

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mivacron, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 2 mg miwakurium (*Mivacurium*) w postaci chlorku miwakurium.

Jedna ampulka 5 ml zawiera 10 mg miwakurium (w postaci chlorku miwakurium).

Jedna ampulka 10 ml zawiera 20 mg miwakurium (w postaci chlorku miwakurium).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, jałowy roztwór wodny, o jasnożółtej barwie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mivacron jest wysoce swoistym, krótko działającym związkiem blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, wywołującym blok niedepolaryzujący (polaryzacyjny, konkurencyjny), cechujący się szybkim ustępowaniem.

Produkt Mivacron jest stosowany jako uzupełnienie znieczulenia ogólnego w celu zwiotczenia mięśni szkieletowych oraz umożliwienia wykonania intubacji dotchawiczej i prowadzenia mechanicznej wentylacji u dorosłych, dzieci i niemowląt w wieku 2 miesięcy i powyżej.

Produkt Mivacron 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących i jest przeznaczony do jednorazowego zastosowania u indywidualnego pacjenta.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych - wstrzykiwania dożylnie

Produkt Mivacron podaje się za pomocą wstrzykiwań dożylnych. Przeciętna dawka potrzebna do uzyskania 95% zahamowania odpowiedzi skurczowej mięśnia przywodziciela kciuka na stymulację nerwu łokciowego (ED₉₅) wynosi 0,07 mg/kg mc. (zakres 0,06 - 0,09 mg/kg mc.) u dorosłych znieczulonych narkotycznymi lekami przeciwbólowymi.

W celu uzyskania warunków umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej zaleca się następujące schematy dawkowania:

- Dawka **0,2 mg/kg mc.**, podawana przez 30 sekund, zapewnia dobre lub nawet doskonałe warunki umożliwiające wykonanie intubacji dotchawiczej przed upływem 2,0 - 2,5 minut.
- Dawka **0,25 mg/kg mc.**, podawana w dwóch dawkach podzielonych (0,15 mg/kg mc. oraz po 30 sekundach 0,1 mg/kg mc.), zapewnia dobre lub nawet doskonałe warunki umożliwiające wykonanie intubacji dotchawiczej przed upływem 1,5 - 2,0 minut od zakończenia pierwszego wstrzyknięcia.

W przypadku produktu Mivacron, w początkowej fazie działania leku nie obserwuje się istotnego zmniejszenia odpowiedzi skurczowej mięśni mierzonej metodą ciągu czterech impulsów (train-of-four). Często możliwe jest wykonanie intubacji dotchawiczej przed całkowitym zahamowaniem

odpowiedzi skurczowej mięśnia przywodziciela kciuka na stymulację metodą ciągu czterech impulsów.

U zdrowych osób dorosłych, zalecana dawka leku podawanego w szybkim wstrzyknięciu dożylnym mieści się w zakresie 0,07-0,25 mg/kg mc. Czas trwania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego zależy od podanej dawki. Dawki 0,07; 0,15; 0,20 i 0,25 mg/kg mc. wywołują klinicznie skuteczny blok trwający odpowiednio około 13, 16, 20 i 23 minut. Dawki do 0,15 mg/kg mc. można podawać we wstrzyknięciu trwającym 5 do 15 sekund. Większe dawki należy podawać przez 30 sekund, aby zmniejszyć do minimum możliwość wystąpienia zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Pełny blok można przedłużyć podając podtrzymujące dawki produktu Mivacron. Każda dawka 0,1 mg/kg mc., podana podczas znieczulenia wywołanego przez narkotyczne leki przeciwbólowe, przedłuża klinicznie skuteczny blok o około 15 minut. Kolejne dodatkowe dawki nie powodują kumulacji efektu blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe produktu Mivacron jest potęgowane, jeśli do znieczulenia zastosuje się izofluran lub enfluran. W ustabilizowanym znieczuleniu wywołanym przez izofluran lub enfluran, zalecaną początkową dawkę produktu Mivacron należy zmniejszyć nawet o 25%. Wydaje się, że halotan tylko w niewielkim stopniu potęguje działanie miwakurium i zmniejszenie dawki produktu Mivacron prawdopodobnie nie jest konieczne.

Od chwili rozpoczęcia samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa do całkowitego zakończenia tego procesu mija około 15 minut, niezależnie od wielkości podanej dawki.

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany przez podanie produktu Mivacron można odwrócić podając standardowe dawki inhibitorów cholinoesterazy. Jednak, ponieważ samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po zastosowaniu miwakurium jest szybkie, w postępowaniu rutynowym odwracanie bloku może nie być konieczne, gdyż skraca czas do ustąpienia bloku tylko o 5-6 minut.

