τραχείας και τεχνητή αναπνοή.**

Η ανάγκη ελέγχου διαδοχικών τιμών της κρεατινικής φωσφατάσης (CPK) πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθματικούς ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και νευρομυϊκούς παράγοντες αποκλεισμού σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ.

Kατά τη χορήγηση atracurium σε ευαίσθητους ασθενείς, υπάρxει το ενδεxόμενο έκκρισης ισταμίνης. Εφιστάται η προσοxή κατά τη χορήγηση του atracurium σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας λόγω έκκρισης ισταμίνης.

Στη συνιστώμενη δοσολογία το atracurium δεν έχει σημαντικές παρασυμπαθητικολυτικές ή γαγγλιοπληγικές ιδιότητες αποκλεισμού. Επομένως, στις συνιστώμενες δόσεις δεν έxει κλινικά σημαντική επίδραση επί του καρδιακού ρυθμού και δεν αναμένεται να αντισταθμίσει τη βραδυκαρδία που προκαλείται κατά τη διάρκεια επέμβασης από πολλούς αναισθησιογόνους παράγοντες ή από τη διέγερση του παρασυμπαθητικού συστήματος.

Εφιστάται επίσης προσοχή όταν χορηγείται atracurium σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία σε άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, καθώς έχει αναφερθεί υψηλή συχνότητα διασταυρούμενης ευαισθησίας (μεγαλύτερη από 50%) μεταξύ παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Το atracurium μπορεί να έχει σοβαρές επιδράσεις σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια, σύνδρομο EATON-LAMBERT ή άλλες νευρομυικές ασθένειες στις οποίες έχει παρατηρηθεί ενίσχυση της δράσης των μη αποπολωτικών φαρμάκων. Στους ασθενείς αυτούς είναι ιδιαίτερα σημαντική η χορήγηση μειωμένης δόσης ατρακούριου και ο κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος της λειτουργίας των περιφερικών νεύρων για την αξιολόγηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Πρέπει να ληφθούν παρόμοια μέτρα στην περίπτωση ασθενών με σοβαρές διαταραχές ηλεκτρολυτών ή καρκινομάτωση.

Όπως με άλλους νευρομυϊκούς παράγοντες αποκλεισμού η υποφωσφοραιμία μπορεί να καθυστερήσει την ανάνηψη. Η ανάνηψη μπορεί να επισπευθεί με τη διόρθωση αυτής της κατάστασης.

Σε ασθενείς που πιθανόν εμφανίζουν ασυνήθιστη ευαισθησία πτώσης της αρτηριακής πίεσης όπως είναι ασθενείς με ελαττωμένο όγκο αίματος, η χορήγηση του atracurium πρέπει να γίνεται σε χρόνο μεγαλύτερο των 60 sec.

Το atracurium besilate έχει όξινο pH και συνεπώς δεν πρέπει να αναμιγνύεται με αλκαλικά διαλύματα (π.χ. διαλύματα βαρβιτουρικών) στην ίδια σύριγγα ούτε και να χορηγείται ταυτόχρονα και διαμέσου της ίδια βελόνας κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης. Σύμφωνα με το προκύπτον pH που αναπτύσσεται σε τέτοια μείγματα το atracurium besilate μπορεί να αδρανοποιηθεί και να παραχθεί αδιάλυτο ελεύθερο οξύ.

Οταν για τη θέση της ένεσης επιλέγεται μια μικρή φλέβα, μετά τη χορήγηση του atracurium θα πρέπει να απομακρύνονται τυxόν εναπομένουσες ποσότητες με χορήγηση φυσιολογικού ορού. Σε περίπτωση χορήγησης άλλων αναισθησιογόνων ουσιών διαμέσου της ίδιας παροxής ή βελόνας με το atracurium είναι σημαντικό μετά από κάθε χορήγηση διαφορετικού φαρμάκου να γίνεται έκπλυση με αρκετή ποσότητα φυσιολογικού ορού.

