

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracrium 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tracrium 10 mg atracuriumdibesilaat per ml.

Een ampul van 2,5 ml bevat 25 mg atracurium.

Een ampul van 5 ml bevat 50 mg atracurium.

Een ampul van 25 ml bevat 250 mg atracurium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

De steriele oplossing is helder en waterig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tracrium is bestemd om - als onderdeel van de algehele anesthesie - bij chirurgische ingrepen endotracheale intubatie te vergemakkelijken, de skeletspieren te doen verslappen en gecontroleerde beademing mogelijk te maken en bij intensive care patiënten kunstmatige beademing te vergemakkelijken.

Tevens kan Tracrium toegepast worden om de relaxatie te onderhouden bij sectio caesarea.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt in het algemeen aanbevolen de mate van neuromusculaire blokkade met een monitor te bepalen om de dosering individueel in te stellen en zo overdosering te voorkomen.

Dosering bij volwassenen

Toepassing als intraveneuze injectie

Tracrium kan worden toegediend door middel van intraveneuze injectie.

De aanbevolen dosering voor volwassenen is 0,3-0,6 mg/kg (afhankelijk van de gewenste duur van een volledige blokkade) en deze dosering zorgt voor een adequate relaxatie van 15-35 minuten.

Desgewenst kan een volledige blokkade verlengd worden door aanvullende doseringen van 0,1-0,2 mg/kg. Opeenvolgende aanvullende dosering leidt niet tot cumulatie van het neuromusculair blokkerende effect.

Endotracheale intubatie kan gewoonlijk binnen 90 seconden na intraveneuze injectie van 0,5-0,6 mg/kg tot stand worden gebracht.

De neuromusculaire blokkade die Tracrium veroorzaakt, kan, zonder gevaar voor recurarisatie, snel en permanent worden opgeheven door toediening van standaarddoseringen cholinesteraseremmers zoals neostigmine en edrofonium, voorafgegaan door of gelijktijdig met toediening van atropine.

Spontaan herstel van een volledige blokkade zonder gebruik van neostigmine duurt ongeveer 35 minuten, gemeten naar het herstel van de tetanierespons tot 95% van de normale neuromusculaire functie.

Toepassing als intraveneus infuus

Na een initiële bolusinjectie van 0,3-0,6 mg/kg kan de relaxatie met Tracrium bij langdurige chirurgische ingrepen worden voortgezet door middel van continue infusie per infuuspomp. De hierbij aanbevolen dosering is 0,3-0,6 mg/kg/uur (5 tot 10 microgram/kg/min).

Zo nodig kan de dosering aangepast worden, dit op geleide van daartoe geëigende methoden, zoals bijvoorbeeld de tetanierespons.

Tracrium kan tijdens cardiopulmonaire bypass operaties per infuus worden toegepast in de aanbevolen dosering. Verlaging van de lichaamstemperatuur tot 25 à 26°C heeft een vertraging van de inactivatie van atracurium tot gevolg. De infuussnelheid kan dan ook gedurende deze periode met ongeveer de helft worden verminderd met behoud van volledige blokkade.

Dosering bij intensive care patiënten

Na een facultatieve initiële bolusdosering van 0,3-0,6 mg/kg kan de neuromusculaire blokkade worden onderhouden met een continu infuus van 11-13 microgram/kg/min (0,66-0,78 mg/kg/uur). Er bestaat echter een grote variatie in doseringsvereisten tussen patiënten. Infuussnelheden zo laag als 4,5 microgram/kg/min (0,27 mg/kg/uur) of zo hoog als 29,5 microgram/kg/min (1,77 mg/kg/uur) zijn bij sommige patiënten noodzakelijk. De doseringsvereisten kunnen in de tijd veranderen.

De snelheid van het spontane herstel na neuromusculaire blokkade met een infuus van Tracrium bij intensive care patiënten is onafhankelijk van de duur van de toediening. Spontaan herstel tot een TOF ('train of four') verhouding >0,75 kan binnen 60 minuten worden verwacht, met een spreiding van ongeveer 32-108 minuten.

