

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atracurium Kalceks, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg atrakuriowego bezyłanu.

Jedna ampulka (2,5 ml) zawiera 25 mg atrakuriowego bezyłanu.

Jedna ampulka (5 ml) zawiera 50 mg atrakuriowego bezyłanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/do infuzji.

Klarowny, od bezbarwnego do żółtawego roztwór, bez widocznych cząstek.
pH roztworu 3,30-3,65, osmolarność 10-30 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest stosowany jako wspomaganie podczas znieczulenia ogólnego w celu umożliwienia intubacji dotchawiczej, podczas zabiegów chirurgicznych lub prowadzenia kontrolowanej wentylacji w celu zwiótczenia mięśni szkieletowych, u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii w celu ułatwienia mechanicznej wentylacji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Wstrzyknięcia dożylnie

Atrakuriowy bezyłan podaje się we wstrzyknięciach dożylnych. Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 0,3 mg/kg mc. do 0,6 mg/kg mc. (zależnie od wymaganego czasu trwania pełnego bloku niedepolaryzacyjnego) i zapewnia odpowiednie zwiótczenie przez 15 do 35 minut.

Intubację dotchawiczą można zazwyczaj wykonać przed upływem 90 sekund od dożylnego podania dawki 0,5 mg/kg mc. do 0,6 mg/kg mc.

Czas trwania pełnego bloku niedepolaryzacyjnego można przedłużyć podając w miarę potrzeby dodatkowe dawki 0,1 mg/kg mc. do 0,2 mg/kg mc. Podawanie kolejnych dodatkowych dawek nie nasila blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Cesarskie cięcie:

Atrakuriowy bezyłan nadaje się do utrzymania zwiótczenia mięśni podczas cesarskiego cięcia, ponieważ w zalecanych dawkach (0,3-0,6 mg / kg mc.) nie przenika przez łożysko w klinicznie istotnej ilości.

Samoistny powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego następuje po około 35 minutach, gdy funkcja nerwowo-mięśniowa powróci do 95% wartości początkowej (mierzonej przez przywrócenie odpowiedzi tężcowej). Blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, wywołaną przez atrakuriowy bezylan, można szybko odwrócić bez obawy wystąpienia objawów rekuraryzacji, stosując standardowe dawki produktów z grupy inhibitorów cholinoesterazy, takich jak neostygmina i edrofonium, poprzedzone podaniem atropiny lub podane jednocześnie z atropiną.

Infuzja ciągła

Po podaniu pierwszej dawki 0,3 mg/kg mc. do 0,6 mg/kg mc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym atrakuriowego bezylanu można stosować w postaci infuzji ciągłej w dawce 0,3 mg/kg mc./godzinę do 0,6 mg/kg mc./godzinę w celu utrzymania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego podczas długotrwałych zabiegów chirurgicznych.

Atrakuriowy bezylan można podawać w zalecanych dawkach w postaci infuzji ciągłej podczas operacji kardiochirurgicznych z użyciem aparatu do krążenia pozaustrojowego.

Obniżenie ciepłoty ciała do temperatury 25 do 26°C zmniejsza szybkość unieczynniania atrakurium, dlatego w tym przypadku można utrzymywać pełną blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego stosując w postaci infuzji mniej więcej połowę dawki zalecanej w normotermii.

Dzieci i młodzież

Dawki stosowane u dzieci powyżej 1. miesiąca życia są w przeliczeniu na masę ciała takie same, jak u dorosłych.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności atrakuriowego bezylanu u noworodków (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentom w podeszłym wieku podaje się standardowe dawki. Zaleca się jednak powolne podawanie dawki początkowej, o wielkości bliskiej dolnej granicy zakresu dawek zalecanych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby

Atrakuriowy bezylan można podawać w standardowych dawkach pacjentom w każdym stadium zaawansowania niewydolności nerek lub wątroby, w tym również w stadiach krańcowych.

Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi

Osobom z klinicznie istotnymi objawami chorób sercowo-naczyniowych dawkę początkową należy wstrzykiwać powoli przez co najmniej 60 sekund.

