

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

MIVACRON 2 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 2 mg mivakurija v obliki mivakurijevega klorida. Ena ampula vsebuje 10 ml sterilne raztopine za injiciranje ali infundiranje.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje

Raztopina za injiciranje ali infundiranje je bistra raztopina praktično brez delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo MIVACRON je visoko selektivni, kratkodelujoči, nedepolarizirajoči živčnomišični blokator, po prenehanju uporabe katerega je obnovitev živčnomišičnega prenosa hitra.

Zdravilo MIVACRON uporabljamo kot dodatek k splošni anesteziji za relaksacijo skeletne mišičnine. Uporabljamo ga tudi za lažjo endotrahealno intubacijo in mehanično ventilacijo pri odraslih, otrocih in dojenčkih, starih 2 meseca ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo MIVACRON je namenjeno za intravensko uporabo.

- **Odrasli**

Intravensko injiciranje pri odraslih

Srednji odmerek, ki je med narkotično anestezijo pri odraslih potreben za doseg 95 % supresije kontrakcije adduktorne mišice palca roke po enkratni stimulaciji ("single twitch") ulnarnega živca (ED₉₅), je 0,07 mg/kg (razpon od 0,06 do 0,09 mg/kg).

Za endotrahealno intubacijo sta priporočena naslednja režima odmerjanja:

- I. Z odmerkom 0,2 mg/kg, ki se ga aplicira v 30 sekundah, so dobri do izvrstni pogoji za endotrahealno intubacijo doseženi v 2,0 do 2,5 minutah.
- II. Z odmerkom 0,25 mg/kg, ki se ga aplicira v obliki deljenega odmerka (0,15 mg/kg in čez 30 sekund še 0,1 mg/kg), so dobri do izvrstni pogoji za endotrahealno intubacijo doseženi v 1,5 do 2,0 minutah po aplikaciji prvega dela odmerka.

Pri zdravih odraslih je priporočeni odmerni interval za aplikacijo v obliki bolusa od 0,07 do 0,25 mg/kg. Trajanje živčnomišičnega bloka je odvisno od odmerka. Klinično učinkoviti blok traja pri odmerku 0,07 mg/kg približno 13 minut, pri odmerku 0,15 mg/kg približno 16 minut, pri odmerku 0,20 mg/kg približno 20 minut in pri odmerku 0,25 mg/kg približno 23 minut. Odmerke do 0,15 mg/kg se lahko aplicira v 5 do 15 sekundah, večje odmerke pa je treba aplicirati v 30 sekundah, da bi se tako možnost za pojav kardiovaskularnih učinkov zmanjšala na minimum.

Popolni blok se lahko podaljšuje z vzdrževalnimi odmerki zdravila MIVACRON. Vsak odmerek po 0,1 mg/kg, ki ga injiciramo med narkotično anestezijo, podaljša trajanje klinično učinkovitega bloka za približno dodatnih 15 minut.

Zaporedni dodatni odmerki ne povečujejo učinka živčnomišičnega bloka.

Anestezija z izofluranom ali enfluranom okrepi mivakurijevo zaviranje živčnomišičnega prenosa. Če je pri anesteziji z izofluranom ali enfluranom doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, je treba priporočeni začetni odmerek zdravila MIVACRON zmanjšati za do 25 %.

Halotan domnevno le malenkostno okrepi učinek mivakurija in zmanjšanje odmerka zdravila MIVACRON verjetno ni potrebno.

Po začetku spontanega popuščenja živčnomišičnega bloka le-ta popolnoma popusti v približno 15 minutah. Obnovitev živčnomišičnega prenosa ni odvisna od prejetega odmerka.

Z mivakurijem dosežen živčnomišični blok je reverzibilen z običajnimi odmerki antiholinesteraznih zdravil. Ker je spontana obnovitev živčnomišičnega prenosa po uporabi mivakurija hitra, njihova rutinska uporaba morda ne bo potrebna, saj čas obnovitve živčnomišičnega prenosa skrajšajo le za 5 do 6 minut.

