

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atracurium Kalceks 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 10 mg atracuriumbesilaat.

Elke ampul (2,5 ml) bevat 25 mg atracuriumbesilaat.

Elke ampul (5 ml) bevat 50 mg atracuriumbesilaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere, kleurloze of gelige oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH van oplossing is 3,30 tot 3,65 en osmolaliteit is 10 - 30 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel wordt gebruikt als adjuvans bij algemene anesthesie om tracheale intubatie te vergemakkelijken, om skeletspieren te ontspannen tijdens chirurgie of tijdens gecontroleerde beademing en om kunstmatige beademing van patiënten op de intensivereafdeling te vergemakkelijken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Toediening via intraveneuze injectie

Atracuriumbesilaat wordt toegediend via een intraveneuze injectie. De gebruikelijke dosering voor volwassenen varieert van 0,3 tot 0,6 mg/kg lichaamsgewicht (afhankelijk van de gewenste duur van volledige blokkade). Deze dosering leidt tot een adequate relaxatie gedurende ongeveer 15 tot 35 minuten.

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

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

Keizersnede:

Atracuriumbesilaat is geschikt voor het in stand houden van spierrelaxatie tijdens een keizersnede, aangezien het de placenta niet passeert in klinisch significante hoeveelheden na aanbevolen doseringen (0,3-0,6 mg/kg).

Zoals bepaald aan de hand van het herstel van de tetanische respons tot 95% van de normale neuromusculaire functie, treedt spontaan herstel van de normale spiertonus na ongeveer 35 minuten op.

De neuromusculaire blokkade die door atracuriumbesilaat wordt veroorzaakt, kan snel tenietgedaan worden door standaarddoseringen van cholinesteraseremmers, zoals neostigmine en edrofonium, in combinatie met of voorafgegaan door atropine, zonder risico van recurarisatie.

Toediening via intraveneuze infusie

Na een initiële bolusdosering van 0,3 tot 0,6 mg/kg kan atracuriumbesilaat, toegediend als een continue intraveneuze infusie met een snelheid van 0,3 tot 0,6 mg/kg/uur, toegepast worden voor het handhaven van een adequaat neuromusculair blok tijdens langdurige chirurgische ingrepen. Atracuriumbesilaat kan per intraveneuze infusie worden toegediend tijdens cardiopulmonale bypasschirurgie in de aanbevolen infusiesnelheden.

Geïnduceerde hypothermie met een lichaamstemperatuur van 25 tot 26 °C vermindert de afbraaksnelheid van atracuriumbesilaat; daarom kan een volledig neuromusculaire blokkade onderhouden worden met ongeveer de helft van de oorspronkelijke infusiesnelheid.

Pediatrische patiënten

De dosering op basis van lichaamsgewicht bij kinderen boven de leeftijd van 1 maand is dezelfde als die voor volwassenen.

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

Ouderen

Aan ouderen wordt de standaarddosering toegediend. Het verdient echter aanbeveling om de behandeling te starten met de minimale dosis, en om die traag toe te dienen.

Nier- of leverinsufficiëntie

Bij deze patiënten is geen aanpassing van de dosering nodig; de standaarddosering wordt toegediend, ook in de terminale fasen van de ziekte.

Cardiovasculaire aandoening

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

Intensivereafdeling

Na een optionele initiële bolusdosering atracuriumbesilaat van 0,3 tot 0,6 mg/kg wordt adequate neuromusculaire blokkade in stand gehouden door toediening van een continue infusie in een snelheid van 11 tot 13 microgram/kg/min (0,65 tot 0,78 mg/kg/uur). De benodigde dosis kan echter per patiënt sterk variëren. De benodigde dosering kan na verloop van tijd veranderen. Voor sommige patiënten kan een infusie-snelheid nodig zijn die slechts 4,5 microgram/kg/min (0,27 mg/kg/uur) bedraagt of tot zelfs 29,5 microgram/kg/min (1,77 mg/kg/uur).

