

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Curarium 50, 10 mg pour 1ml, ampoule de 5 ml, boîte de 50 ampoules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour une ampoule de 5 ml :

Atracurium besilate (anhydre)..... 50 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Curarisant non dépolarisant, adjuvant de l'anesthésie permettant l'induction et/ou l'entretien d'une myorelaxation, adaptée à la plupart des interventions chirurgicales y compris la chirurgie pédiatrique, obstétricale ou gériatrique.

L'atracurium peut être utilisé comme adjuvant de la sédation en unité de soins intensifs (USI) pour relâcher les muscles striés, faciliter l'intubation trachéale et la ventilation assistée

4.2. Posologie et mode d'administration

Cette solution d'atracurium est compatible avec les liquides de perfusion suivants (concentrations de 0,5 à 0,9 mg/ml et température inférieure à 30°C) :

Liquides	Durée de stabilité
Solution de chlorure de sodium IV (0,9 %)	24 h
Solution glucosée IV (5 %)	8 h
Liquide de Ringer	8 h
Solution glucosée (4 %) sodique (0,18 %) IV	8 h
Solution de lactate de sodium IV	4 h

- Ne pas mélanger dans la même seringue cette solution d'atracurium au thiopental ou à tout autre produit alcalin car l'atracurium est inactivé à pH alcalin.
- En cas d'injection dans une veine de petit calibre la veine doit être rincée avec du sérum physiologique après l'injection.

- En cas d'administration d'un autre anesthésique au travers de la même aiguille ou canule, un rinçage de cette aiguille ou canule par du sérum physiologique ou de l'eau pour soluté injectable est nécessaire.

Posologie :

❖ Utilisation en anesthésie :

Chez l'adulte et l'enfant de plus de trois mois.

✓ *Injection IV*

La dose de 0,6 mg/kg procure de bonnes conditions d'intubation, en général au bout de 2 minutes. 0,3 à 0,6 mg/kg (selon la durée de la curarisation souhaitée) induisent une curarisation profonde de 15 à 35 minutes. Comme avec tous les curares, la décurarisation spontanée complète requiert un délai supplémentaire : l'index de récupération (25 - 75 %) est de 10 - 15 minutes, le temps de récupération à 95 % mesuré à partir des premiers signes de décurarisation est d'environ 35 minutes. La réversion peut être accélérée par la néostigmine (associée à l'atropine). Le bloc peut être prolongé par des doses d'entretien de 0,1 à 0,2 mg/kg.

✓ *Perfusion continue*

Après un bolus initial de 0,3 à 0,6 mg/kg, l'atracurium maintient un bloc neuromusculaire adéquat, lors d'interventions chirurgicales prolongées, en perfusion continue de 0,3 à 0,6 mg/kg/h; après perfusion l'index de récupération (25 - 75 %) est de 10 à 15 minutes, il est semblable à celui observé après injection discontinue. Lors d'interventions chirurgicales nécessitant une circulation extracorporelle, l'hypothermie (à 25 - 26°C) peut diminuer la vitesse d'inactivation de l'atracurium. Le débit de perfusion doit alors être diminué de moitié. Dans tous les cas, le monitoring neuromusculaire est utile.

Chez l'enfant de moins de trois mois.

Les doses de 0,3 à 0,6 mg/kg en injection IV ou 0,3 à 0,6 mg/kg/h en perfusion entraînent une curarisation un peu plus longue que chez l'adulte.

Il convient donc d'adapter la posologie et de tenir compte de la plus grande variabilité individuelle de la réponse aux curares dans cette tranche d'âge.

L'utilisation en perfusion nécessite un monitoring neuromusculaire.

Au-dessous de un mois, il est prudent de réduire encore la posologie.

L'utilisation de CURARIUM n'est pas recommandée chez les nouveau-nés car les données disponibles sont insuffisantes (voir rubrique 5.1).

❖ **Utilisation en réanimation:**

Après un bolus initial de 0,3 à 0,6 mg/kg, l'atracurium maintient un bloc neuromusculaire adéquat en perfusion continue de 0,65 à 0,78 mg/kg/heure. Néanmoins, il existe une grande variabilité individuelle.