Intravensko infundiranje pri odraslih

Za vzdrževanje živčnomišičnega bloka se zdravilo MIVACRON lahko uporablja v obliki kontinuirane infuzije. Priporočena hitrost infuzije po pojavu zgodnjih znakov spontanega popuščenja živčnomišičnega bloka po aplikaciji začetnega odmerka zdravila MIVACRON je od 8 do 10 mikrogramov/kg/min (0,5 do 0,6 mg/kg/uro).

Začetno hitrost infuzije je treba prilagoditi glede na bolnikov odziv na stimulacijo perifernega živca in klinične kriterije.

Pri prilagajanju se sme hitrost infuzije povečevati za približno 1 mikrogram/kg/min (0,06 mg/kg/uro). Na splošno je pred nadaljnjim spreminjanjem hitrosti treba dano hitrost vzdrževati vsaj 3 minute.

Med narkotično anestezijo bo hitrost infuzije od 6 do 7 mikrogramov/kg/min pri odraslih v povprečju daljši čas vzdrževala 89 % do 99 % živčnomišični blok. Med anestezijo z izofluranom ali enfluranom v stanju dinamičnega ravnovesja je treba razmisliti o zmanjšanju hitrosti infuzije za do 40 %. Študija je pokazala, da je pri anesteziji s sevofluranom treba hitrost infuzije mivakurija zmanjšati za do 50 %. Pri anesteziji s halotanom bodo morda potrebna manjša zmanjšanja hitrosti infuzije.

Spontana obnovitev živčnomišičnega prenosa po dajanju zdravila MIVACRON v obliki infuzije ni odvisna od trajanja infuzije in je primerljiva z obnovitvijo živčnomišičnega prenosa po aplikaciji posameznih odmerkov.

Dajanje zdravila MIVACRON v obliki kontinuirane infuzije ni bilo povezano s pojavom tahifilaksije ali kumulativnega živčnomišičnega bloka.

MIVACRON raztopino za injiciranje ali infundiranje (2 mg/ml) se lahko za infundiranje uporablja nerazredčeno.

- **Otroci, stari od 7 mesecev do 12 let**

Intravensko injiciranje pri otrocih, starih od 7 mesecev do 12 let

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 7 mesecev do 12 let, je ED₉₅ zdravila MIVACRON večji kot pri odraslih (približno 0,1 mg/kg). Nastop živčnomišičnega bloka je hitrejši, trajanje kliničnega učinka krajše, spontano popuščanje živčnomišičnega bloka pa hitreje kot pri odraslih.

Pri dojenčkih in otrocih, starih od 7 mesecev do 12 let, je priporočeni odmerni interval za aplikacijo v obliki bolusa od 0,1 do 0,2 mg/kg. Odmerek se aplicira v 5 do 15 sekundah. Med stabilno narkotično anestezijo ali anestezijo s halotanom se z odmerkom 0,2 mg/kg doseže klinično učinkoviti blok, ki traja v povprečju 9 minut.

Priporočeni odmerek zdravila MIVACRON za endotrahealno intubacijo pri dojenčkih in otrocih, starih od 7 mesecev do 12 let, je 0,2 mg/kg. S tem odmerkom se maksimalni blok običajno doseže v približno 2 minutah po aplikaciji. Intubacija je možna v tem času.

Pri dojenčkih in otrocih so običajno potrebni pogostejši vzdrževalni odmerki kot pri odraslih. Razpoložljivi podatki kažejo, da se med narkotično anestezijo ali anestezijo s halotanom z vzdrževalnim odmerkom 0,1 mg/kg trajanje klinično učinkovitega bloka podaljša za približno dodatnih 6 do 9 minut.

Intravensko infundiranje pri otrocih, starih od 7 mesecev do 12 let

Pri dojenčkih in otrocih je običajno potrebna večja hitrost infuzije kot pri odraslih. Srednja hitrost infuzije, ki je med anestezijo s halotanom pri bolnikih, starih od 7 do 23 mesecev, potrebna za vzdrževanje 89 % do 99 % živčnomišičnega bloka, je približno 11 mikrogramov/kg/min (približno 0,7 mg/kg/uro) [razpon od 3 do 26 mikrogramov/kg/min (približno 0,2 do 1,6 mg/kg/uro)].