Dawkowanie u dorosłych - infuzja ciągła

W celu utrzymania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, produkt Mivacron można stosować w postaci infuzji ciągłej. Po wystąpieniu wczesnych objawów samoistnego ustępowania bloku po podaniu dawki początkowej produktu Mivacron zaleca się podawanie w postaci infuzji 8 do 10 µg/kg mc./minutę (0,5 do 0,6 mg/kg mc./godzinę).

Początkowa szybkość infuzji powinna zostać ustalona na podstawie reakcji pacjenta na stymulację nerwów obwodowych i kryteriów klinicznych.

Szybkość infuzji należy regulować poprzez stopniową zmianę podawanej dawki o około 1 µg/kg mc./minutę (0,06 mg/kg mc./godzinę). Ogólnie zaleca się utrzymywanie danej szybkości infuzji przez co najmniej 3 minuty przed dokonaniem zmiany.

U dorosłych znieczulonych narkotycznymi lekami przeciwbólowymi przeciętna szybkość infuzji w zakresie 6 do 7 µg/kg mc./minutę pozwala na długotrwałe utrzymanie 89 do 99% bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. W ustabilizowanym znieczuleniu wywołanym przez izofluran lub enfluran należy rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji produktu Mivacron nawet o 40%. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku jednoczesnego stosowania sewofluranu prędkość infuzji miwakurium może zostać zmniejszona o 50%. W przypadku stosowania halotanu potrzeba ograniczenia szybkości infuzji może być mniejsza.

Samoistne ustępowanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu produktu Mivacron w postaci infuzji nie zależy od czasu trwania infuzji i jest porównywalne z ustępowaniem bloku po podaniu pojedynczych dawek.

Podawanie produktu Mivacron w postaci infuzji ciągłej nie wiązało się z rozwojem tachyfilaksji lub kumulacją efektu blokowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Produkt Mivacron (2mg/ml) podawany w postaci infuzji nie musi być rozcieńczony.

Produkt Mivacron może być rozcieńczany następującymi płynami do infuzji:

- 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji;
- 5% roztwór glukozy do infuzji;
- 0,18% roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do infuzji;
- płyn Ringera buforowany mleczanem (USP).

Wykazano, że produkt Mivacron po rozcieńczeniu jednym z wymienionych płynów w stosunku 1:3 (tzn. w stężeniu 0,5 mg/ml) zachowuje stabilność właściwości fizycznych i chemicznych przez co najmniej 48 godzin w temp. 30°C. Jednak ze względu na to, że lek nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, rozcieńczenia należy dokonywać bezpośrednio przed użyciem i jak najszybciej rozpocząć podawanie leku, zaś niewykorzystaną część płynu wyrzucić.

Dawkowanie u dzieci w wieku 7 miesięcy - 12 lat

U dzieci w wieku 7 miesięcy - 12 lat, w porównaniu do osób dorosłych, dawka ED₉₅ produktu Mivacron jest większa (wynosi około 0,1 mg/kg mc.), początek działania leku występuje szybciej, czas trwania klinicznie skutecznego bloku jest krótszy, a samoistne ustępowanie działania jest szybsze.

Dla dzieci w wieku 7 miesięcy - 12 lat zakres zalecanej dawki, podanej w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego 5 do 15 sekund, wynosi 0,1 do 0,2 mg/kg mc. Dawka 0,2 mg/kg mc., podana w czasie ustabilizowanego znieczulenia, wywołanego przez narkotyczne leki przeciwbólowe lub halotan, powoduje klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego średnio przez 9 minut.

W celu wykonania intubacji dotchawiczej u dzieci w wieku 7 miesięcy do 12 lat zaleca się podanie produktu Mivacron w dawce 0,2 mg/kg mc. Maksymalny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego występuje zwykle przed upływem 2 minut od podania tej dawki i w tym czasie powinno być możliwe wykonanie intubacji.

U niemowląt i dzieci dawki podtrzymujące z reguły należy podawać częściej niż u dorosłych. Z dostępnych danych wynika, że dawka podtrzymująca 0,1 mg/kg mc. przedłuża klinicznie skuteczny blok przeciętnie o około 6 do 9 minut w czasie znieczulenia wywołanego przez narkotyczne leki przeciwbólowe lub halotan.