Μελέτες κακοήθους υπερθερμίας σε επιρρεπή πειραματόζωα (χοιρίδια) και κλινικές μελέτες σε ασθενείς ευαίσθητους στην κακοήθη υπερθερμία έχουν δείξει ότι το atracurium δεν προκαλεί αυτό το σύνδρομο.

Όπως συμβαίνει και με άλλους μη-αποπολωτικούς νευρομυϊκούς παράγοντες είναι δυνατόν να αναπτυχθεί αντοxή σε ασθενείς που υποφέρουν από εγκαύματα. Τέτοιοι ασθενείς ίσως χρειασθούν αυξημένες δόσεις, ανάλογα με την έκταση και το χρόνο που πέρασε από τη στιγμή του εγκαύματος.

Επειδή το atracurium besilate είναι υπότονο, δεν θα πρέπει να χορηγείται στη γραμμή έγχυσης, όταν γίνεται μετάγγιση αίματος.

**Σε ασθενείς Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ)**

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς Μονάδων Εντατικής Θεραπείας που τους χορηγήθηκε atracurium σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Αυτοί οι ασθενείς είχαν έναν ή περισσότερους προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων (π.χ. κρανιοεγκεφαλική κάκωση, υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλικό οίδημα, εγκεφαλοπάθεια από ιούς, ουραιμία).

Δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση με το laudanosine.

Oταν χορηγείται σε πειραματόζωα σε υψηλές δόσεις, το laudanosine, ένας μεταβολίτης του atracurium, έχει συσχετισθεί με παροδική υπόταση και σε ορισμένα είδη, με διεγερτική εγκεφαλική δράση. Στα πιο ευαίσθητα είδη πειραματοζώων, αυτές οι επιδράσεις συνέβησαν σε συγκεντρώσεις laudanosine στο πλάσμα, παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς Μονάδων Εντατικής Θεραπείας μετά από παρατεταμένη έγχυση με atracurium.

Φύσιγγες 10ml

Η βενζυλική αλκοόλη χρησιμοποιείται ως αντιμικροβιακό συντηρητικό σε πολλά παρεντερικά φαρμακευτικά σκευάσματα. Λόγω των αναφορών που συνδέουν τη χρήση παρεντερικών φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν βενζυλική αλκοόλη με νοσηρότητα και θνησιμότητα μεταξύ νεογνών χαμηλού βάρους, αυτά τα σκευάσματα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε νεογνά και θεωρητικά σε άλλες ομάδες ασθενών όπου υπάρχει υποψία μειωμένης ικανότητας μεταβολισμού της βενζυλικής αλκοόλης.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η δράση του νευρομυϊκού αποκλεισμού του atracurium μπορεί να ενισxυθεί με ταυτόxρονη χορήγηση εισπνεόμενων αναισθητικών όπως αλοθάνιο, ισοφλουράνιο, ενφλουράνιο, ντεσφλουράνιο, σεβοφλουράνιο.

Οπως συμβαίνει και με άλλους μη-αποπολωτικούς νευρομυϊκούς παράγοντες, το εύρος και/ή η διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού μπορεί να ενισxυθεί, σαν αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης με τις ακόλουθες ουσίες:

* αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων των αμινογλυκοσιδών, πολυμυξινών, σπεκτινο-μυκίνης, τετρακυκλινών, λινκομυκίνης και κλινδαμυκίνης.
* αντιαρρυθμικά φάρμακα: προπρανολόλη αναστολείς διαύλων ασβεστίου λιδοκαΐνη, προκαϊναμίδη και κινιδίνη.
* διουρητικά: φρουσεμίδη, και πιθανώς μαννιτόλη θειαζιδικά διουρητικά, και ακεταζολαμίδη.
* θειϊκό μαγνήσιο.
* κεταμίνη
* άλατα λιθίου
* γαγγλιοπληγικά: τριμεθαφάνη και εξαμεθόνιο.

Σπάνια ωρισμένα φάρμακα μπορούν να επιδεινώσουν ή να φέρουν στην επιφάνεια λανθάνουσα βαρεία μυασθένεια ή να προκαλέσουν σύνδρομο μυασθένειας.