Enakovredna srednja hitrost infuzije med anestezijo s halotanom ali narkotično anestezijo pri otrocih, starih od 2 do 12 let, je približno 13 do 14 mikrogramov/kg/min (približno 0,8 mg/kg/uro) [razpon od 5 do 31 mikrogramov/kg/min (približno 0,3 do 1,9 mg/kg/uro)].

Inhalacijski anestetiki okrepijo mivakurijevo zaviranje živčnomišičnega prenosa. Študija je pokazala, da je pri otrocih, starih od 2 do 12 let, med anestezijo s sevofluranom treba hitrost infuzije mivakurija zmanjšati za do 70 %.

Po začetku spontanega popuščanja živčnomišičnega bloka le-ta popolnoma popusti v približno 10 minutah.

- **Otroci, stari od 2 do 6 mesecev**

Intravensko injiciranje pri otrocih, starih od 2 do 6 mesecev

Pri dojenčkih, starih od 2 do 6 mesecev, je ED₉₅ zdravila MIVACRON podoben kot pri odraslih (približno 0,07 mg/kg), vendar pa je nastop živčnomišičnega bloka hitrejši, trajanje kliničnega učinka krajše, spontano popuščanje živčnomišičnega bloka pa hitreje kot pri odraslih.

Pri dojenčkih, starih od 2 do 6 mesecev, je priporočeni odmerni interval za aplikacijo v obliki bolusa od 0,1 do 0,15 mg/kg. Odmerek se aplicira v 5 do 15 sekundah. Med stabilno anestezijo s halotanom se z odmerkom 0,15 mg/kg doseže klinično učinkoviti blok, ki traja v povprečju 9 minut.

Priporočeni odmerek zdravila MIVACRON za endotrahealno intubacijo pri dojenčkih, starih od 2 do 6 mesecev je 0,15 mg/kg. S tem odmerkom se maksimalni blok običajno doseže v približno 1,4 minutah po aplikaciji. Intubacija je možna v tem času.

Pri dojenčkih, starih od 2 do 6 mesecev, so običajno potrebni pogostejši vzdrževalni odmerki kot pri odraslih. Razpoložljivi podatki kažejo, da se med anestezijo s halotanom z vzdrževalnim odmerkom 0,1 mg/kg trajanje klinično učinkovitega bloka podaljša za približno dodatnih 7 minut.

Intravensko infundiranje pri otrocih, starih od 2 do 6 mesecev

Pri dojenčkih, starih od 2 do 6 mesecev, je običajno potrebna večja hitrost infuzije kot pri odraslih. Srednja hitrost infuzije, ki je med anestezijo s halotanom potrebna za vzdrževanje 89 % do 99 % živčnomišičnega bloka, je približno 11 mikrogramov/kg/min (približno 0,7 mg/kg/uro) [razpon od 4 do 24 mikrogramov/kg/min (približno 0,2 do 1,5 mg/kg/uro)].

Po začetku spontanega popuščanja živčnomišičnega bloka le-ta popolnoma popusti v približno 10 minutah.

- **Novorojenčki in dojenčki, mlajši od 2 mesecev**

Varnost in učinkovitost zdravila MIVACRON pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 2 mesecev, še nista bili dokazani. Priporočil glede odmerjanja ne moremo dati.

- **Starostniki**

V primerjavi z mlajšimi bolniki je pri starostnikih pri dajanju posameznih odmerkov zdravila MIVACRON v obliki bolusa začetek delovanja lahko kasnejši, trajanje delovanja daljše, hitrost popuščanja živčnomišičnega bloka pa počasnejša za 20 do 30 %.

Pri starostnikih bo morda treba hitrost infuzije zmanjšati ali aplicirati manjše vzdrževalne odmerke v obliki bolusa oziroma le-te aplicirati redkeje.

- **Bolniki s kardiovaskularno boleznijo**

Pri bolnikih s klinično pomembno kardiovaskularno boleznijo je treba začetni odmerek zdravila MIVACRON aplicirati v 60 sekundah.

Pri bolnikih s kirurškim posegom na srcu je bil pri takšnem načinu dajanja zdravila MIVACRON vpliv na hemodinamiko minimalen.