Niemowlęta i dzieci z reguły wymagają szybszej infuzji niż dorośli. Średnia szybkość infuzji potrzebna do utrzymania 89 do 99% bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego u dzieci w wieku od 7 do 23 miesięcy znieczulonych halotanem wynosi około 11 µg/kg mc./minutę (około 0,7 mg/kg mc./godzinę). Zakres 3 do 26 µg/kg mc./minutę (około 0,2 do 1,6 mg/kg mc./godzinę).

U dzieci w wieku 2 do 12 lat średnia szybkość infuzji w czasie znieczulenia halotanem lub narkotycznymi lekami przeciwbólowymi, potrzebna do uzyskania takiego bloku, wynosi około 13 do 14 µg/kg mc./minutę (około 0,8 mg/kg mc./godzinę). Zakres 5 do 31 µg/kg mc./minutę (około 0,3 - 1,9 mg/kg mc./godzinę).

Blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany podaniem miwakurium jest nasilany przez równoczesne podanie wziewnych leków anestetycznych. Badania kliniczne wykazały, że u dzieci w wieku 2 - 12 lat podczas stosowania sewofluranu prędkość infuzji miwakurium może być zredukowana o 70 %.

Od chwili rozpoczęcia samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa do całkowitego zakończenia tego procesu mija około 10 minut.

Dawkowanie u niemowląt w wieku 2 - 6 miesięcy

U niemowląt w wieku 2 - 6 miesięcy, w porównaniu do osób dorosłych, dawka ED₉₅ produktu Mivacron jest podobna (0,07 mg/kg mc.), ale początek działania leku występuje szybciej, czas trwania klinicznie skutecznego bloku jest krótszy, a samoistne ustępowanie działania jest szybsze.

Dla niemowląt w wieku 2 - 6 miesięcy zakres zalecanej dawki, podanej w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego od 5 do 15 sekund, wynosi 0,1 do 0,15 mg/kg mc. Dawka 0,15 mg/kg mc., podana w czasie ustabilizowanego znieczulenia wywołanego przez halotan, wywołuje klinicznie skuteczny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego trwający średnio 9 minut.

W celu wykonania intubacji dotchawiczej u niemowląt w wieku 2-6 miesięcy zaleca się podanie produktu Mivacron w dawce 0,15 mg/kg mc. Maksymalny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego występuje po około 1,4 minut od podania tej dawki i w tym czasie powinno być możliwe wykonanie intubacji.

U niemowląt w wieku 2-6 miesięcy dawki podtrzymujące należy z reguły podawać częściej niż u dorosłych. Z dostępnych danych wynika, że dawka podtrzymująca 0,1 mg/kg mc. przedłuża klinicznie skuteczny blok o około 7 minut w czasie znieczulenia wywołanego przez halotan.

Niemowlęta w wieku 2-6 miesięcy z reguły wymagają szybszej infuzji niż dorośli. Przeciętna szybkość infuzji potrzebna do utrzymania 89-99% bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie znieczulenia wywołanego przez halotan wynosi około 11 µg/kg mc./minutę (około 0,7 mg/kg mc./godzinę). Zakres 4 - 24 µg/kg mc./minutę (około 0,2 do 1,5 mg/kg mc./godzinę).

Od chwili rozpoczęcia samoistnego ustępowania bloku przewodnictwa do całkowitego zakończenia tego procesu mijają około 10 minut.

Dawkowanie u noworodków i niemowląt poniżej 2 miesięcy życia

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania chlorku miwakurium u noworodków i niemowląt poniżej 2 miesięcy nie zostały jeszcze ustalone. Nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, otrzymujących pojedynczą dawkę produktu Mivacron w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego, okres mijający od podania produktu do wystąpienia objawów działania oraz czas trwania i szybkość ustępowania bloku mogą być wydłużone o 20 do 30% w porównaniu do osób młodszych. Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać powolniejszej infuzji lub rzadszego podawania albo zmniejszenia dawek podtrzymujących stosowanych w szybkich wstrzyknięciach dożylnych.

Dawkowanie u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi

Pacjentom z klinicznie istotnymi objawami chorób układu sercowo-naczyniowego początkową dawkę produktu Mivacron należy wstrzykiwać przez co najmniej 60 sekund. Produkt Mivacron podawany w ten sposób powodował minimalne zmiany hemodynamiczne u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek bardzo znacznego stopnia, klinicznie skuteczny blok wywołany przez podanie produktu Mivacron w dawce 0,15 mg/kg mc. utrzymuje się około półtora razy dłużej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Dlatego dawkę leku należy dostosować do indywidualnej klinicznej reakcji pacjentów.