Pacjenci w oddziałach intensywnej terapii

Podawanie atrakuriowego bezylanu można rozpocząć początkową dawką 0,3 mg/kg mc. do 0,6 mg/kg mc. podaną w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, po czym w celu utrzymania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego atrakuriowego bezylan można stosować w postaci ciągłej infuzji w dawce 11 mikrogramów /kg mc./minutę do 13 mikrogramów /kg mc./minutę (0,65 mg/kg mc./godzinę do 0,78 mg/kg mc./godzinę). Jednakże podczas stosowania produktu w oddziałach intensywnej terapii występują duże indywidualne różnice wielkości skutecznych dawek. W miarę upływu czasu wielkość skutecznej dawki może ulegać zmianie. U niektórych pacjentów różnice wielkości skutecznych dawek wahają się od bardzo małych, jak np. 4,5 mikrogramów /kg mc./minutę (0,27 mg/kg mc./godzinę) do bardzo dużych, jak np. 29,5 mikrogramów /kg mc./minutę (1,77 mg/kg masy ciała/godzinę).

Długość czasu podawania produktu nie ma wpływu na szybkość samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u pacjentów w oddziałach intensywnej terapii. Po około 60 minutach (zakres 32 do 108 minut) uzyskuje się spontaniczny powrót odpowiedzi skurczowej mięśni mierzonej metodą ciągu czterech impulsów do wartości $> 0,75$ (stosunek amplitudy czwartego skurczu do amplitudy pierwszego).

Monitorowanie pacjentów

W celu indywidualnego ustalenia wymaganej dawki produktu zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego podczas podawania, tak jak się to czyni w przypadku wszystkich innych leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Sposób podawania

Wstrzyknięcia dożylnie lub infuzja.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na atrakurium, cisatrankurium lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak wszystkie inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, atrakuriowy bezytan poraża mięśnie oddechowe oraz inne mięśnie szkieletowe, nie wpływając na świadomość. Ten produkt leczniczy należy stosować wraz z odpowiednimi lekami znieczulającymi ogólnie. Produkt może być podawany przez doświadczonego anestezjologa lub pod jego ścisłą kontrolą, w warunkach umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej i prowadzenie sztucznej wentylacji.

Podczas podawania atrakuriowego bezytanu u części pacjentów może dojść do uwalniania histaminy. Dlatego atrakuriowy bezytan należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których na podstawie wywiadu stwierdza się możliwość wystąpienia nadwrażliwości na histaminę. W szczególności u pacjentów z alergią i astmą oskrzelową w wywiadzie może wystąpić skurcz oskrzeli.

Należy również zachować ostrożność podczas podawania atrakuriowego bezytanu pacjentom, którzy wykazywali nadwrażliwość na inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ze względu na dużą częstotliwość występowania nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.3).

Atrakuriowy bezytan podany w zalecanych dawkach nie wykazuje istotnego wpływu na przewodnictwo w nerwie błędnym i zwojach nerwowych. W konsekwencji ten produkt podawany w zalecanym zakresie dawek nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na czynność serca i nie przeciwdziała bradykardii wywoływanej lekami znieczulającymi lub pobudzeniem nerwu błędnego podczas operacji.

Pacjenci z miastenią, innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego lub poważnymi zaburzeniami elektrolitowymi wykazują zwiększoną wrażliwość na działanie atrakuriowego bezytanu, podobnie jak na pozostałe leki zwiotczające, wywołujące blok niedepolaryzacyjny.

Atrakuriowy bezytan należy wstrzykiwać przez co najmniej 60 sekund pacjentom, u których istnieje zwiększone ryzyko nagłego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, np. pacjentom z hipowolemią.

Atrakuriowy bezytan podlega unieczynnieniu w wysokim pH i dlatego nie należy go w tej samej strzykawce łączyć z tiopentalem lub innymi lekami o odczynie zasadowym.

W przypadku wyboru żyły o małej średnicy jako miejsca podania, po wstrzyknięciu atrakuriowego bezytanu, żyłę tę należy przepłukać izotonicznym roztworem chlorku sodu. Gdy przez założoną na stałe igłę lub kaniulę podaje się atrakuriowy bezytan i inne leki znieczulające, po wstrzyknięciu każdego leku należy każdorazowo dokonać przepłukania odpowiednią objętością izotonicznego roztworu chlorku sodu.

Ponieważ atrakuriowy bezylan jest związkiem hipotonicznym, nie wolno podawać go do kaniuli przeznaczonej do przetaczania krwi.

Badania dotyczące występowania hipertermii złośliwej u predysponowanych zwierząt (świnie) oraz badania kliniczne dotyczące występowania jej objawów u predysponowanych pacjentów wykazują, że atrakuriowy bezylan nie powoduje tego zespołu.

