

Atracurium Kalceks

R EF

Kalceks

Injektions-/infusionsvätska, lösning 10 mg/ml
(klar färglös eller gulaktig, fri från synliga partiklar)

Perifert muskelrelaxans

Aktiv substans:

Atrakurium

ATC-kod:

M03AC04

Läkemedel från Kalceks omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-06.

Indikationer

Detta läkemedel används som hjälpmedel vid anestesi för att underlätta trakeal intubering, muskelrelaxering under kirurgiska ingrepp eller kontrollerad ventilation, samt för att underlätta konstgjord ventilation av patienter på intensivvårdsavdelning.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot atrakurium, cisatakurium eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Vuxna

Dosering genom intravenös injektion

Atrakuriumbesylat administreras genom intravenös injektion.

Vanlig dos hos vuxna varierar mellan 0,3 och 0,6 mg/kg kroppsvikt (beroende på hur långvarig totalblockad som krävs) och ger adekvat relaxation i 15 till 35 minuter.

Endotrakeal intubering kan vanligen genomföras inom 90 sekunder efter intravenös injektion med 0,5 till 0,6 mg/kg.

Full blockad kan förlängas med tilläggsdoser på 0,1 till 0,2 mg/kg vid behov. Ytterligare doser ger inte ökad ackumulering av neuromuskulär blockad.

Kejsarsnitt

Atrakuriumbesylat är, vid användning av rekommenderad dos (0,3-0,6 mg/kg), lämpligt för bibehållandet av muskelrelaxering vid kejsarsnitt eftersom det inte passerar placenta i någon kliniskt signifikant omfattning.

Spontan återhämtning av normal muskeltonus sker efter cirka 35 minuter, då neuromuskulär funktion har återställts till 95 % av baslinjen (mätt genom återställning av refraktärperioden).

Den neuromuskulära blockaden orsakad av atrakuriumbesylat kan snabbt hävas genom standarddoser av kolinesterashämmare, såsom neostigmin och edrofonium, tillsammans med eller följt av atropin, utan risk för ytterligare blockad.

Dosering genom intravenös infusion

Efter en initial bolusdos om 0,3 – 0,6 mg/kg, kan kontinuerlig infusion med atrakuriumbesylat i en hastighet på 0,3 – 0,6 mg/kg/timme ges, för att upprätthålla neuromuskulär blockad under långvariga kirurgiska ingrepp.

Atrakuriumbesylat kan administreras genom intravenös infusion under kardiopulmonell bypass-kirurgi vid de rekommenderade infusionshastigheterna.

Inducerad hypotermi med kroppstemperaturer på 25 till 26 °C minskar inaktiverings-hastigheten för atrakuriumbesylat. Därför kan total neuromuskulär blockad upprätthållas med uppskattningsvis halva den ursprungliga infusionshastigheten.

Pediatrik population

Den kroppsvikts-baserade dosen är densamma hos barn, i åldern 1 månad och äldre, som hos vuxna. Eftersom tillräckliga data saknas rekommenderas inte användning av atrakuriumbesylat till nyfödda (se avsnitt Farmakodynamik).

Äldre

Standarddosen kan användas till äldre patienter. Initialdosen rekommenderas dock ligga i den nedre delen av doseringsintervallet och den bör ges långsamt.

Nedsatt njur- och/ eller leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Standarddoser används, även i sjukdomens slutskede.

Hjärt- kärlsjukdom

Initial dosering ges sakta till patienter med kliniskt signifikant hjärt-kärlsjukdom, under en period av 60 sekunder.

Intensivvårdsavdelning (IVA)

Efter en eventuell initial bolusdos av atrakuriumbesylat på 0,3 – 0,6 mg/kg, upprätthålls adekvat neuromuskulär blockad genom kontinuerlig infusion av 11 – 13 mikrogram/kg/min (0,65-0,78 mg/kg/timme). Dosbehovet varierar dock avsevärt mellan olika patienter. Dosbehovet kan även variera över tid. Vissa patienter kan behöva infusionshastigheter så låga som 4,5 mikrogram/kg/min (0,27 mg/kg/timme) eller så höga som 29,5 mikrogram/kg/min (1,77 mg/kg/timme).

Spontan återhämtning till normal muskeltonus för IVA-patienter är oberoende av infusionens duration. Spontan återhämtning kan uppskattas av en "train-of-four" kvot $>0,75$ (kvoten av fjärde till första kontraktionens topp i en serie om fyra) som i genomsnitt är ca 60 minuter med ett intervall om 32 till 108 minuter.

Övervakning

Liksom vid användning av alla muskelavslappande medel, ska den neuromuskulära funktionen övervakas regelbundet så att dosbehovet atrakuriumbesylat kan individanpassas.