- **Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic**

Pri bolnikih s končnim stadijem odpovedi ledvic je trajanje klinično učinkovitega bloka, doseženega z zdravilom MIVACRON v odmerku 0,15 mg/kg približno 1,5-krat daljše kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Odmerek je treba prilagoditi glede na klinični odziv vsakega posameznega bolnika. Kot rezultat zmanjšanih vrednosti plazemske holinesteraze se lahko pri bolnikih z akutno ali kronično odpovedjo ledvic pojavi podaljšan in okrepljen živčnomišični blok (glejte poglavje 4.4).

- **Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter**

Pri bolnikih s končnim stadijem odpovedi jeter je trajanje klinično učinkovitega bloka, doseženega z zdravilom MIVACRON v odmerku 0,15 mg/kg približno 3-krat daljše kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Podaljšanje živčnomišičnega bloka je pri teh bolnikih povezano z znatnim zmanjšanjem aktivnosti plazemske holin-esteraze.

Odmerek je treba prilagoditi glede na klinični odziv vsakega posameznega bolnika.

- **Bolniki z zmanjšano aktivnostjo plazemske holin-esteraze**

Mivakurij se presnavlja s plazemsko holin-esterazo. Aktivnost plazemske holin-esteraze je lahko manjša pri genetskih nepravilnostih plazemske holin-esteraze (npr. bolniki, ki so heterozigoti ali homozigoti za gen za atipično plazemsko holin-esterazo), raznih patoloških stanjih (glejte poglavje 4.4) in pri uporabi določenih zdravil (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z zmanjšano aktivnostjo plazemske holin-esteraze je treba pri uporabi zdravila MIVACRON upoštevati možnost podaljšanja živčnomišičnega bloka. Manjša zmanjšanja (to je za do 20 % spodnje meje referenčne vrednosti) niso povezana s klinično pomembnim podaljšanjem trajanja živčnomišičnega bloka (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

- **Bolniki s prekomerno telesno maso**

Pri bolnikih s prekomerno telesno maso (30 % ali več od idealne telesne mase glede na telesno višino) je treba začetni odmerek zdravila MIVACRON določiti na osnovi idealne in ne dejanske telesne mase.

Nadziranje (monitoring)

Tako kot pri vseh živčnomišičnih blokatorjih tudi pri uporabi zdravila Mivacron priporočamo nadziranje živčnomišičnega prenosa, da bi se tako odmerjanje lahko prilagodilo potrebam vsakega posameznega bolnika.

Pri uporabi zdravila MIVACRON med začetkom živčnomišičnega bloka niso opazili bistvene oslavitve odziva na zaporedje štirih dražljajev ("train-of-four fade"). Endotrahealna intubacija je pogosto možna pred dosego popolne odsotnosti odziva adduktorne mišice palca roke na zaporedje štirih dražljajev.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba zdravila MIVACRON je kontraindicirana pri bolnikih, ki so homozigoti za gen za atipično plazemsko holin-esterazo (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot vsi živčnomišični blokatorji tudi zdravilo Mivacron paralizira tako dihalne kot druge skeletne mišice, vendar pa ne vpliva na stopnjo zavesti. Zdravilo Mivacron sme uporabljati le izkušen anesteziolog oziroma se mora uporabljati pod njegovim nadzorom. Pri uporabi zdravila Mivacron je treba imeti na voljo primerno opremo za endotrahealno intubacijo in umetno ventilacijo.

Sekundarno se k zmanjšani aktivnosti plazemske holinesteraze lahko pojavi podaljšan in okrepljen živčnomišični blok, kot posledica aplikacije mivakurija, pri naslednjih stanjih ali patoloških spremembah:

- fiziološke spremembe v nosečnosti in poporodni dobi (glejte poglavje 4.6),
- genetsko pogojene nepravilnosti plazemske holin-esteraze (glejte spodaj poglavje 4.3),
- hud generaliziran tetanus, tuberkuloza in druge hude ali kronične infekcije,
- kronična bolezen, ki oslabi organizem, malignost, kronična anemija in podhranjenost,
- miksedem in bolezen kolagena,
- dekompenzirana bolezen srca,
- peptična razjeda,
- opekline (glejte spodaj),
- odpoved jeter v končnem stadiju (glejte poglavje 4.2),
- akutna, kronična odpoved ledvic ali odpoved ledvic v končnem stadiju (glejte poglavje 4.2),
- iatrogena stanja: po zamenjavi plazme, plazmaferezi, kardiopulmonarnem obvodu, in kot rezultat sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki so homozigoti za gen za atipično plazemsko holin-esterazo (1 na 2.500 bolnikov) so, tako kot za suksametonij/sukcinilholin, izredno občutljivi za mivakurijevo zaviranje živčnomišičnega prenosa. Pri treh odraslih bolnikih, ki so homozigoti za gen za atipično plazemsko holin-esterazo je majhen odmerek zdravila MIVACRON (0,03 mg/kg; približno ED₁₀₋₂₀ pri genotipsko normalnih bolnikih) povzročil popolni živčnomišični blok, ki je trajal od 26 do 128 minut.

Pri bolnikih, ki so heterozigoti za gen atipične plazemske holinesteraze, je klinično učinkovit čas bloka po aplikaciji mivakurija, z odmerjanjem 0,15 mg/kg, približno 10 minut daljši kot pri bolnikih v kontrolni skupini.

Po spontanem začetku obnovitve živčnomišičnega prenosa so pri omenjenih bolnikih živčnomišični blok antagonizirali z običajnimi odmerki neostigmina.

Pri bolnikih z opeklinami se lahko pojavi odpornost na nedepolarizirajoče živčnomišične blokatorje in bodo morda potrebovali večji odmerek. Vendar pa je pri teh bolnikih aktivnost plazemske holin-esteraze lahko manjša, kar zahteva zmanjšanje odmerka. Pri bolnikih z opeklinami je zato treba zdravilo MIVACRON najprej aplicirati v testnem odmerku od 0,015 do 0,020 mg/kg, ustrezní odmerek pa nato določiti na osnovi nadziranja bloka z živčnim spodbujevalnikom.

Pri bolnikih z anamnezo, ki kaže na povečano občutljivost za učinke histamina, npr. astma, je treba zdravilo MIVACRON uporabljati previdno. Pri takšnih bolnikih je treba odmerek zdravila MIVACRON aplicirati v 60 sekundah.

Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za druge živčnomišične blokatorje, je potrebna previdnost pri uporabi zdravila MIVACRON, saj so poročali o navzkrižni preobčutljivosti med živčnomišičnimi blokatorji v visokem odstotku (več kot 50 %).

Pri bolnikih, ki bi lahko bili neobičajno dovzetni za znižanje arterijskega krvnega tlaka, npr. hipovolemični bolniki, je treba odmerek zdravila MIVACRON aplicirati v 60 sekundah.

Pri odraslih je bilo dajanje zdravila MIVACRON v obliki hitre bolus injekcije v odmerkih 0,2 mg/kg ali večjih (trikratni ED₉₅ ali večji) povezano s sproščanjem histamina. Pri počasnejši aplikaciji zdravila MIVACRON v odmerku 0,2 mg/kg in pri dajanju zdravila MIVACRON v odmerku 0,25 mg/kg v obliki deljenega odmerka (glejte poglavje 4.2) se kardiovaskularni učinki teh odmerkov zmanjšajo na minimum. V kliničnih študijah niso opazili, da bi dajanje odmerka 0,2 mg/kg v obliki hitrega bolusa vplivalo na kardiovaskularno varnost pri otrocih.

Zdravilo MIVACRON pri priporočenih odmerkih nima pomembnejših vagolitičnih lastnosti in tudi ne povzroča pomembnejše blokade ganglijev. Zdravilo MIVACRON pri priporočenih odmerkih posledično nima klinično pomembnih učinkov na srčno frekvenco in ne kompenzira bradikardije, ki jo izzovejo številni anestetiki ali draženje vagusa med kirurškim posegom.

Kot pri drugih nedepolarizirajočih živčnomišičnih blokatorjih lahko pri bolnikih z miastenijo gravis, drugimi oblikami živčnomišične bolezni in kahektičnih bolnikih pričakujemo povečano občutljivost za mivakurij. Hudo acido-bazno ali elektrolitsko neravnovesje lahko občutljivost za mivakurij poveča ali zmanjša.