Pacjenci z oparzeniami mogą wykazywać oporność na działanie atrakurium oraz innych leków zwiotczających wywołujących blok niedepolaryzacyjny. U takich pacjentów może być konieczne podanie zwiększonych dawek produktu leczniczego, zależnie od upływu czasu od chwili oparzenia oraz jego rozległości.

Pacjenci na oddziałach intensywnej terapii

Podanie zwierzętom laboratoryjnym dużych dawek laudanozyny, jednego z metabolitów atrakurium, związane było z wystąpieniem przemijającego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz, u niektórych gatunków, z pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Mimo, że u pacjentów otrzymujących atrakurium znajdujących się w oddziałach intensywnej terapii obserwowano napady drgawek, nie ustalono związku przyczynowego między występowaniem tych drgawek a laudanozyną (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne zastosowanie wziewnych leków znieczulających, np. halotanu, izofluranu lub enfluranu, może nasilić blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołaną przez atrakuriowy bezylan. Tak jak i pozostałe leki zwiotczające wywołujące blok niedepolaryzacyjny, również atrakuriowy bezylan może nasilać i (lub) wydłużać czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w wyniku interakcji z następującymi lekami:

- *antybiotykami*, w tym aminoglikozydami, polimyksynami, spektynomycyną, tetracyklinami, linkomycyną i klindamycyną;
- *przeciwartymicznymi*: propranololem, antagonistami kanału wapniowego, lidokainą, prokainamidem i chinidyną;
- *moczopędnymi*: furosemidem i prawdopodobnie mannitolem, tiazydowymi lekami moczopędnymi i acetazolamidem;
- *siarczanem magnezu*;
- *ketaminą*;
- *solami litu*;
- *blokującymi zwoje nerwowe*: trimetafanem, heksametonium.

Niektóre leki mogą niekiedy zaostrzyć lub ujawnić utajoną miastenię lub nawet wywołać zespół miasteniczny, czego następstwem może być zwiększona wrażliwość na działanie tego produktu leczniczego. Do tych leków należą różne antybiotyki, leki beta-adrenolityczne (propranolol, oksprenolol), leki przeciwartymiczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwreumatyczne (chlorochina, penicylamina), trimetafan, chloropromazyna, steroidy, fenytoina i sole litu.

U pacjentów, którym długotrwale podaje się leki przeciwdrgawkowe (fenytoinę, karbamazepinę), moment wystąpienia blokady niedepolaryzacyjnej przewodnictwa nerwowo-mięśniowego może zostać opóźniony, a okres jej trwania skrócony.

Podawanie atrakuriowego bezylanu w skojarzeniu z innymi lekami niedepolaryzującymi powodującymi wystąpienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego może spowodować blokadę tego przewodnictwa w nadmiernym stopniu do oczekiwanego po podaniu równoważnej dawki samego atrakuriowego bezylanu. Działanie synergiczne może być różne, zależnie od stosowania różnych skojarzeń leków.

Leków zwiotczających wywołujących blok depolaryzacyjny, takich jak suksametonium, nie należy

stosować do przedłużania zwiótczenia wywołanego przez leki powodujące blok niedepolaryzacyjny, takie jak atrakuriowy bezylan, ponieważ może to doprowadzić do powstania nadmiernie przedłużającej się i złożonej blokady, której zniesienie inhibitorami cholinoesterazy może być trudne.

Leczenie z zastosowaniem inhibitorów acetylocholinoesterazy, powszechnie wykorzystywanych w terapii choroby Alzheimera (np. donepezyl) może skrócić czas trwania oraz zmniejszyć nasilenie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez atrakuriowy bezylan.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność.

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały, że atrakuriowy bezylan nie wywiera istotnego wpływu na rozwój płodu.

Ten produkt leczniczy, tak jak wszystkie leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, należy podawać kobietom ciężarnym jedynie wtedy, gdy oczekiwana korzyść dla matki przewyższa potencjalną możliwość wystąpienia zagrożenia dla płodu.

Ten produkt leczniczy można stosować w celu utrzymania zwiótczenia mięśni podczas cesarskiego cięcia, gdyż podany w zalecanych dawkach nie przenika przez łożysko w ilości istotnej klinicznie.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy atrakuriowy bezylan przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy stosowania atrakuriowego bezylanu.