Dosering bij pediatrische patiënten

De dosering voor kinderen van 1 maand en ouder is op basis van het lichaamsgewicht gelijk aan die voor volwassenen.

Dosering bij ouderen

Tracrium kan in de gebruikelijke dosering worden toegepast bij ouderen. Het wordt echter aanbevolen de initiële dosering aan de lage kant van het doseringsbereik te kiezen en deze geleidelijk toe te dienen.

Dosering bij verminderde nier- en/of leverfunctie

Tracrium kan in de gebruikelijke dosering worden toegepast bij alle stadia van functioneren van nieren of lever, met inbegrip van functiestoornissen in een eindstadium.

Dosering bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

Bij patiënten met een klinisch significante cardiovasculaire aandoening dient de initiële dosering Tracrium over een periode van 60 seconden te worden toegediend.

Gebruik bij neonaten

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor cisatracurium of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals alle neuromusculair blokkerende stoffen verlamt atracurium zowel de respiratoire als andere skeletspieren en heeft het geen invloed op het bewustzijn. Tracrium mag uitsluitend worden toegepast met algemene anesthesie en uitsluitend door of onder het directe toezicht van een ervaren anesthesist. Adequate faciliteiten voor endotracheale intubatie en kunstmatige beademing dienen beschikbaar te zijn.

De mogelijkheid van vrijzetting van histamine bestaat bij gevoelige patiënten gedurende de toediening van atracurium. Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer atracurium wordt toegediend aan patiënten met een vermoedelijk verhoogde gevoeligheid voor de effecten van histamine in de anamnese.

Voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer atracurium aan patiënten wordt toegediend die overgevoelig hebben gereageerd op andere neuromusculair blokkerende stoffen, omdat vaak (>50%) kruisovergevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende stoffen is gerapporteerd (zie rubriek 4.3).

In het aanbevolen doseringsbereik heeft Tracrium géén significante vagus- of ganglionblokkerende eigenschappen. Hierdoor heeft Tracrium in het aanbevolen doseringsbereik geen klinisch significante effecten op de hartfrequentie en zal het niet een bradycardie ten gevolge van vagale stimulatie gedurende de chirurgische ingreep of van de toegepaste anesthetica maskeren.

Zoals bij andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen kan een verhoogde gevoeligheid voor atracurium worden verwacht bij patiënten met myasthenia gravis en andere neuromusculaire aandoeningen en bij ernstige verstoringen van de elektrolytenbalans.

Bij patiënten die ongewoon gevoelig kunnen zijn voor dalingen van de arteriële bloeddruk, bijvoorbeeld bij hypovolemie, dient Tracrium over een periode van 60 seconden te worden toegediend.

Indien een kleine vene is geselecteerd als injectieplaats dient Tracrium na de injectie met fysiologische zoutoplossing te worden doorgespoeld in de vene. Tevens is het van belang om, indien andere middelen via dezelfde verblijfsnaald of -canule worden toegediend als Tracrium, ieder middel met behulp van voldoende fysiologische zoutoplossing door te spoelen.

Onderzoek naar maligne hyperthermie bij daarvoor gevoelige varkens en klinische studies bij patiënten met gevoeligheid voor maligne hyperthermie geven aan dat Tracrium dit syndroom niet teweegbrengt.

Bij patiënten met brandwonden kan zich resistentie voor niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen ontwikkelen en kunnen hogere doseringen nodig zijn afhankelijk van de tijd die is verstreken sinds het letsel en van de uitgebreidheid ervan.

Indien de noodzaak tot langdurige kunstmatige beademing aanwezig wordt geacht, dient een afweging te worden gemaakt van de voor- en nadelen van neuromusculaire blokkade.