MIVACRON raztopina za injiciranje ali infundiranje je kislá (pH približno 4,5) in se je ne sme mešati v isti injekcijski brizgi ali dajati sočasno z močno alkalnimi raztopinami (npr. raztopinami barbituratov) preko iste igle. Dokazano je bilo, da je kompatibilna z nekaterimi zdravili, ki so na voljo v obliki kislíh raztopin in se pogosto uporabljajo v perioperativnem obdobju, npr. fentanilom, alfentanilom, sufentanilom, droperidolom in midazolomom. Če kompatibilnost med drugim anestetikom in MIVACRON raztopino za injiciranje ali infundiranje ni bila dokazana, zdravila pa se dajejo preko iste vstavljené igle ali kanile priporočamo, da se po dajanju vsakega zdravila igla ali kanila splakne s fiziološko raztopino.

Študije na prašičih, dovezetnih za maligno hipertermijo so pokazale, da mivakurij tega sindroma ne izzove. Pri bolnikih, dovezetnih za maligno hipertermijo uporabe zdravila MIVACRON niso proučevali.

Podatki o dolgotrajni uporabi zdravila MIVACRON pri bolnikih z mehanično ventilacijo na oddelku za intenzivno nego niso na voljo.

Reverzibilnost živčnomišičnega bloka: Pred uporabo zdravila z nasprotnim delovanjem (npr. neostigmin) je, tako kot pri drugih živčnomišičnih blokatorjih, treba počakati na pojav znakov začetka spontanega popuščenja živčnomišičnega bloka. Pri vrednotenju stopnje živčnomišičnega bloka pred in po uporabi zdravila z nasprotnim delovanjem priporočamo uporabo perifernega živčnega spodbujevalnika.

Uporaba pri novorojenčkih in dojenčkih, mlajših od 2 mesecev, zaradi omejenih podatkov ni priporočljiva (glejte tudi poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi inhalacijskih anestetikov, kot so enfluran, izofluran, sevofluran in halotan, se lahko mivakurijevo zaviranje živčnomišičnega prenosa okrepi.

Uporaba zdravila MIVACRON po endotrahealni intubaciji, olajšani s suksametonijem se je izkazala za varno. Pred aplikacijo zdravila MIVACRON je treba počakati na pojav znakov spontane obnovitve živčnomišičnega prenosa po uporabi suksametonija.

Zaradi medsebojnega delovanja z nekaterimi zdravili se lahko, tako kot pri vseh nedepolarizirajočih živčnomišičnih blokatorjih, stopnja nedepolariziranega živčnomišičnega bloka poveča in/ali njegovo trajanje podaljša. Posledično bo morda treba hitrost infuzije zmanjšati. Takšna zdravila so:

- antibiotiki, vključno z aminoglikozidi, polimiksini, spektinomycinom, tetraciklini, linkomicinom in klindamicinom;
- antiaritmiki: propranolol, zaviralci kalcijevih kanalčkov, lidokain, prokainamid in kinidin;
- diuretiki: furosemid in morda tudi tiazidi, manitol in acetazolamid;
- magnezijeve soli;
- ketamin;
- litijeve soli;
- ganglijski zaviralci: trimetafan, heksametonij.

Živčnomišični blok, dosežen z zdravilom MIVACRON lahko podaljšajo tudi zdravila, ki lahko zmanjšajo aktivnost plazemske holin-esteraze. Takšna zdravila so zaviralci mitoze, zaviralci monoaminooksidaz, ekotiopatijev jodid, pankuronij, organofosfati, antiholinesteraze, nekateri hormoni, bambuterol in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI).

Nekatera zdravila lahko v redkih primerih poslabšajo ali razkrijejo latentno miastenijo gravis ali pa miastenjski sindrom dejansko povzročijo. Posledica tega je povečana občutljivost za zdravilo MIVACRON. Takšna zdravila so različni antibiotiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (propranolol, oksprenolol), antiaritmiki (prokainamid, kinidin), protirevmatična zdravila (klorokin, D-penicilamin), trimetafan, klorpromazin, steroidi, fenitoin in litij.

Pri uporabi kombinacije nedepolarizirajočih živčnomišičnih blokatorjev skupaj z zdravilom MIVACRON lahko pride do stopnje živčnomišičnega bloka, ki je večja od pričakovane pri uporabi enako učinkovitega skupnega odmerka zdravila MIVACRON. Sinergistični učinek se lahko pri različnih kombinacijah zdravil razlikuje.