Atrakuriowy bezylan jest zawsze stosowany jednocześnie ze lekami wywołującymi znieczulenie ogólne, dlatego obowiązują zwykłe środki ostrożności związane z wpływem znieczulenia ogólnego na sprawność psychofizyczną pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie stosowania są niedociśnienie tętnicze (łagodne, przemijające) oraz zaczerwienienie skóry, które są powiązane z uwalnianiem histaminy. Bardzo rzadko, ciężkie reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne obserwowano u pacjentów, u których zastosowano atrakuriowy bezylan w skojarzeniu z innymi środkami znieczulającymi.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej. Uszeregowano je według częstości występowania i układów narządowych. Częstość występowania działań niepożądanych pogrupowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo częste, częste i niezbyt częste występowanie działań niepożądanych określono na podstawie danych z badań klinicznych. Rzadkie i bardzo rzadkie występowanie działań niepożądanych określono na podstawie danych ze zgłoszeń spontanicznych.	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (łagodne, przemijające*), zaczerwienienie skóry*
Często	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Skurcz oskrzeli*
<i>Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu</i>	
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktoidalna w tym wstrząs, niewydolność krążenia i zatrzymanie akcji serca
Bardzo rzadko opisywano ciężkie reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne u pacjentów otrzymujących atrakurium jednocześnie z jednym lub więcej lekami znieczulającymi.	
Zaburzenia układu nerwowego	
Częstość nieznana	Drgawki
Zgłaszano występowanie napadów drgawek u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii, otrzymujących atrakuriowy bezytan jednocześnie z innymi lekami. U pacjentów tych z reguły występowały dodatkowe przyczyny predysponujące do napadów drgawkowych (np. uraz głowy, obrzęk mózgu, wirusowe zapalenie mózgu, encefalopatia z niedotlenienia lub mocznica). Nie udowodniono związku przyczynowego pomiędzy występowaniem napadów drgawek a zastosowaniem laudanozyny (metabolitu atrakuriowego bezytanu). W badaniach klinicznych nie wykazano korelacji między stężeniem laudanozyny w osoczu a występowaniem napadów drgawek.	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Miopatia, osłabienie siły mięśniowej
Opisywano wystąpienie osłabienia siły mięśniowej i miopatii po długotrwałym podawaniu leków zwiotczających mięśnie szkieletowe u ciężko chorych pacjentów na oddziałach intensywnej terapii. Pacjenci w większości otrzymywali jednocześnie kortykosteroidy. Te zdarzenia niepożądane występowały niezbyt często w powiązaniu z atrakurium, a związek przyczynowy nie został ustalony.	

*Działanie niepożądane powiązane z uwalnianiem histaminy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nadmiernie przedłużone porażenie mięśni i jego następstwa są głównymi objawami przedawkowania.

Postępowanie

Do chwili powrotu samoistnej wydolnej czynności oddechowej niezbędne jest utrzymanie drożności dróg oddechowych oraz zastosowanie wentylacji z dodatnim ciśnieniem wdechowym.

Należy zastosować środki wywołujące pełne uśpienie, ponieważ świadomość pacjenta nie jest wyłączona. Podanie inhibitorów acetylocholinoesterazy wraz z atropiną lub glikopironium w chwili, gdy wystąpią oznaki samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, może ten powrót przyspieszyć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie, inne czwartorzędowe związki amoniowe.
Kod ATC: M 03AC04

Mechanizm działania

Atrakuriowy bezylan jest związkiem wysoce swoistym, blokującym konkurencyjnie przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub wywołującym blok niedepolaryzacyjny.

Działanie farmakodynamiczne

Atrakuriowy bezylan nie wywołuje bezpośredniego działania na ciśnienie wewnątrzgłaskowe i może być stosowany podczas okulistycznych zabiegów chirurgicznych.

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane z literatury wskazują na zmienność w czasie wystąpienia i czasu trwania działania atrakuriowego bezylanu u noworodków w porównaniu z dziećmi (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłonięcie z osocza atrakuriowego bezylanu było badane po podaniu w pojedynczym wstrzyknięciu, jak również jako infuzja. Atrakurium zaczyna działać po około 2-3 minutach, czas trwania działania to 45 minut.

Dystrybucja

Okres półtrwania atrakuriowego bezylanu wynosi 19,9 ($\pm 0,6$) minut, a objętość dystrybucji 0,16 l/kg. Atrakuriowy bezylan wiąże się z białkami osocza w 82%.