Een metabooliet van atracurium, laudanosine, is, wanneer uitsluitend deze in hoge doseringen aan proefdieren werd toegediend, in verband gebracht met voorbijgaande hypotensie en, bij sommige species, met cerebrale excitatoire effecten. Bij de meest gevoelige diersmodellen treden deze effecten op bij plasmaconcentraties van laudanosine die gelijk zijn aan de concentraties die worden

waargenomen bij sommige intensive care patiënten die aanhoudend een infusie van atracurium krijgen toegediend. Ofschoon bij intensive care patiënten die atracurium ontvingen insulten zijn waargenomen, kon een relatie met laudanosine of atracurium niet worden vastgesteld (zie rubriek 4.8). Zelfs niet bij patiënten met ernstige functiestoornissen van de lever of de nieren, bij wie een toename van de halfwaardetijd van laudanosine kan worden verwacht, en na voortzetting van de toediening per infuus gedurende weken.

Hemofiltratie en hemodiafiltratie hebben een minimaal effect op de plasmaspiegel van atracurium en zijn metabolieten, met inbegrip van laudanosine. Het is niet bekend wat de effecten van hemodialyse en hemoperfusie op de plasmaspiegels van atracurium en zijn metabolieten zijn.

Evenals voor andere spierverslappers is na langdurige behandeling met atracurium op de Intensive Care Unit van ernstig zieke personen in een aantal gevallen langdurige spierzwakte gemeld. Of deze een gevolg is van het gebruik van atracurium of dat de onderliggende ziekte en de gebruikte andere medicatie hiervoor verantwoordelijk zijn, is niet duidelijk.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van de volgende middelen is vastgesteld dat zij de mate en/of de duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen kunnen beïnvloeden:

Versterkt effect

- Inhalatie-anesthetica, zoals halothaan, isofluraan en enfluraan
- Antibiotica: met inbegrip van aminoglycosiden, polymyxines, spectinomycine, tetracyclines, lincomycine en clindamycine
- Anti-arrhythmica, zoals propranolol, calciumantagonisten, lidocaïne, procaïnamide en kinidine
- Diuretica, zoals furosemide, en mogelijk mannitol, thiazide-diuretica en acetazolamide
- Magnesiumzouten
- Ketamine
- Lithiumzouten
- Ganglionblokkers, zoals trimetafan, hexamethonium

Sommige stoffen kunnen in zeldzame gevallen een reeds bestaande myasthenia gravis verergeren, dan wel een latente vorm manifest doen worden. Soms veroorzaken zij een myasthenia-achtig syndroom. In een dergelijk geval zou dit kunnen resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor atracurium. Voornoemde stoffen zijn onder andere: sommige antibiotica, bètablokkers (propranolol, oxprenolol), anti-arrhythmica (procaïnamide, kinidine), antireumatica (chloroquine, d-penicillamine), trimetafan, chloorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

Verminderd effect

Bij patiënten die met fenytoïne of carbamazepine behandeld worden, treedt de neuromusculaire blokkade door atracurium later in en is deze van kortere duur.

Wisselend effect

De toediening van combinaties van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen met Tracrium kan een mate van neuromusculaire blokkade veroorzaken die groter is dan degene die verwacht mag worden wanneer een equipotente totale dosering Tracrium wordt toegediend. Elk synergistisch effect kan per combinatie verschillend zijn.

Een depolariserende spierverslapper, zoals suxamethoniumchloride, dient niet te worden toegepast om de neuromusculair blokkerende werking van niet-depolariserende middelen te verlengen, aangezien dit leidt tot een langdurig en gemengde blokkade die moeilijk met cholinesteraseremmers kan worden geantagoneerd.

Behandeling met anticholinesterases zoals donepezil, die vaak gebruikt worden bij de ziekte van Alzheimer, kan de duur en de sterkte van de neuromusculaire blokkade door atracurium verminderen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van Tracrium in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven.

Tracrium kan worden toegepast om de relaxatie te onderhouden bij sectio caesarea. Atracurium passeert de placenta slechts in geringe mate na toediening van de aanbevolen doseringen. Het is onbekend in hoeverre metaboliëten van atracurium de placenta passeren.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het vóórkomen van atracurium in moedermelk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van Tracrium op de vruchtbaarheid.