La posologie peut évoluer avec le temps. Des débits de perfusion aussi faibles que 0,27 mg/kg/heure ou aussi élevés que 1,77 mg/kg/heure sont nécessaires chez certains patients. Le temps de récupération après une perfusion d'atracurium en réanimation est indépendant de la durée d'administration. La récupération spontanée jusqu'à un T4/T1 > 0,75 (proportion de la hauteur de la quatrième stimulation par rapport à la première d'un train-de-quatre) se produit en moyenne en 60 minutes (fourchette de 32 à 108 minutes).

❖ **Utilisation chez le sujet âgé:**

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé. Il est néanmoins recommandé que la dose initiale corresponde à une dose minimale. Celle-ci doit être administrée en injection lente.

❖ **Utilisation chez l'insuffisant rénal ou hépatique**

Aucune modification de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique même sévère.

❖ **Utilisation chez le sujet atteint d'une pathologie cardio-vasculaire:**

Chez ce type de patients, la dose initiale d'atracurium doit être administrée en injection lente de plus de 60 secondes.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISÉ dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'atracurium ou à l'acide benzène sulfonique,
- Hypersensibilité au cisatracurium.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde :

L'atracurium ne doit être administré que par des anesthésistes ou des praticiens familiarisés avec l'utilisation et l'action des curares, ou sous leur contrôle. Du matériel d'intubation trachéale, d'assistance respiratoire et d'oxygénation artérielle adéquat doit être disponible.

Comme avec tous les curares, la surveillance des fonctions neuromusculaires lors de l'utilisation de l'atracurium est recommandée afin d'ajuster individuellement les besoins.

Les réactions anaphylactiques:

Des réactions anaphylactiques aux curares en général ont été décrites (parfois sévères, telles que: choc, arrêt cardiaque). Bien que ces phénomènes ne se produisent que très rarement avec l'atracurium, des précautions doivent toujours être prises pour pallier la survenue éventuelle de ces réactions. (voir également rubrique 4.8).

Il convient de prendre des précautions particulières dans les cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux curares, une réactivité allergique croisée pouvant se produire avec ces agents.

Précautions particulières d'emploi :

L'administration d'atracurium peut s'accompagner d'une libération d'histamine.

Lors de l'administration d'atracurium, une attention particulière sera portée aux patients ayant des antécédents évocateurs d'une sensibilité accrue aux effets de l'histamine. Des bronchospasmes peuvent notamment survenir chez des patients ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme.

Lors de l'administration d'atracurium, une attention particulière sera portée aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à d'autres curares, car des réactions croisées (supérieure à 50%) entre les curares ont été rapportées.(voir rubrique 4.3)

Aux doses recommandées, l'atracurium n'a pas de propriétés vagolytiques ou ganglioplégiques significatives. Par conséquent, l'atracurium n'a aucun effet clinique significatif sur la fréquence cardiaque, aux doses recommandées, et ne neutralise pas la bradycardie induite par de nombreux agents anesthésiques ou par la stimulation vagale au cours des interventions.

Comme avec les autres curares non dépolarisants : l'atracurium doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de myasthénie ou d'autres maladies neuromusculaires, d'anomalies électrolytiques (hypokaliémie - hypocalcémie...) en raison de la possibilité d'augmentation de la sensibilité aux curares chez ces patients.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiovasculaire peuvent être plus sensibles à une éventuelle hypotension induite par l'atracurium. Chez ces patients, l'injection sera lente en plus de 60 secondes, et la dose fractionnée.

La prudence est également recommandée chez les sujets atopiques et asthmatiques.

Chez les sujets sensibles à une diminution de pression artérielle (par exemple hypovolémiques), l'atracurium doit être administré lentement en 60 secondes.

L'atracurium est une solution hypotonique qui ne doit pas être perfusée dans la même tubulure qu'une transfusion sanguine.

Des études réalisées chez des animaux sensibles à l'hyperthermie maligne (porc) et des études cliniques réalisées chez des patients sensibles à l'hyperthermie maligne ont montré que l'atracurium ne déclenche pas ce syndrome.