Badania wstępne wykazały, że atrakuriowy bezylan nie przenika przez łożysko w istotnym stopniu.

Metabolizm

Atrakuriowy bezylan podlega unieczynnieniu w reakcji typu Hofmanna - nieenzymatycznym procesie rozkładu zachodzącym w warunkach fizjologicznych wartości pH i w temperaturze ciała – z wytworzeniem nieaktywnych produktów rozpadu oraz poprzez hydrolizę wiązań estrowych przez nieswoiste esterazy.

W badaniach osocza krwi pacjentów z niedoborem pseudocholinoesterazy, unieczynnienie atrakuriowego bezylanu pozostawało niezmiennie.

Zmiany pH krwi i temperatury ciała w granicach fizjologicznych nie powodują znaczących zmian w czasie działania atrakurium.

Eliminacja

Zakończenie bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez atrakuriowy bezytan nie zależy od metabolizmu wątroby lub nerek, ani od wydalania. Dlatego jest mało prawdopodobne, że zaburzenia nerek, wątroby lub krążenia mają wpływ na czas działania.

Okres półtrwania atrakurium w fazie eliminacji wynosi około 20 minut, a objętość dystrybucji 0,16 l/kg.

Hemofiltracja i hemodiafiltracja mają minimalny wpływ na stężenie atrakuriowego bezytanu i jego metabolitów, w tym laudanozyny w osoczu. Wpływ hemodializy i hemoperfuzji na stężenie atrakurium i jego metabolitów w osoczu jest nieznan.

Stężenie metabolitów jest większe u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii, u których występują zaburzenia w czynności wątroby i (lub) nerek (patrz punkt 4.4). Te metabolity nie przyczyniają się do blokady nerwowo-mięśniowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Atrakuriowy bezytan nie wykazywał mutagenności u bakterii i w komórkach szpiku szczurów. W badaniach *in vitro* wykazano niewielką aktywność mutagenną w komórkach ssaków tylko w stężeniach cytotoksycznych.

Ze względu na naturę narażenia człowieka na atrakuriowy bezytan, u pacjentów poddawanych zwiędzeniu mięśni podczas zabiegów chirurgicznych, zagrożenie mutagennością należy uznać za nieistotne.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczym działaniem produktu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas benzenosulfonowy (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Atrakuriowy bezytan podlega unieczynnieniu w wysokim pH i dlatego nie należy go w tej samej strzykawce łączyć z roztworami o odczynie zasadowym (np. z roztworem tiopentalu).

Ten produkt leczniczy jest roztworem hipotonicznym, dlatego nie wolno podawać go do kaniuli przeznaczonej do przetaczania krwi.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności przed pierwszym otwarciem

2 lata

Do użytku jednorazowego. Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast.

Okres ważności po rozcieńczeniu

Przeprowadzono chemiczne i fizyczne badania stabilności w chlorku sodu jako płynie do infuzji trwające 24 godziny w temperaturze 25°C oraz w innych powszechnie używanych płynach do infuzji przez 4 lub 8 godzin w temperaturze 25°C (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie jest zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3 i 6.6.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5,0 ml ampułka z bezbarwnego szkła typu I, z linią łamania lub punktem (OPC) zawierająca 2.5 ml lub 5,0 ml roztworu w tekturowym pudełku.

Opakowania: 1 lub 5 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem roztwór należy obejrzeć. Należy używać wyłącznie klarownych roztworów, wolnych od cząstek.

Atrakuriowy bezylan jest kompatybilny z następującymi płynami do infuzji:

<i>Płyn do infuzji</i>	<i>Trwałość</i>
Roztwór chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml)	24 godziny
Roztwór glukozy do infuzji (50 mg/ml)	8 godzin
Roztwór Ringera do wstrzykiwań dożylnych	8 godzin
Roztwór chlorku sodu (1,8 mg/ml) i roztwór glukozy (40 mg/ml) do infuzji	8 godzin
Roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu	4 godziny

Po rozcieńczeniu jednym z wymienionych płynów w taki sposób, aby stężenie atrakuriowego bezylanu wynosiło 0,5 mg/ml lub więcej, otrzymane roztwory są trwałe w świetle dziennym odpowiednio jak podano wyżej, jeśli przechowuje się je w temperaturze poniżej 25°C.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS

Krustpils iela 53

1057 Rīga

Łotwa

Tel.: +371 67083320

E mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 24531

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.01.2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.03.2018