Spontaan herstel van de normale musculaire tonus bij patiënten op de intensive care is onafhankelijk van de toedieningsduur. Spontaan herstel kan verwacht worden uit een 'reeks-van-vier'-verhouding > 0,75 (de verhouding van de piek van de vierde tot de eerste contractie in een reeks van vier) die gemiddeld na ongeveer 60 minuten optreedt, met een spreiding van 32 tot 108 minuten.

Monitoring

Zoals geldt voor alle neuromusculair blokkerende stoffen is regelmatige monitoring van de neuromusculaire transmissie nodig tijdens toediening van atracuriumbesilaat om de dosering te individualiseren.

Wijze van toediening

Intraveneuze injectie of infusie.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij andere neuromusculair blokkerende stoffen verlamt atracuriumbesilaat zowel de ademhalingsspieren als andere skeletspieren, maar heeft het geen invloed op het bewustzijn. Dit geneesmiddel moet worden toegediend op een afdeling met adequate faciliteiten voor endotracheale intubatie en kunstmatige beademing, met adequate algehele anesthesie en door of onder toezicht van een ervaren anesthesist.

Bij gevoelige patiënten kan tijdens toediening van atracuriumbesilaat histamine worden afgegeven. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van atracuriumbesilaat aan patiënten met een voorgeschiedenis die duidt op een hogere gevoeligheid voor de effecten van histamine. Vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie of astma kan bronchospasme optreden.

Bij toediening van atracurium aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op andere neuromusculaireovergangsblokkers, is extra voorzichtigheid geboden, omdat een hoog percentage kruisreactiviteit (meer dan 50%) is gemeld tussen de neuromusculaire blokkers (zie rubriek 4.3).

In de aanbevolen doseringen heeft atracuriumbesilaat geen significante vagaal of ganglionair blokkerende eigenschappen. In de aanbevolen doseringen heeft dit geneesmiddel dan ook geen klinisch significante invloed op de hartfrequentie en neutraliseert het de bradycardie niet die wordt veroorzaakt door andere anesthetica of door vagale stimulatie tijdens chirurgie.

Net zoals met andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers is een toename van de gevoeligheid voor atracuriumbesilaat te verwachten bij patiënten met myasthenia gravis of met andere vormen van neuromusculaire aandoeningen en met ernstige elektrolytenstoornissen.

Atracuriumbesilaat dient over een periode van 60 seconden te worden toegediend bij patiënten die ongewoon gevoelig kunnen zijn voor een daling van de arteriële bloeddruk, bijv. bij patiënten met hypovolemie.

Atracuriumbesilaat wordt geïnactiveerd door een hoge pH en mag dus niet in dezelfde spuit gemengd worden met oplossingen van thiopental of oplossingen van andere alkalische oplossingen.

Indien een kleine vene is geselecteerd als injectieplaats dient atracuriumbesilaat na de injectie met fysiologische zoutoplossing te worden door de vene te worden gespoeld. Als andere geneesmiddelen dan atracuriumbesilaat worden toegediend via dezelfde verblijfsnaald of -canule, is het van belang dat ieder geneesmiddel door wordt gespoeld met genoeg fysiologische zoutoplossing.

Dit geneesmiddel is een hypotonische oplossing en mag niet in dezelfde veneuze toegang worden toegediend als een bloedtransfusie.

Studies naar maligne hyperthermie uitgevoerd bij dieren die daar vatbaar voor zijn (varkens) en klinische studies bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie, geven aan dat atracuriumbesilaat dit syndroom niet veroorzaakt.

Zoals met andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers kan resistentie voor het spierrelaxerende effect van atracuriumbesilaat optreden bij patiënten met brandwonden. Dergelijke patiënten hebben mogelijk hogere doseringen nodig, afhankelijk van de tijd die is verstreken sinds het ontstaan van de brandwond en van de omvang van de brandwond.