Comme pour tous les curares non dépolarisants, une moindre efficacité peut apparaître chez les brûlés. En cas d'utilisation chez ce type de patients, une augmentation de posologie pourra être nécessaire en fonction de l'étendue et du temps écoulé depuis la survenue de la brûlure.

Patients en Unité de Soins Intensifs (USI)

L'administration de laudanosine, métabolite de l'atracurium et du cisatracurium, à fortes doses chez des animaux de laboratoire, a été accompagnée d'hypotension transitoire et chez quelques espèces, d'effets à types d'excitation cérébrale. Chez les espèces animales les plus sensibles, ces effets sont survenus pour des concentrations plasmatiques en laudanosine identiques à celles observées chez des patients en USI après perfusion prolongée d'atracurium. Il a été rapporté des cas de convulsions chez des patients en Unités de Soins Intensifs qui avaient reçu entre autres de l'atracurium. Ces patients présentaient en général un ou plusieurs facteurs prédisposant aux convulsions (par exemple : traumatisme crânien, encéphalopathie hypoxique, œdème cérébral, encéphalite virale, urémie). Une relation de cause à effet n'a pu être établie (voir rubrique 4.8).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Certaines substances peuvent modifier l'intensité et/ou la durée de l'effet des curares non dépolarisants.

Les médicaments susceptibles de potentialiser l'action des curares non dépolarisants sont:

- les anesthésiques volatils halogénés tels qu'isoflurane, desflurane, sévoflurane ou halothane,
- la kétamine,
- Les anesthésiques locaux,
- certains antibiotiques (aminosides, polymyxines, lincosanides, tétracyclines),
- les anti-arythmiques (dont le propranolol, les inhibiteurs calciques, la lidocaïne, la procaïnamide et la quinidine),
- les diurétiques (dont le furosémide, et probablement le mannitol, les diurétiques thiazidiques et l'acétazolamide),
- Le sulfate de magnésium (IV),
- les sels de lithium

- les ganglioplégiques,
- Le dantrolène,
- les médicaments aggravant ou révélant une myasthénie latente, voire déclenchant un syndrome myasthénique, comme des anti-arythmiques (quinidine), le lithium, des bêta-bloquants (propranolol, oxprénolol), les corticoïdes injectables, divers antibiotiques (télithromycine), des médicaments utilisés en rhumatologie (chloroquine, D-pénicillamine), la chlorpromazine, la phénytoïne.

Le démarrage du bloc neuromusculaire est susceptible d'être retardé et la durée du bloc raccourcie chez les patients recevant un traitement anticonvulsivant chronique.

L'administration en association de curares non dépolarisants avec l'atracurium peut induire un blocage neuromusculaire supérieur à celui qui serait attendu avec une dose totale équivalente d'atracurium. Tout effet synergique dépend de l'association médicamenteuse administrée.

L'administration d'anticholinestérasés, utilisés habituellement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer comme le donépézil, peut diminuer la durée et l'intensité du bloc neuromusculaire induit par l'atracurium.

En principe, un monitoring maintenu jusqu'à complète décurarisation permet de pallier toute interaction. Toutefois, une recurarisation non prévue pourrait survenir, dans le cas d'une couverture antibiotique post-opératoire avec un aminoside, par exemple.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Aminosides

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Colistine

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

+ Lincosanides

Potentialisation des curares lorsque l'antibiotique est administré par voie parentérale et/ou péritonéale avant, pendant ou après l'agent curarisant.

Surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie.

Associations à prendre en compte

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Avec les glucocorticoïdes par voie IV : risque de myopathie sévère, réversible après un délai éventuellement long (plusieurs mois).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

L'atracurium traverse le placenta mais aucun effet fœtotoxique ou néonatal n'est apparu à ce jour.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la toxicité de la reproduction.