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

Gezien de aard en de toepassing van Tracrium is deze informatie niet relevant. Tracrium zal altijd worden gebruikt in combinatie met een algemeen anestheticum en daarom zijn de gebruikelijke voorzorgen na algehele anesthesie van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn ingedeeld per orgaansysteemklasse en op frequentie. Binnen iedere frequentieklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeër vaak $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100 - < 1/10$

Soms $\geq 1/1.000 - < 1/100$

Zelden $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$

Zeër zelden $< 1/10.000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De bijwerkingen die zeër vaak, vaak en soms voorkomen zijn verkregen uit klinische studies. Bijwerkingen die zelden en zeër zelden voorkomen zijn verkregen uit de spontane meldingen. De klassificatie "niet bekend" is toegekend aan die bijwerkingen waarbij geen frequentie uit de beschikbare data kon worden bepaald.

Bijwerkingen die veroorzaakt worden door het vrijkomen van histamine worden met een sterretje (*) aangegeven:

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeër zelden: anafylactische reactie, anafylactoïde reactie

Zeër zelden zijn ernstige anafylactische of anafylactoïde reacties gemeld bij patiënten die atracurium samen met andere anesthetica kregen toegediend.

Zenuwstelselaandoeningen:

Niet bekend: insulpen

Er zijn meldingen van insulden bij patiënten op de intensive care afdeling die atracurium kregen samen met verschillende andere middelen. Deze patiënten hadden gewoonlijk één of meer predisponerende factoren voor insulden (zoals schedeltrauma, cerebraal oedeem, virale encefalitis, hypoxisch encefalopathie, uremie). Een causaal verband met laudanosine kan niet worden vastgesteld. In klinisch onderzoek kon geen causaal verband tussen plasma-laudanosine-concentraties en het optreden van insulden worden vastgesteld.

Vasculaire aandoeningen:

Vaak: hypotensie (mild, voorbijgaand)*, overmatig blozen*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: bronchospasme*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Niet bekend: myopathie, spierzwakte

Er zijn enkele meldingen gedaan van spierzwakte en/of myopathie na langdurig gebruik van spierverslappers door ernstig zieke intensive care patiënten. Het merendeel van deze patiënten ontving gelijktijdig corticosteroiden. Deze gevallen zijn zeer zelden geassocieerd met atracurium en een causaal verband kan niet worden vastgesteld.

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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)*.

4.9 Overdosering

Langdurige verlamming van de spieren en de daarmee samenhangende consequenties zijn de belangrijkste gevolgen van overdosering met neuromusculair blokkerende middelen.

Het is essentieel in dergelijke gevallen de luchtwegen vrij te houden en kunstmatige beademing toe te passen totdat de spontane ademhaling terugkeert. Aangezien het bewustzijn niet is gedaald, kan volledige sedatie noodzakelijk zijn. Wanneer tekenen van spontaan herstel aanwezig zijn, kan dit herstel worden versneld door de toediening van cholinesteraseremmers, samen met toediening van atropine of glycopyrrolaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: spierverslappers, ATC code M03AC04.

Werkingsmechanisme

Atracurium is een selectieve, competitieve (niet-depolariserende) neuromusculair blokkerende stof.

Farmacodynamische effecten

De maximale neuromusculaire blokkade wordt gewoonlijk binnen 3 tot 5 minuten bereikt, terwijl goede intubatiecondities bij de meeste patiënten reeds binnen 1,5 tot 2 minuten aanwezig zijn. De voor volwassenen aanbevolen dosering van 0,3-0,6 mg/kg zorgt voor een relaxatie van 15-35 minuten.

Atracurium geeft in vitro een zwakke remming van acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase; deze remming is niet van klinische betekenis.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tracrium kan worden toegepast tijdens ingrepen aan het oog aangezien het de intra-oculaire druk niet beïnvloedt.