Depolarizirajočega mišičnega relaksanta, kot je suksametonijev klorid, se ne sme uporabljati za podaljšanje živčnomišičnega bloka, doseženega z nedepolarizirajočimi zdravili, saj lahko pri tem pride do dolgotrajnega in kompleksnega bloka, ki ga je z antiholinesteraznimi zdravili težko prekiniti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale, da mivakurij nima neželenih vplivov na fetalni razvoj. Zdravila MIVACRON se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če pričakovana klinična korist za mater ne prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za plod.

Med nosečnostjo se vrednosti plazemske holin-esteraze znižajo. Mivakurij so uporabljali za vzdrževanje živčnomišičnega bloka med carskim rezom, vendar pa je bilo treba, zaradi znižanih vrednosti plazemske holin-esteraze, hitrost infuzije prilagoditi. Zaradi potencirajočega učinka magnezijevih ionov bo med carskim rezom pri ženskah, ki so predhodno prejele magnezijev sulfat, morda treba hitrost infuzije še dodatno zmanjšati.

Dojenje

Ni znano, če se mivakurij izloča z materinim mlekom.

Plodnost

Študije plodnosti niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

To opozorilo ni direktno povezano z uporabo mivakurija. Mivakurij se vedno uporablja v kombinaciji s splošnim anestetikom, zato je za opravljanje tovrstnih opravil po splošni anesteziji potrebno upoštevati običajne previdnostne ukrepe.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: Huda anafilaksijska ali anafilaktoidna reakcija

Srčne bolezni

Občasni: Prehodna tahikardija

Žilne bolezni

Zelo pogosti: Rdečica

Občasni: Hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: Bronhospazem

Bolezni kože in podkožja

Občasni: Eritem, koprivnica

V poročilih so kožno rdečico, eritem, koprivnico, hipotenzijo, prehodno tahikardijo ali bronhospazem pripisali sproščanju histamina. Ti učinki so odvisni od odmerka. Pogostejši so pri hitri aplikaciji začetnih odmerkov 0,2 mg/kg ali večjih, pri aplikaciji mivakurijevega klorida v 30 do 60 sekundah oziroma pri aplikaciji v obliki deljenih odmerkov v razmiku 30 sekund pa se ublažijo.

Pri bolnikih, ki so mivakurijev klorid prejeli skupaj z enim ali več anestetiki so poročali o hudih anafilaksijskih ali anafilaktoidnih reakcijah.

Varnostni profil pri otrocih je podoben varnostnemu profilu pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Glavni znaki prevelikega odmerjanja živčnomišičnih blokatorjev so podaljšana mišična paraliza in s tem povezane posledice. Poveča pa se lahko tudi tveganje za pojav hemodinamskih neželenih učinkov, predvsem znižanje krvnega tlaka.

Zdravljenje

Do povrnitve zadovoljivega spontanega dihanja je bistveno vzdrževanje odprtih dihalnih poti skupaj z asistirano ventilacijo s pozitivnim tlakom.

Potrebna je popolna sedacija, saj zdravilo ne vpliva na stopnjo zavesti.

Ko se pojavijo znaki spontanega popuščanja živčnomišičnega bloka, se lahko obnovitev živčnomišičnega prenosa pospeši z uporabo antiholinesteraznih zdravil skupaj z atropinom ali glikopirolatom. Po potrebi se kardiovaskularno funkcijo lahko podpre z namestitvijo bolnika v ustrezen položaj in z dajanjem tekočin ali vazopresorskih učinkovin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Mišični relaksanti s perifernim delovanjem (druge kvaterne amonijeve spojine), oznaka ATC: M03AC10

Zdravilo MIVACRON je visoko selektivni, kratkodelujoči, nedepolarizirajoči živčnomišični blokator, po prenehanju uporabe katerega je obnovitev živčnomišičnega prenosa hitra.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Mivakurijev klorid je mešanica treh stereoizomer. Trans-trans stereoizomera in cis-trans stereoizomera predstavljata 92 % do 96 % mivakurijevega klorida. Pri študijah na mačkah se učinkovitost živčnomišičnega bloka med obema oziroma v primerjavi z mivakurijevim kloridom ni pomembneje razlikovala. Pri študijah na mačkah je bilo ocenjeno, da ima cis-cis izomera le eno desetino učinkovitosti živčnomišičnega bloka drugih dveh stereoizomer.