Comme pour tous les curares, l'atracurium doit être évité pendant le premier trimestre de la grossesse et il ne doit pas être utilisé au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Le bésilate d'atracurium peut être utilisé pour maintenir le relâchement musculaire au cours d'une césarienne puisqu'aux doses recommandées, il ne traverse le placenta qu'en faibles quantités. Dans une étude ouverte, le bésilate d'atracurium (0,3 mg/kg) a été administré à 26 femmes enceintes au cours d'une césarienne. Bien que de faibles quantités de ce médicament aient traversé le placenta, aucun effet nocif imputable à l'atracurium n'a été observé chez le nouveau-né. La possibilité d'une dépression respiratoire chez le nouveau-né doit toujours être envisagée après une césarienne au cours de laquelle un agent bloquant neuromusculaire a été administré.

L'anesthésie au cours du troisième trimestre de la grossesse expose au syndrome de Mendelson (pneumopathie acide par inhalation de suc gastrique). Si un relaxant musculaire est utilisé pour l'induction de l'anesthésie, celui-ci doit être un curare à délai d'action bref et de durée d'action courte, ayant un passage transplacentaire faible et il doit être utilisé à la dose la plus faible possible pour produire une relaxation musculaire optimale.

Allaitement :

L'atracurium a un poids moléculaire relativement élevé et il est fortement ionisé à pH physiologique; ces deux facteurs réduisent considérablement le passage dans le lait maternel. Par ailleurs, bien que l'acidité du lait soit légèrement supérieure à celle du plasma, l'atracurium passé dans le lait devrait être rapidement métabolisé. Néanmoins, il est recommandé de suspendre l'allaitement pendant 24 heures après l'administration d'atracurium.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cette précaution n'est pas pertinente compte tenu de l'utilisation de l'atracurium en association à d'autres agents anesthésiques. Ainsi, les précautions habituelles concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines après une anesthésie générale doivent toujours s'appliquer.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Données des essais cliniques de produit de référence Tracrium

Les événements mis en relation avec la libération d'histamine sont indiqués par une « * ».

Affections vasculaires

Fréquent : hypotension (légère, passagère)*, rougeurs cutanées*.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : bronchospasme*.

Données post-commercialisation

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes.

Très rarement, des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques sévères telles que choc, défaillance circulatoire ou arrêt cardiaque ont été rapportées chez des patients recevant de l'atracurium en association avec un ou plusieurs agents anesthésiques. Des précautions doivent toujours être prises pour pallier la survenue éventuelle de ces réactions.

Il convient de prendre des précautions particulières dans les cas d'antécédents connus de réactions anaphylactiques aux curares, une réactivité allergique croisée pouvant se produire avec ces agents (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous cutané

Rare : urticaire.

Affections du système nerveux

Fréquence inconnue : convulsions.

Des cas de convulsions ont été observés chez des patients en Unité de Soins Intensifs recevant de l'atracurium en association avec plusieurs autres agents. Ces patients présentaient habituellement une ou plusieurs prédispositions aux convulsions (ex : traumatisme crânien,

oedème cérébral, encéphalite virale, encéphalopathie hypoxique, urémie). Cependant, aucune n'a été considérée comme attribuable à l'atracurium ou à la laudanosine, même après plusieurs semaines de perfusion. Lors des essais cliniques, aucune corrélation entre la concentration plasmatique de laudanosine et l'apparition de ces convulsions n'a été démontrée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence inconnue : myopathie, faiblesse musculaire.

Des cas de faiblesse musculaire et/ou de myopathies ont été rapportés après perfusion prolongée de myorelaxants chez des patients sévères en Unité de Soins Intensifs. La plupart des patients recevaient de manière concomitante des corticostéroïdes. De tels événements ont été rapportés en association avec l'atracurium et aucune relation de cause à effet n'a été établie.

4.9. Surdosage

- Symptômes :

Les principaux signes de surdosage sont une paralysie musculaire prolongée et ses conséquences.

- Traitement :

Il est essentiel de maintenir la ventilation pulmonaire artificielle jusqu'à l'obtention d'une respiration spontanée adéquate. La sédation totale est nécessaire, puisque la vigilance n'est pas modifiée par l'atracurium. La récupération peut être accélérée par l'administration d'anticholinestérasiques associés à l'atropine, dès l'observation des premiers signes de récupération spontanée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxants à action périphérique, autres ammonium quaternaires, code ATC : M03AC04.