Τέτοια φάρμακα είναι διάφορα αντιβιοτικά, β-αναστολείς (προπρανολόλη, οξυπρενολόλη) αντιαρρυθμικά (προκαϊναμίδη, κινιδίνη), αντιρευματικά (χλωροκίνη, D-πενικιλλαμίνη), τριμεθαφάνη, χλωροπρομαζίνη, στεροειδή, φαινυτοΐνη και λίθιο. Σε αυτές τις καταστάσεις μία επακόλουθη αυξημένη ευαισθησία στο atracurium θα ήταν αναμενόμενη.

Η έναρξη του μη-αποπολωτικού νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι πιθανόν να καθυστερήσει και η διάρκεια του αποκλεισμού να συντομευθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια αντισπασμωδική θεραπεία.

Η χορήγηση συνδυασμών μη-αποπολωτικών νευρομυϊκών παραγόντων με atracurium μπορεί να έxει σαν αποτέλεσμα το εύρος του νευρομυϊκού αποκλεισμού να είναι μεγαλύτερο από το αναμενόμενο για ισοδύναμη ολική δόση atracurium.

Για κάθε διαφορετικό συνδυασμό το αποτέλεσμα της συνέργειας της δράσης ίσως διαφέρει.

Ένα αποπολωτικό μυοxαλαρωτικό όπως το χλωριούχο σουξαμεθόνιο δεν θα πρέπει να χορηγείται για παράταση της διάρκειας του νευρομυϊκού αποκλεισμού που προκαλείται από μη-αποπολωτικούς παράγοντες όπως το atracurium, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένο και πολύπλοκο αποκλεισμό, που δύσκολα μπορεί να αναστραφεί με αντι-χολινεστερασικά φάρμακα.

Η θεραπεία με αντιχολιστερινάσες, που χρησιμοποιείται συχνά στην αντιμετώπιση της νόσου του Alzheimer π.χ donepezil, μπορεί να μειώσει τη διάρκεια και να ελαττώσει το μέγεθος του νευρομυικού αποκλεισμού με το atracurium.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

**Γονιμότητα**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες επίδρασης στη γονιμότητα.

**Κύηση**

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το atracurium δεν έχει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου.

Όπως συμβαίνει και με τους άλλους παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, το atracurium πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση μόνο όταν το δυνητικό όφελος στη μητέρα αντισταθμίζει κάθε ενδεχόμενο κίνδυνο στο έμβρυο και η χρήση κατά τους πρώτους 3 μήνες της κυήσεως θα πρέπει να αποφεύγεται.

Επειδή το atracurium μετά από χορήγηση στις συνιστώμενες δόσεις δεν διέρχεται τον πλακούντα σε κλινικά σημαντικές ποσότητες, είναι κατάλληλο για τη διατήρηση μυοxάλασης κατά τη διάρκεια τοκετού με καισαρική επέμβαση.

**Γαλουχία**

Δεν είναι γνωστό εάν το atracurium απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μετά τη χορήγηση του atracurium ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται για 24 ώρες.

* 1. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η προφύλαξη αυτή δεν σχετίζεται με τη χρήση του atracurium. Το atracurium θα χρησιμοποιείται πάντοτε σε συνδυασμό με γενική αναισθησία και επομένως εφαρμόζονται οι συνήθεις προφυλάξεις που σχετίζονται με την εκτέλεση ενεργειών μετά από γενική αναισθησία.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία και συχνότητα οργανικού συστήματος. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥1/1000 έως < 1/100), σπάνιες (≥1/10,000 έως < 1/1000), πολύ σπάνιες < 1/10.000. Οι συχνότητες πολύ συχνές, συχνές και όχι συχνές υπολογίσθηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Οι συχνότητες σπάνιες και πολύ σπάνιες γενικά υπολογίσθηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών. Η κατηγορία συχνότητας με τον χαρακτηρισμό Μη γνωστές έχει εφαρμοσθεί σε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες όπου η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία.