Administreringssätt

Intravenös injektion eller infusion.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

I likhet med andra muskelavslappande medel, förlamar atrakuriumbesylat andningsmuskulaturen liksom övrig skelettmuskulatur, men har ingen effekt på medvetandet. Detta läkemedel ska endast ges på enhet med tillgång till adekvat utrustning för endotrakeal intubering och konstgjord ventilering, vid adekvat narkos av eller under överinseende av en erfaren anestesiläkare.

Frisättning av histamin kan ske hos känsliga patienter vid administrering av atrakuriumbesylat. Försiktighet ska iakttas vid administrering av atrakuriumbesylat till patienter med tidigare förmodad ökad känslighet för histaminer. Bromkospasm kan uppkomma, speciellt hos patienter med historia av allergi eller astma.

Försiktighet ska också iakttas när atrakurium ges till patienter som tidigare visat på överkänslighet mot andra muskelavslappande medel eftersom hög grad av korskänslighet (mer än 50 %) mellan muskelavslappande har rapporterats (se avsnitt Kontraindikationer).

Atrakuriumbesylat har ingen signifikant vagus- eller ganglieblockerande egenskap vid rekommenderat dosintervall. Detta läkemedel har därför, inom dosintervallet, ingen klinisk signifikant effekt på hjärtfrekvens, och motverkar inte bradykardin som framkallas från andra narkosmedel eller genom vagusnervstimulering under kirurgi.

Liksom vid administrering av andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel, kan förhöjd känslighet för atrakuriumbesylat förväntas hos patienter med myasthenia gravis

och andra former av neuromuskulära sjukdomar, samt vid allvarlig obalans av elektrolyter.

Atrakuriumbesylat ska ges långsamt över en period på 60 sekunder till patienter med ökad känslighet för arteriellt blodtrycksfall, t.ex. hypovolemiska patienter.

Atrakuriumbesylat inaktiveras vid höga pH-värden och ska därför inte blandas i samma spruta som lösningar innehållandes tiopental eller andra alkaliska lösningar.

Om en mindre ven väljs som injektionsställe för atrakuriumbesylat ska venen spolats igenom med fysiologisk koksaltlösning efter injektionen. Om andra läkemedel administreras genom samma nål eller kanyl som atrakuriumbesylat, är det viktigt att spola igenom med en adekvat volym fysiologisk koksaltlösning efter att varje läkemedel har givits.

Detta läkemedel är en hypoton lösning och får inte ges via samma venport som en blodtransfusion.

Studier av malign hypertermi hos speciellt känsliga djur (svin) och kliniska studier hos patienter med ökad risk för malign hypertermi tyder på att atrakuriumbesylat inte utlöser detta syndrom.

Brännskadade patienter kan utveckla resistens mot atrakuriumbesylat, liksom mot andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel. Beroende av när brännskadan inträffat och dess omfattning kan högre doser krävas.

Patienter på intensivvårdsavdelningar

Administrering av laudanosin, en metabolit av atrakuriumbesylat, till försöksdjur har associerats med ihållande hypotension och i vissa arter även cerebrala excitatoriska effekter.

Trots att kramper har observerats hos IVA-patienter som administrerats atrakuriumbesylat, har man inte kunnat fastställa ett samband med laudanosin (se avsnitt Biverkningar).

Interaktioner

Samtidig användning av inhalationsanestetika såsom halotan, isofluran eller enfluran kan förstärka atrakuriumbesylatets neuromuskulära blockad.

Liksom vid administrering av alla icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel kan icke-depolariserande neuromuskulär blockad förstärkas och/eller förlängas till följd av interaktion med:

- *antibiotika*, bl.a. aminoglykosider, polymyxiner, spektinomycin, tetracykliner, linkomycin och klindamycin;
- *antiarytmiska medel*: propranolol, kalciumblockerare, lidokain, prokainamid och kinidin;
- *diuretika*: furosemid och möjligen mannitol, tiazid-diuretika och acetazolamid;
- *magnesiumsulfat*;
- *ketamin*;
- *litiumsalter*;
- *ganglieblockerande medel*: trimetofan, hexametonium.

I sällsynta fall kan vissa läkemedel förvärra eller utlösa en tidigare latent myasthenia gravis eller till och med framkalla ett myastenisyndrom. I sådana fall ökar känsligheten för detta läkemedel. Till sådana läkemedel hör olika antibiotika, beta-blockerare (propranolol, oxprenolol), anti-arytmika

(prokainamid, kinidin), anti-reumatiska medel (klorokin, penicillamin), trimetafan, klorpromazin, steroider, fenytoin och litium.

Hos patienter som långtidsbehandlas med antiepileptika (fenytoin, karbamazepin) kan tiden till av neuromuskulär blockad fördröjas och blockadens duration förkortas.