Biotransformacija

Primarni mehanizem inaktivacije mivakurija je encimska hidroliza s plazemsko holin-esterazo. Pri tem nastaja kvartarni alkohol in kvartarni monoestrski presnovek. S farmakološkimi študijami na mačkah in psih je bilo dokazano, da je pri koncentracijah, večjih od koncentracij pri človeku, živčnomišično, avtonomno ali kardiovaskularno delovanje presnovkov nepomembno.

Popustitev živčnomišičnega bloka, doseženega z mivakurijem, je v glavnem odvisna od hidrolize s plazemsko psevdoholin-esterazo, katere vrednosti so v plazmi pri človeku visoke.

Izločanje

Mivakurij se domnevno razgrajuje oziroma izloča na več načinov (npr. hidroliza z jetrnimi esterazami, izločanje z žolčem in preko ledvic).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost

Mutagenost mivakurija je bila ovrednotena s štirimi kratkotrajnimi preskusi mutagenosti.

Pri Amesovem preskusu na salmonelah, preskusu na celicah limfoma miši in preskusu na limfocitih človeka ter pri *in vivo* citogenetskem preskusu v kostnem mozgu podgan mivakurij ni deloval mutageno.

Karcinogenost

Podatki o karcinogenem potencialu mivakurija niso na voljo.

Teratogenost

Študije na živalih so pokazale, da mivakurij ne vpliva škodljivo na razvoj ploda.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

MIVACRON raztopina za injiciranje ali infundiranje je kislina (pH približno 4,5) in se je ne sme mešati z močno alkalnimi raztopinami, npr. barbiturati.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Za uporabnost raztopine po odprtju ampule glejte poglavje 6.6.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 5 ampulami z 10 ml raztopine (20 mg/10 ml). Ampule so iz prozornega stekla tipa I.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ker MIVACRON raztopina za injiciranje ali infundiranje ne vsebuje protimikrobnega konzervansa, jo je treba uporabljati v popolnoma aseptičnih pogojih. Razredčiti se jo sme šele tik pred uporabo. Neuporabljeno raztopino v odprti ampuli je treba zavreči.

Dokazano je bilo, da je MIVACRON raztopina za injiciranje ali infundiranje kompatibilna z nekaterimi zdravili, ki so na voljo v obliki kislih raztopin in se pogosto uporabljajo v perioperativnem obdobju (npr. fentanilom, alfentanilom, sufentanilom, droperidolom in midazolamom).

Če kompatibilnost med drugimi zdravili, ki se jih pogosto uporablja v perioperativnem obdobju in MIVACRON raztopino za injiciranje ali infundiranje ni bila dokazana, zdravila pa se dajejo preko iste vstavljenе igle ali kanile priporočamo, da se po dajanju vsakega zdravila igla ali kanila splakne s fiziološko raztopino.

MIVACRON raztopina za injiciranje ali infundiranje je kompatibilna z naslednjimi infuzijskimi tekočinami:

- raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje;
- raztopino glukoze 50 mg/ml (5 %) za infundiranje;
- raztopino natrijevega klorida 1,8 mg/ml (0,18 %) in glukoze 40 mg/ml (4 %) za infundiranje;
- Ringerjevimi laktatom (USP).

Dokazano je bilo, da je MIVACRON raztopina za injiciranje ali infundiranje pri redčenju z omenjenimi infuzijskimi raztopinami v razmerju 1 plus 3 (pri čemer dobimo 0,5 mg/ml) pri temperaturi 30 °C kemično in fizikalno stabilna najmanj 48 ur. Ker pa zdravilo ne vsebuje protimikrobnega konzervansa, ga je treba razredčiti neposredno pred uporabo in nato čim prej porabiti. Neuporabljeno raztopino za injiciranje ali infundiranje je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aspen Pharma Trading Limited, 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/01035/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.11.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 21.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.06.2019