Patiënten op de intensivecareafdeling

Toediening van laudanosine, een van de metabolieten van atracuriumbesilaat, aan proefdieren is in verband gebracht met tijdelijke hypotensie en, bij sommige species, met cerebrale excitatoire effecten. Hoewel insulpen zijn waargenomen bij patiënten op de intensive care die atracuriumbesilaat ontvingen, kon een relatie met laudanosine niet worden vastgesteld (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van inhalatie-anesthetica, zoals halothaan, isofluraan en enfluraan kan de neuromusculair blokkerende werking van atracuriumbesilaat versterken.

Zoals bij alle niet-depolariserende neuromusculaire blokkerende middelen kan een niet-depolariserend neuromusculair blok worden versterkt en/of verlengd door interactie met:

- *antibiotica*, inclusief de aminoglycosiden, polymyxines, spectinomycine, tetracyclines, lincomycine en clindamycine;
- *antiaritmica*: propranolol, calciumantagonisten, lidocaïne, procaïnamide en kinidine;
- *diuretica*: furosemide en mogelijk mannitol, thiazidediuretica en acetazolamide;
- *magnesiumsulfaat*;
- *ketamine*;
- *lithiumzouten*;
- *ganglionblokkers*: trimetafan, hexamethonium.

Bepaalde geneesmiddelen kunnen in zeldzame gevallen myasthenia gravis verergeren of een latente vorm daarvan tot uiting laten komen, of een myasthenisch syndroom veroorzaken; de consequentie van een dergelijke ontwikkeling zou een verhoogde gevoeligheid voor dit geneesmiddel kunnen zijn. Tot dergelijke geneesmiddelen behoren diverse antibiotica, bètablokkers (propranolol, oxprenolol), anti-aritmica (procaïnamide, kinidine), antireumatica (chloroquine, penicillamine), trimetafan, chloorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

De tijdsduur tot de werking van de niet-depolariserende neuromusculaire blokkade intreedt wordt waarschijnlijk langer en de duur van de blokkade korter bij patiënten die langdurige behandeling met anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine) krijgen.

De toediening van combinaties van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen met atracuriumbesilaat kan een mate van neuromusculaire blokkade veroorzaken die groter is dan degene die verwacht mag worden wanneer een equipotente totale dosering atracuriumbesilaat wordt toegediend. Het synergetisch effect kan bij elke geneesmiddelencombinatie weer anders zijn.

Een depolariserende spierrelaxans zoals suxamethonium mag niet worden toegediend om het neuromusculair blokkerende effect van niet-depolariserende blokkers zoals atracuriumbesilaat te verlengen, aangezien dit kan leiden tot een langdurige en complexe blokkade die lastig om is te keren met cholinesteraseremmers.

Een behandeling met anticholinesterasen, die vaak worden gebruikt in de behandeling van de ziekte van Alzheimer (bijvoorbeeld donepezil), kan de duur en de diepte van de neuromusculaire blokkade die wordt verkregen met atracurium verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

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

Zwangerschap

Uit dierstudies is gebleken dat atracuriumbesilaat geen significante effecten op de ontwikkeling van de foetus heeft.

Zoals voor alle neuromusculaire blokkers geldt, mag dit geneesmiddel alleen aan een zwangere vrouw worden toegediend als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan een mogelijk risico voor de foetus.

Dit geneesmiddel is geschikt voor het in stand houden van spierrelaxatie tijdens een keizersnede en na toediening van aanbevolen doseringen passeert het de placenta niet in klinisch significante hoeveelheden.

Borstvoeding

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

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

Gezien de aard en de toepassing van atracuriumbesilaat is deze informatie niet relevant.

Atracuriumbesilaat wordt altijd toegediend onder algehele anesthesie en daarom is het noodzakelijk om de gebruikelijke voorzorgen te volgen met betrekking tot het vermogen om deze activiteiten uit te voeren na algehele anesthesie.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende gemelde bijwerkingen zijn hypotensie (mild, tijdelijk) en roodheid van de huid; deze bijwerkingen worden toegeschreven aan het vrijkomen van histamine. Zeer zelden zijn ernstige anafylactische of anafylactoïde reacties gemeld bij patiënten die atracuriumbesilaat kregen in combinatie met een of meer anesthetica.