Vid samtidig administrering av andra icke-depolariserande neuromuskulärt blockerande medel med atrakuriumbesylat kan det orsaka en större neuromuskulära blockad än förväntat för en ekvipotent totaldos atrakuriumbesylat. Eventuella synergieffekter kan variera mellan olika kombinationer av läkemedel.

Depolariserande muskelrelaxerande medel, t.ex. suxametonklorid, får inte ges för att förlänga den neuromuskulärt blockerande effekten hos icke-depolariserande medel såsom atrakuriumbesylat, eftersom detta kan leda till en förlängd och komplex blockad som kan vara svår att häva med kolinesterashämmare.

Antikolinesteraser som t ex används vid Alzheimers sjukdom (t ex donepezil), kan förkorta eller minska storleken på atrakuriumbesylats neuromuskulärt blockerande effekt.

Graviditet

Kategori B:2.

Djurstudier tyder på att atrakuriumbesylat inte ger några signifikanta effekter på fostrets utveckling.

Liksom för övriga neuromuskulärt blockerande medel ska detta läkemedel endast användas hos gravida kvinnor då de förväntade

fördelarna hos mamman anses överväga eventuella risker för fostret.

Detta läkemedel är lämpligt att använda för att upprätthålla muskelrelaxering vid kejsarsnitt, eftersom det inte passerar placenta i någon kliniskt signifikant omfattning vid användning av rekommenderad dosering.

Amning

Grupp IVa.

Det är inte känt om atrakuriumbesylat passerar över i bröstmjolk.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts.

Trafik

Denna varning är inte relevant för användning av atrakurium. Atrakuriumbesylat ges alltid i samband med anestesi och därför gäller generella försiktighetsåtgärder avseende körförmåga tiden efter anestesi.

Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna är hypotension (lindrig, övergående) och hudrodnad. Dessa biverkningar kan kopplas samman med histaminfrisättning. Allvariga anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner har väldigt sällsynt rapporterats hos patienter som givits atrakuriumbesylat i kombination med ett eller flera narkosmedel.

Biverkningar som observerats presenteras i tabellen nedan. De är klassificerade enligt organsystemklass (MedDRA) och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga

($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar baseras på data från kliniska prövningar. Sällsynta och väldigt sällsynta biverkningar baseras främst genom spontana rapporter.

Blodkärl

Vanliga	Hypotension (lindrig, övergående)*, hudrodnad*
---------	--

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga	Bronkospasm*
----------------	--------------

Data efter marknadsintroduktion

Immunsystemet

Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion inklusive chock, cirkulationssvikt och hjärtstillestånd
------------------	--

Allvariga anafylaktiska eller anafylaktoida reaktioner har mycket sällsynt rapporterats hos patienter som fått atrakuriumbesylat i kombination med ett eller flera narkosmedel.

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens	Kramper
---------------------	---------

Kramper har rapporterats hos IVA-patienter som fått atrakuriumbesylat tillsammans med andra läkemedel. Dessa patienter har i allmänhet haft ett eller flera medicinska tillstånd som har gjort dem krampbenägna (t.ex. hjärnskada, cerebralt ödem, virusencefalit, hypoxi-encefalopati, uremi). Ett samband med laudanosin (en metabolit av atrakuriumbesylat) har inte

fastställts. I kliniska prövningar har man inte kunnat visa på något samband mellan plasmahalten laudanosin och förekomsten av kramper.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta

Urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens

Myopati, muskelsvaghet

Muskelsvaghet och myopati har setts efter långvarig administrering av muskelrelaxerande medel till svårt sjuka IVA-patienter. Majoriteten av patienterna fick kortikosteroider samtidigt. Något orsakssamband med användning av atrakuriumbesylat har inte kunnat fastställas.

* Biverkningar orsakade av histaminfrisättning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Huvudsymtomen på överdosering är förlängd muskelförlamning och konsekvenserna av detta.

Behandling

Det är viktigt att hålla patientens luftvägar fria samt ge övertrycksventilering tills spontan andning är fullgod. Fullständig sedering är nödvändig eftersom medvetandet inte påverkas. När tecken på spontan återhämtning observeras kan denna påskyndas genom tillförel av kolinesterashämmare tillsammans med atropin eller glykopyrrolat.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Atrakuriumbesylat är en mycket selektiv, kompetitiv eller icke-depolariserande hämmare av neuromuskulär transmission (neuromuskulärt blockerande medel).

Farmakodynamisk effekt

Atrakuriumbesylat har ingen direkt effekt på intraokulärt tryck och lämpar sig för användning vid oftalmiska kirurgiska ingrepp.