Pediatrische patiënten

De beperkte data uit literatuurrapporten laten een variabiliteit zien in de snelheid en de duur van de werking van atracurium bij neonaten vergeleken met kinderen (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Metabolisme

Atracurium wordt hoofdzakelijk afgebroken door een non-enzymatisch afbraakproces (Hofmann-eliminatie), dat plaatsvindt bij plasma-pH en lichaamstemperatuur. De hierbij gevormde metabolieten hebben een geringere werking en worden in zodanige hoeveelheden gevormd, dat de bijdrage van de metabolieten aan de werking van het product te verwaarlozen is.

Plasmaonderzoek bij pseudo-cholinesterasedeficiënte patiënten heeft aangetoond dat de inactivatie van atracurium hierdoor niet wordt beïnvloed. Het is mogelijk dat enige afbraak plaatsvindt door niet-specifieke plasma-esterases.

Het metabolisme van atracurium is afhankelijk van de pH en de lichaamstemperatuur. Fysiologische variaties hiervan hebben echter geen significante invloed op de werkingsduur van Tracrium.

Eliminatie

De duur van de neuromusculair blokkerende werking van atracurium is niet afhankelijk van metabolisme en uitscheiding door de lever of de nier. Derhalve zal de werkingsduur waarschijnlijk niet worden beïnvloed door gestoorde nier- of leverfunctie of gestoorde circulatie.

De eliminatiehalfwaardetijd van atracurium is ongeveer 20 minuten en het distributievolume is 0,16 l/kg. Atracurium is voor 82% gebonden aan plasma-eiwitten.

Speciale patiëntengroepen

Bij intensive care patiënten met gestoorde nier- en/of leverfunctie kunnen concentraties van metabolieten verhoogd zijn (zie rubriek 4.4). Deze metabolieten dragen niet bij aan de neuromusculaire blokkade.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie, benzeensulfonzuur.

De oplossing voor intraveneuze injectie bevat geen conserveringsmiddel.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tracrium dient niet in dezelfde injectiespuit gebruikt te worden met thiopental of alkalische stoffen, omdat de hoge pH Tracrium zal inactiveren.

Tracrium is een hypotone oplossing en mag daarom niet toegediend worden aan een infuuslijn voor bloedtransfusie.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Aangebroken ampullen en injectieflacons Tracrium dienen direct na beëindiging van de operatie te worden vernietigd.

Bereiding en houdbaarheid van het infuus

Na verdunning in de onderstaande infuusvloeistoffen om een concentratie van 0,5 mg/ml of hoger te krijgen, is Tracrium stabiel bij daglicht tot een temperatuur van 30°C.

Infuusvloeistof	stabiel gedurende
Natriumchloride 0,9% m/v	24 uur
Glucose 5% m/v	8 uur
Ringer's vloeistof	8 uur
Natriumchloride 0,18% m/v en glucose 4% m/v	8 uur
Hartmann's oplossing	4 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C - 8°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Kortdurende blootstelling aan temperaturen tot 25°C is slechts toelaatbaar om transport of tijdelijke opslag buiten de koelkast mogelijk te maken. Wanneer Tracrium bij een temperatuur van 25°C wordt bewaard, leidt dit tot een teruggang in gehalte van ongeveer 5% per maand.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul of injectieflacon met broombutylrubberen stop (kleurloos glas (type 1)):

- à 2,5 ml oplossing (25 mg = 2,5 ml) - verpakking met 5 ampullen.
- à 5 ml oplossing (50 mg = 5 ml) - verpakking met 5 ampullen.
- à 25 ml oplossing (250 mg = 25 ml) - verpakking met 2 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aangezien Tracrium niet geconserveerd is, dient het gebruik onder aseptische omstandigheden te gebeuren en dient verdunning direct voor gebruik te geschieden.

Tracrium is verenigbaar met de volgende infuusvloeistoffen:

- natriumchloride 0,9% m/v
- glucose 5% m/v
- Ringer's vloeistof
- natriumchloride 0,18% m/v en glucose 4% m/v
- Hartmann's oplossing

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
City West Business Campus,
Dublin 24,
Ierland
Tel: +31 207 095 007

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

RVG 09981

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: goedkeuring: 8 november 1984

Datum van laatste hernieuwing: 17 augustus 1998

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 25 juli 2017