Przedłużony i pogłębiony blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego może także wystąpić u pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek w wyniku zmniejszenia aktywności cholinoesterazy osoczowej (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby bardzo znacznego stopnia, klinicznie skuteczny blok wywołany przez podanie produktu Mivacron w dawce 0,15 mg/kg mc. utrzymuje się około trzy razy dłużej niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Wydłużenie tego czasu działania związane jest z obserwowanym u tych pacjentów wyraźnym zmniejszeniem aktywności cholinoesterazy osoczowej. Dlatego dawkę należy dostosować do indywidualnej klinicznej reakcji pacjenta.

Dawkowanie u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością cholinoesterazy w osoczu

Miwakurium jest metabolizowane przez cholinoesterazę osoczową. Aktywność cholinoesterazy osoczowej może być zmniejszona w przypadku występowania genetycznych anomalii cholinoesterazy osoczowej (np. u pacjentów będących heterozygotami lub homozygotami pod względem atypowego genu dla cholinoesterazy osoczowej) oraz w różnych stanach patologicznych (patrz punkt 4.4) lub po zastosowaniu niektórych leków (patrz punkt 4.5). W przypadku pacjentów ze zmniejszoną aktywnością cholinoesterazy osoczowej należy liczyć się z możliwością przedłużenia czasu trwania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu produktu Mivacron. Niewielkie zmniejszenie aktywności tego enzymu (tj. do 20% w porównaniu z dolną granicą wartości prawidłowych) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na czas trwania bloku. W celu uzyskania informacji dotyczącej pacjentów będących heterozygotami lub homozygotami pod względem atypowego genu dla cholinoesterazy osoczowej (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z nadwagą

U osób otyłych (przekraczających należną dla wzrostu masę ciała o 30% lub więcej) początkową dawkę produktu Mivacron należy obliczyć dla należnej, a nie rzeczywistej masy ciała.

Monitorowanie pacjentów

W celu indywidualnego dostosowania odpowiedniej dawki podczas podawania produktu Mivacron zaleca się monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, tak jak się to czyni w przypadku wszystkich innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Mivacron nie należy podawać pacjentom o znanej nadwrażliwości na miwakurium.

Podawanie produktu Mivacron jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów będących homozygotami pod względem atypowego genu kodującego cholinoesterazę osoczową (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak wszystkie inne produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, produkt Mivacron poraża mięśnie oddechowe oraz inne mięśnie szkieletowe, nie wpływając na świadomość. Produkt Mivacron może być podawany tylko przez doświadczonego anestezjologa lub pod jego ścisłą kontrolą w warunkach umożliwiających wykonanie intubacji dotchawiczej i prowadzenie sztucznej wentylacji.

Przedłużony i pogłębiony blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu miwakurium może wystąpić w wyniku zmniejszenia aktywności cholinoesterazy osoczowej w wielu stanach lub schorzeniach. Należą do nich:

- Zmiany fizjologiczne w okresie ciąży i połogu (patrz punkt 4.6),
- Uwarunkowane genetycznie nieprawidłowości aktywności cholinoesterazy osoczowej (patrz niżej oraz punkt 4.3),
- Ciężka, uogólniona postać tężca, gruźlica lub inne ciężkie lub przewlekłe zakażenia,
- Przewlekła, wyniszczająca choroba, nowotwór złośliwy, przewlekła anemia i niedożywienie,
- Obrzęk śluzowaty i kolagenozy,
- Niewyrównana choroba serca,

- Wrzód trawienny,
- Oparzenia (patrz niżej),
- Krańcowa niewydolność wątroby (patrz punkt 4.2),
- Ostra, przewlekła lub krańcowa niewydolność nerek (patrz punkt 4.2),
- Jatrogenne zmniejszenie aktywności cholinesterazy osoczowej: po wymiennym przetoczeniu osocza, plazmaferezie, po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego oraz występujące w wyniku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak w przypadku sukcynylocholiny (suksametonium), pacjenci będący homozygotami pod względem atypowego genu kodującego cholinesterazę w osoczu (1 na 2500 pacjentów) są niezwykle wrażliwi na blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe działanie miwakurium. W trzech takich przypadkach u osób dorosłych niewielka dawka produktu Mivacron wynosząca 0,03 mg/kg mc. (odpowiadająca ED₁₀₋₂₀ u genotypowo normalnych pacjentów) wywoływała pełny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez 26-128 minut.

U pacjentów będących heterozygotami pod względem atypowego genu kodującego cholinesterazę osoczną czas trwania klinicznie efektywnego bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu produktu Mivacron w dawce 0,15 mg/kg mc. wydłuża się o około 10 minut w porównaniu z osobami stanowiącymi grupę kontrolną.