Pediatrik population

Begränsade litteratordata tyder på stor variabilit föreligger avseende atrakuriumbesylats tid till effekt samt effektduration hos nyfödda jämfört med äldre barn (se avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Minskningen av atrakuriumbesylats plasmanivåer undersöktes efter en bolusdos samt kontinuerlig i.v.-infusion. Tiden till effekt var cirka 2-3 minuter för atrakurium, och effektdurationen är 45 minuter.

Distribution

Halveringstiden i plasma ($T_{1/2}$) för atrakuriumbesylat är 19,9 (\pm 0,6) minuter och total distributionsvolym (V_d) är uppskattningsvis 0,16 l/kg. Plasmaproteinbindningsgraden för atrakuriumbesylat är 82 %. Preliminära studier tyder på att atrakuriumbesylat inte passerar placenta i signifikant omfattning.

Metabolism

Atrakuriumbesylat inaktiveras dels via Hofmann-elimination, som är en spontan en icke-enzymatisk process som sker vid fysiologiskt pH och temperatur, och dels via enzymatisk esterhydrolys katalyserad av ospecifika esteraser.

Vid test på plasma från patienter med låg halt pseudokolinesteras har det visats att inaktiveringen av atrakuriumbesylat inte påverkas.

Effektdurationen hos atrakurium påverkas inte signifikant av förändringar i patientens blod-pH eller kroppstemperatur som är inom de fysiologiska gränserna.

Eliminering

Eftersom avslutandet av den neuromuskulärt blockerande effekten hos atrakuriumbesylat inte är beroende av metabolism eller utsöndring via lever eller njurar, påverkas effektdurationen sannolikt inte av nedsatt njur- eller leverfunktion eller av nedsatt cirkulation.

Halveringstiden i eliminationsfasen för atrakuriumbesylat är uppskattningsvis 20 minuter med en distributionsvolym på 0,16 l/kg.

Hemofiltrering och hemodifiltrering har en minimal effekt på atrakuriumbesylat och dess metaboliter, inklusive laudanosins, plasmanivå. Det är inte känt om hemodialys eller hemoperfusion påverkar plasmanivåerna av atrakuriumbesylat och dess metaboliter.

Hos IVA-patienter med begränsad njur- och/eller leverfunktion ses förhöjda koncentrationer av metaboliter, men dessa har ingen muskelrelaxerande effekt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Prekliniska uppgifter

Genotoxicitet

Atrakuriumbesylat var inte mutagent hos bakterier eller hos myeloida celler från råttor. *In vitro* observerades en svag mutagen aktivitet, i däggdjursceller endast vid cytotoxiska koncentrationer. Utifrån exponering av atrakuriumbesylat i människa, bör fara för mutagen aktivitet hos patienter som genomgår muskelrelaxation med atrakuriumbesylat under kirurgi anses försumbar.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

Innehåll

1 ml lösning innehåller 10 mg atrakuriumbesylat.

Varje ampull (2,5 ml) innehåller 25 mg atrakuriumbesylat.

Varje ampull (5 ml) innehåller 50 mg atrakuriumbesylat.

Hjälpämnen

Bensensulfonsyra (pH justering), vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Atrakuriumbesylat inaktiveras vid högt pH och får därför inte blandas i samma spruta som basiska vätskor (t ex tiopentallösning).

Detta läkemedel är en hypoton lösning och får därför inte administreras via samma venport som en blodtransfusion.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Enbart för engångsbruk. Produkten ska användas omedelbart efter öppnande.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för natriumklorid-infusionsvätska i 24 timmar vid 25 °C och i andra vanliga infusionsvätskor i 4 till 8 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart om inte spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiologisk kontamination. Om den inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Produktens utseende skall granskas före administrering. Enbart en klar lösning fri från främmande partiklar ska användas.

Atrakuriumbesylat är blandbart med följande infusionsvätskor:

<i>Infusionsvätska</i>	<i>Stabilitetstid</i>
Natriumklorid för intravenös infusion (9 mg/ml)	24 timmar
Glukos för intravenös infusion (50 mg/ml)	8 timmar
Ringerlösning för intravenös infusion	8 timmar
Natriumklorid (1,8 mg/ml) och glukos (40 mg/ml) för intravenös infusion	8 timmar
Ringerlaktat för intravenös infusion	4 timmar

Efter spädning bör koncentrationen atrakuriumbesylat ligga på 0,5 mg/ml eller mer, färdig lösning är stabil i dagsljus under angiven tid för temperaturer upp till 25 °C

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektions-/infusionsvätska, lösning 10 mg/ml (klar färglös eller gulaktig, fri från synliga partiklar)

5 x 5 milliliter ampull (endast för sjukhusbruk) (fri prissättning), EF