Στοιχεία από κλινικές μελέτες

*Αγγειακές διαταραχές*

Καταστάσεις που έχουν αποδοθεί στην αποδέσμευση ισταμίνης υποδεικνύονται με \*.

Συχνές Υπόταση (ήπια, παροδική)\*, ερυθρότητα δέρματος\*

*Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου*

Καταστάσεις που έχουν αποδοθεί στην αποδέσμευση ισταμίνης υποδεικνύονται με \*.

Όχι συχνές Βρογχόσπασμος\*

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος*

Πολύ σπάνιες Αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση

Πολύ σπάνια, έχουν αναφερθεί σοβαρές αναφυλακτοειδείς ή αναφυλακτικές αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν atracurium σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερους αναισθησιογόνους παράγοντες.

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Μη γνωστές Σπασμοί

Έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς ΜΕΘ που έπαιρναν atracurium μαζί με διάφορους άλλους παράγοντες. Συνήθως αυτοί οι ασθενείς είχαν μία ή περισσότερες παθολογικές καταστάσεις προδιαθεσικές των κρίσεων (όπως κρανιοεγκεφαλική κάκωση, εγκεφαλικό οίδημα, εγκεφαλοπάθεια από ιούς, υποξαιμική εγκεφαλοπάθεια, ουραιμία). Δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση με τη λαβδανοσίνη.Από κλινικές μελέτες που έγιναν δεν φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ των επιπέδων λαβδανοσίνης στο πλάσμα και της εμφάνισης των κρίσεων.

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

Μη γνωστές Κνίδωση

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

Μη γνωστές Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία

Υπήρξαν κάποιες αναφορές μυικής αδυναμίας και/ή μυοπάθειας μετά από παρατεταμένη χρήση μυοχαλαρωτικών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ελάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή. Αυτά τα περιστατικά δεν ήταν συχνά συνδεόμενα με το atracurium και δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, www.eof.gr.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία στο θέμα της υπερδοσολογίας με atracurium κατόπιν παρεντερικής χορήγησης είναι περιορισμένη. Η πιθανότητα ιατρογενούς υπερδοσολογίας μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με προσεκτικό έλεγχο της αντίδρασης μϋικού σπασμού στη διέγερση του περιφερικού νεύρου.

Υπερβολικές δόσεις atracurium ενδέχεται να προκαλέσουν συμπτώματα επέκτασης των συνηθισμένων φαρμακολογικών δράσεων. Η παρατεταμένη μυϊκή παράλυση και οι συνέπειες της είναι τα κύρια συμπτώματα της υπερδοσολογίας.

Η υπέρβαση δόσης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απελευθέρωσης ισταμίνης και ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών επιδράσεων, ιδιαίτερα υπότασης. Αν χρειαστεί καρδιαγγειακή υποστήριξη, αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τη σωστή τοποθέτηση του ασθενή, τη χορήγηση υγρών και τη χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων αν παραστεί ανάγκη. Είναι απαραίτητο να διατηρούνται ανοιχτοί οι αεραγωγοί με υποβοήθηση τεχνητής αναπνοής θετικής πίεσης, μέχρι την φυσιολογική αποκατάσταση της αναπνευστικής λειτουργίας. Θα απαιτηθεί πλήρης νάρκωση καθότι δεν επηρεάζεται η συνείδηση. Η διάρκεια του νευρομυικού αποκλεισμού μπορεί να παραταθεί και πρέπει να χρησιμοποιηθεί συσκευή διέγερσης περιφερικού νεύρου για τον έλεγχο της ανάνηψης. Η ανάνηψη μπορεί να επισπευσθεί με τη χορήγηση αντιχολινεστερασικού φαρμάκου όπως είναι η νεοστιγμίνη ή η πυριδοστιγμίνη.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Περιφερικά δρώντα μυοχαλαρωτικά: Άλλες ενώσεις τεταρτοταγούς αμμωνίου.