De volgende bijwerkingen worden gepresenteerd volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen en MedDRA-frequentieconventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen met de frequentie 'zeer vaak', 'vaak' en 'soms' zijn gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken. De bijwerkingen met de frequentie 'zelden' en 'zeer zelden' zijn grotendeels gebaseerd op spontane meldingen.

Bloedvataandoeningen

Vaak Hypotensie (mild, van tijdelijke aard)*, roodheid van de huid*

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms Bronchospasme*

Postmarketinggegevens

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden Anafylactische reactie, anafylactoïde reactie inclusief shock, circulatoir falen en hartstilstand

Zeer zelden zijn ernstige anafylactische en anafylactoïde reacties gemeld bij patiënten die atracuriumbesilaat kregen in combinatie met een of meer anesthetica.

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend Toevallen

Er zijn gevallen van insulpen gemeld bij patiënten op de intensive care die atracuriumbesilaat kregen in combinatie met andere farmacologische middelen. Deze patiënten waren doorgaans door een of meer ernstige ziekten gepredisposeerd tot aanvallen, bijv. craniaal trauma, cerebraal oedeem, virale encefalitis, hypoxische encefalopathie, uremie. Een causaal verband met laudanosine (een metaboliet van atracuriumbesilaat) is niet aangetoond. In klinische onderzoeken bleek geen correlatie te bestaan tussen de plasmaconcentratie van laudanosine en het optreden van convulsies.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden

Urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend

Myopathie, spierzwakte

Bij ernstig zieke patiënten op de intensive care zijn gevallen van spierzwakte en myopathie waargenomen na langdurige toediening van spierrelaxantia. De meeste van deze patiënten kregen tevens corticosteroïden. Er werd geen causaal verband met toediening van atracuriumbesilaat vastgesteld.

* Bijwerkingen toegeschreven aan afgifte van histamine.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Therapie

Het is essentieel om de luchtwegen doorgankelijk te houden en een positieve drukbeademing toe te passen tot de patiënt weer spontaan kan ademen. Omdat het bewustzijn niet is gedaald, kan volledige sedatie noodzakelijk zijn. Zodra de eerste tekenen van spontaan herstel verschijnen kan het herstel worden versneld door toediening van cholinesteraseremmers in combinatie met atropine of glycopyrrolaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxantia, overige quaternaire ammoniumverbindingen.
ATC-code: M03AC04

Werkingsmechanisme

Atracuriumbesilaat is een zeer selectieve, competitieve of niet-depolariserende neuromusculaire overgangsblokker (neuromusculaire blokker).

Farmacodynamische effecten

Atracuriumbesilaat heeft geen direct effect op de intraoculaire druk en is geschikt voor gebruik bij oogheelkundige ingrepen.

Pediatrische patiënten

Beperkte literatuurgegevens wijzen erop dat de snelheid en de duur van werking van atracuriumbesilaat bij neonaten variabel zijn in vergelijking met die bij kinderen (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasma-afbraak van atracuriumbesilaat werd onderzocht als enkele bolusdosering en als continue intraveneuze infusie. De tijd tot aanvang van de werking was ongeveer 2-3 minuten voor atracurium, de werkingsduur is 45 minuten.

Distributie

De plasmahalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van atracuriumbesilaat is 19,9 ($\pm 0,6$) minuten en het totale distributievolume (V_d) is circa 0,16 l/kg. Atracuriumbesilaat is voor 82% gebonden aan plasmaproteïnen. Voorlopige onderzoeken geven aan dat atracuriumbesilaat de placenta niet in significante mate passeert.

Biotransformatie

Atracuriumbesilaat wordt enerzijds geïnactiveerd door Hofmann-eliminatie, een spontaan niet-enzymatisch afbraakproces dat bij fysiologische pH en fysiologische temperatuur plaatsvindt, en anderzijds door enzymatische esterhydrolyse, die door niet-specifieke esterasen wordt gekatalyseerd.