L'atracurium est un agent bloquant neuromusculaire non dépolarisant. Son activité est intermédiaire entre celle des produits à longue durée et à courte durée d'action de cette classe pharmacologique. Il n'a pas d'action ganglioplégique, vagolytique, cardio-vasculaire. Il n'entraîne qu'une faible libération d'histamine.

Le délai d'action de l'atracurium est de 2 minutes en moyenne. Sa durée d'action varie de 15 à 35 minutes, en fonction des doses utilisées.

Après administration des doses paralysantes, une myorelaxation suffisante est obtenue permettant tous les types d'interventions chirurgicales (y compris la chirurgie pédiatrique, obstétricale et gériatrique).

L'atracurium procure de bonnes conditions d'intubation.

Dans les conditions usuelles d'anesthésie, l'atracurium en raison de son élimination particulière et rapide, ne s'accumule pas, et plusieurs doses d'entretien peuvent donc être successivement administrées. Il est donc utilisable au cours d'interventions chirurgicales de longue durée.

Cette élimination, indépendante des fonctions rénale et hépatique, autorise l'utilisation de l'atracurium chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques.

Le passage de l'atracurium au travers de la barrière placentaire est insignifiant, ce qui permet son utilisation au cours des césariennes.

Population pédiatrique

Les quelques données bibliographiques d'utilisation dont nous disposons chez le nouveau-né suggèrent une variabilité dans le délai et la durée d'action de l'atracurium dans cette population comparée à celle de l'enfant (voir rubrique 4.2).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après injection IV d'une dose curarisante, l'atracurium diffuse rapidement. Dans le plasma, il se dégrade spontanément et rapidement grâce à deux facteurs : une réaction chimique spontanée au pH sanguin (réaction de dégradation d'Hofmann) et une hydrolyse ester, indépendante des pseudocholinestérases.

Les métabolites ainsi formés sont pharmacologiquement inactifs aux doses usuelles d'atracurium.

Chez les patients en Unité de Soins Intensifs (USI), les concentrations en métabolites sont plus élevées chez les patients ayant des anomalies des fonctions rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4). Ces métabolites n'ont pas d'activité curarisante.

La demi-vie d'élimination est environ de 20 minutes, et le volume de distribution est de 0,16 L/kg. L'atracurium est lié à 82 % aux protéines plasmatiques.

L'élimination de l'atracurium est indépendante de l'état des fonctions rénale et hépatique du malade.

L'hémodilution et l'hémodiafiltration ont un effet minime sur les taux plasmatiques de l'atracurium et de ses métabolites, y compris la laudanosine. Les effets de l'hémodialyse et de l'hémodilution sur les taux plasmatiques de l'atracurium et de ses métabolites ne sont pas connus.

La clairance de l'atracurium est d'environ de 5 ml/min/kg.

L'atracurium a une fixation protéique comparable à celle des autres curares qui ne présentent pas de problème d'interaction médicamenteuse à ce niveau. Le passage placentaire de l'atracurium est variable (les rapports fœto-maternels varient entre 0,02 et 0,33).

5.3. Données de sécurité préclinique

L'atracurium a été évalué sur trois tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Il s'est montré faiblement mutagène sur un seul test *in vitro*, sur culture de cellules de lymphomes de souris (MLA Test), à des doses très élevées, cytotoxiques, quand des enzymes métabolisantes sont ajoutées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide benzène sulfonique, Eau pour préparations injectables qsp.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2

6.3. Durée de conservation

18 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Dans le flacon fermé, gardé à l'abri de la lumière et à température de 2 à 8 °C.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 50 ampoules de 5ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Les Laboratoires Pharmaceutiques DORCAS, SA ZI Kondar 4020 Sousse Tunisie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

-Curarium 50; Boîte de 50 ampoules de 5 ml : 9313012H

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Curarium 50 B/50/5ml :

- Octroi : 01/07/2009
- Renouvellement : 18/08/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

27/11/2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I, Tableau A