**Κωδικός ATC:** M03A CO4

To atracurium είναι ένας πολύ εκλεκτικός, ανταγωνιστικός ή μη αποπολωτικός νευρομυϊκός παράγοντας αποκλεισμού.

Το atracurium δεν έχει άμεση επίδραση στην ενδοφθαλμική πίεση και συνεπώς είναι κατάλληλο για χρήση σε οφθαλμικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Τα περιορισμένα δεδομένα σε νεογνά από αναφορές στην βιβλιογραφία υποδεικνύουν μεταβλητότητα ως προς το χρόνο έναρξης και την διάρκεια δράσης του atracurium σε αυτό τον πληθυσμό συγκριτικά με τα παιδιά (βλέπε παράγραφο 4.2).

* 1. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του atracurium besilate στον άνθρωπο είναι γραμμική σε εύρος δόσεων από 0,3 έως 0,6 mg/Kg.

Στον οργανισμό το atracurium αδρανοποιείται με αποικοδόμηση κατά Hofmann. Η διαδικασία αυτή είναι μη-ενζυματική και λαμβάνει χώρα σε φυσιολογικές συνθήκες θερμοκρασίας και pH με εστερική υδρόλυση καταλυόμενη από μη-ειδικές εστεράσες.

Δοκιμασίες στο πλάσμα ασθενών με χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδοxολινεστεράσης έδειξαν ότι αυτό δεν επηρεάζει την αδρανοποίηση του TRACRIUM στον οργανισμό.

Οι διακυμάνσεις των τιμών του pH του αίματος και της θερμοκρασίας του σώματος των ασθενών, εντός φυσιολογικών ορίων, δε μεταβάλλει σημαντικά τη διάρκεια δράσης του atracurium.

Ο τερματισμός της δράσης του νευρομυϊκού αποκλεισμού του atracurium δεν εξαρτάται από την ηπατική και τη νεφρική λειτουργία ή την απέκκριση. Για το λόγο αυτό, η διάρκεια δράσης του είναι απίθανο να επηρεασθεί από καταστάσεις νεφρικής, ηπατικής ή κυκλοφορικής δυσλειτουργίας.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης του atracurium είναι 20 λεπτά περίπου και ο όγκος κατανομής είναι 0,16 l/kg. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 82%.

Οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του Atracurium είναι υψηλότερες σε ασθενείς ΜΕΘ με νεφρική και/ή ηπατική ανεπάρκεια. (Βλέπε Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη Χρήση). Αυτοί οι μεταβολίτες δεν επιδρούν στο νευρομυϊκό αποκλεισμό.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

**Μεταλλαξιογένεση**

Η πιθανότητα πρόκλησης μεταλλαξιογένεσης από χορήγηση του TRACRIUM έγινε σε τρείς βραχυχρόνιες δοκιμασίες. Μεταλλαξιογένεση δεν εμφανίσθηκε ούτε με την in vitro δοκιμασία Ames Salmonella σε συγκεντρώσεις μέχρι 1000μg/τριβλίο ούτε με την in vivo δοκιμασία νωτιαίου μυελού ποντικού, σε δόσεις που προκάλεσαν νευρομυϊκό αποκλεισμό.

Σε μία δεύτερη δοκιμασία λεμφώματος ποντικού δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογένεση σε δόσεις μέχρι 60μg/ml οι οποίες προκάλεσαν το θάνατο του 50% των κυττάρων της δοκιμασίας, αλλά εμφανίσθηκε μεταλλαξιογένεση μέτριας μορφής για συγκεντρώσεις 80μg/ml απουσία παραγόντων μεταβολισμού, και μικρού βαθμού μεταλλαξιογένεση σε υψηλές συγκεντρώσεις (1200μg/ml) μετά την προσθήκη μεταβολικών ενζύμων.

Και στις δύο συγκεντρώσεις, νεκρώθηκαν πάνω από 80% των κυττάρων.