Onderzoeken met plasma van patiënten met lage pseudocholinesterasespiegels tonen, dat de inactivatie van atracuriumbesilaat ongewijzigd doorgaat.

Veranderingen van de bloed-pH en lichaamstemperatuur binnen de fysiologische waarden leiden niet tot significante veranderingen in de werkingsduur van atracurium.

Eliminatie

Het einde van de neuromusculaire blokkade geïnduceerd door atracuriumbesilaat is niet afhankelijk is van biotransformatie of excretie door de lever of nieren. Daarom is het onwaarschijnlijk dat de werkingsduur wordt beïnvloed door een nier- of leverinsufficiëntie of een verminderde circulatie. De eliminatiehalfwaardetijd van atracuriumbesilaat is circa 20 minuten en het distributievolume is 0,16 l/kg.

Hemofiltratie en hemodiafiltratie hebben een minimaal effect op de plasmaspiegels van atracuriumbesilaat en zijn metabolieten, inclusief laudanosine. De invloed van hemodialyse en hemoperfusie op de plasmaspiegels van atracurium en zijn metabolieten is niet bekend.

De metabolieten zijn in hogere concentraties aanwezig bij intensievecarepatiënten met een beperkte nier- en/of leverfunctie (zie rubriek 4.4). Deze metabolieten dragen niet bij aan het neuromusculaire blok.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

Atracuriumbesilaat was niet mutageen in bacteriën en in myeloïde cellen van de rat. *In vitro* werd geringe mutagene activiteit in zoogdiercellen slechts waargenomen in cytotoxische concentraties. Vanwege de aard van menselijke blootstelling aan atracuriumbesilaat, moet het mutagene risico voor patiënten die chirurgische myorelaxatie ondergaan met atracuriumbesilaat, als verwaarloosbaar worden beschouwd.

Carcinogeniciteit

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzeensulfonzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Atracuriumbesilaat wordt geïnactiveerd door een hoge pH en mag dus niet in dezelfde spuit gemengd worden met oplossingen van een alkalisch agens (bijv. oplossingen van thiopental).

Dit geneesmiddel is een hypotonische oplossing en mag daarom niet in dezelfde veneuze toegang worden toegediend als een bloedtransfusie.

Dit geneesmiddel mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen dan de geneesmiddelen die worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid vóór eerste opening

2 jaar.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Na opening dient het product onmiddellijk te worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond in natriumchloride intraveneuze infusie gedurende 24 uur bij 25 °C en in andere gebruikelijke infusievloeistoffen gedurende respectievelijk 4 of 8 uur bij 25 °C (zie rubriek 6.6).

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de bewaartijden in gebruik en de bewaarcondities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3 en 6.6.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,5 ml of 5,0 ml oplossing in 5,0 ml type I kleurloze borosilicaatglazen ampullen met breuklijn of voorgesneden punt.

Verpakkingsgrootte: 1 of 5 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing moet voor gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen nagenoeg vrij van deeltjes mogen worden gebruikt.

Atracuriumbesilaat is verenigbaar met de volgende oplossingen voor infusie:

<i>Infusie-oplossing</i>	<i>Stabiliteitsperiode</i>
Natriumchloride intraveneuze infusie (9 mg/ml)	24 uur
Glucose intraveneuze infusie (50 mg/ml)	8 uur
Ringer intraveneuze infusie	8 uur
Natriumchloride (1,8 mg/ml) en glucose (40 mg/ml) intraveneuze infusie	8 uur
Ringerlactaat intraveneuze infusie	4 uur

Wanneer met deze oplossingen verdund wordt voor het verkrijgen van atracuriumbesilaatconcentraties van 0,5 mg/ml en meer, zullen de resulterende oplossingen bij daglicht stabiel blijven gedurende de aangegeven tijdsduur bij temperaturen tot 25 °C.

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

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E

Rīga, LV-1057

Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

RVG 120339

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 13 januari 2022