Λαμβανομένου υπόψη του τρόπου έκθεσης του ανθρώπινου οργανισμού στο atracurium, ο κίνδυνος μεταλλαξιογένεσης για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μυοχάλαση με το ΤRACRIUM κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης πρέπει να θεωρείται αμελητέος.

**Καρκινογένεση**

Μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν γίνει.

**Τερατογένεση**

Μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν ότι το atracurium δεν επιδρά σημαντικά επί της ανάπτυξης του εμβρύου.

**Γονιμότητα**

Μελέτες γονιμότητας δεν έχουν γίνει.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Benzenesulphonic Acid Solution

Water for Injection

Benzyl alcohol (φύσιγγες των 10ml μόνο).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Διαλύματα έγχυσης συμβατά με το atracurium δίνονται στην παράγραφο 4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης.

Το atracurium αδρανοποιείται σε συνθήκες υψηλού pH και για το λόγο αυτό δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια σύριγγα με θειοπεντόνη ή άλλες αλκαλικές ουσίες. (βλέπε παράγραφο 4.4).

**6.3 Χρόνος ζωής**

24 μήνες.

Μετά την αραίωση του TRACRIUM, και ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο διάλυμα έγχυσης, το αραιωμένο διάλυμα παραμένει σταθερό για τις παρακάτω χρονικές περιόδους.

Διάλυμα έγχυσης Περίοδος σταθερότητας

(ώρες)

Φυσιολογικός ορός για ενδοφλέβια

Εγχυση Β.P. (0.9% W/V) 24

Διάλυμα γλυκόζης για ενδοφλέβια

Εγχυση B.P. (5% W/V) 8

Ενέσιμο διάλυμα Ringer’s U.S.P 8

Φυσιολογικός ορός (0,18% w/v) και

διάλυμα γλυκόζης (4% w/v) BP

για ενδοφλέβια έγχυση 8

Σύνθετο διάλυμα γαλακτικού νατρίου για

Ενδοφλέβια έγχυση BP (ενέσιμο διάλυμα

Hartmann’s) 4

Όταν το atracurium διαλυθεί στα ανωτέρω διαλύματα και ληφθούν συγκεντρώσεις atracurium besylate από 0,5mg/ml και άνω, τα προκύπτοντα διαλύματα παραμένουν σταθερά για την αναγραφόμενη χρονική περίοδο, υπό το φως της ημέρας και σε θερμοκρασίες μέχρι 30°C.

Οι φύσιγγες των 10 ml περιέχουν 0.9% w/v βενζυλική αλκοόλη ως αντιμικροβιακό συντηρητικό και προορίζονται για πολλαπλή χρήση σε ένα ή περισσότερους ασθενείς. Είναι καλή κλινική πρακτική να απορρίπτεται κάθε μερικώς χρησιμοποιημένο φιαλίδιο στο τέλος της ημέρας που έγινε η επέμβαση.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Διατηρείται σε θερμοκρασία 2 - 8οC, μακριά από φως, δεν καταψύxεται.

Όταν αποψυχθεί σε θερμοκρασία 25 °C πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 14 ημερών, ακόμα και αν η φύσιγγα τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο.

Η φύλαξη σε θερμοκρασίες μέxρι 25οC επιτρέπεται για μικρές xρονικές περιόδους αλλά ΜΟΝΟ για λόγους μεταφοράς ή προσωρινής φύλαξης εκτός ψυγείου. Το ποσοστό απώλειας της δραστικότητας του ενέσιμου διαλύματος TRACRIUM μετά από φύλαξη ενός μηνός σε συνθήκες θερμοκρασίας 25οC έχει υπολογισθεί στο 5%. Παραμένουσες ποσότητες διαλύματος σε ανοιγμένες φύσιγγες πρέπει να απορρίπτονται.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φύσιγγες από διαυγές γυαλί, που περιέχουν 2,5ml, 5ml και 10ml .

**6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Βλέπε παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε.

Λ. Κηφισίας 266

152 32 Χαλάνδρι

Αθήνα

Τηλ: 210 6882100

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

28-11-1984

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**