Zwykle stosowane dawki neostygminy podane w chwili rozpoczęcia samoistnego ustępowania bloku powodowały jego zniesienie.

Pacjenci z oparzeniami mogą wykazywać oporność na działanie zwiotczających produktów leczniczych wywołujących blok niedepolaryzujący i wymagać podawania zwiększonych dawek. Jednak u pacjentów takich aktywność cholinesterazy osoczowej może ulec zmniejszeniu, co czyni koniecznym zmniejszenie dawki. W konsekwencji pacjentom z oparzeniami należy podać próbną dawkę 0,015-0,02 mg/kg mc. produktu Mivacron, a następnie dostosować dawkowanie kierując się wynikami monitorowania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego za pomocą stymulatora nerwów obwodowych.

Zaleca się ostrożne podawanie produktu Mivacron pacjentom, u których wywiad wskazuje na występowanie nadwrażliwości na działanie histaminy, np. pacjentom z dychawicą oskrzelową. Podając produkt Mivacron takim pacjentom, wstrzyknięcie należy wykonywać powoli, przez co najmniej 60 sekund.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Mivacron pacjentom, którzy wykazywali nadwrażliwość na inne produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, ponieważ są dostępne doniesienia o dużej częstotliwości występowania nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między produktami leczniczymi blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

Pacjentom szczególnie zagrożonym spadkiem tętniczego ciśnienia krwi, np. znajdującym się w stanie hipowolemii, produkt Mivacron należy podawać we wstrzyknięciu, przez co najmniej 60 sekund.

U osób dorosłych, podanie w jednorazowym szybkim wstrzyknięciu dożylnym produktu Mivacron w dawce większej lub równej 0,2 mg/kg mc. ($\geq 3 \times ED_{95}$) związane było z uwalnianiem histaminy. Jednakże wolniejsze podanie dawki 0,2 mg/kg mc. produktu Mivacron (przez 30 sekund) lub podanie 0,25 mg/kg mc. produktu Mivacron w dwóch dawkach podzielonych (patrz punkt 4.2) zmniejszają do minimum wpływ podanej dawki leku na układ sercowo-naczyniowy. W badaniach klinicznych u dzieci, podanie dawki 0,2 mg/kg mc. w jednorazowym szybkim wstrzyknięciu dożylnym nie powodowało zwiększonego ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Produkt Mivacron podany w zalecanych dawkach nie wykazuje istotnych właściwości blokowania przewodnictwa nerwu błędnego i zwojów nerwowych. W konsekwencji produkt Mivacron podawany w zalecanych zakresie dawek nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na czynność serca i nie przeciwdziała bradykardii, która może być wywołana przez wiele leków znieczulających lub przez pobudzenie nerwu błędnego podczas operacji.

Pacjenci z miastenią lub innymi zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego oraz pacjenci w stanie wyniszczenia wykazują zwiększoną wrażliwość na działanie miwakurium, podobnie jak na pozostałe zwiotczające produkty lecznicze, wywołujące blok niedepolaryzujący. Ciężkie zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej lub gospodarki elektrolitowej mogą zwiększać lub zmniejszać wrażliwość na działanie miwakurium.

Roztwór produktu Mivacron ma odczyn kwaśny (pH około 4,5) i nie należy go łączyć w tej samej strzykawce lub podawać przez tę samą igłę, co roztwory silnie zasadowe (np. roztwory barbituranów). Wykazano, że produkt Mivacron można łączyć z niektórymi lekami powszechnie stosowanymi w okresie okołoperacyjnym, występującymi w postaci roztworów kwaśnych, np. fentanylem, alfentanylem, sufentanylem, droperidolem i midazolamem. Gdy przez tę samą założoną na stałe igłę lub kaniulę podaje się produkt Mivacron i inne znieczulające produkty lecznicze, a nie wykazano możliwości łączenia tych produktów leczniczych, po wstrzyknięciu każdego produktu leczniczego należy każdorazowo przepłukać układ izotonicznym roztworem chlorku sodu.

Badania przeprowadzane na świniach z predyspozycją do występowania hipertermii złośliwej wykazują, że miwakurium nie wyzwała tego zespołu. Nie badano działania produktu Mivacron u ludzi podatnych na wystąpienie hipertermii złośliwej.

Odwracanie bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanego przez Mivacron: tak jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, przed podaniem inhibitorów esterazy acetylocholinowej (np. neostygminy) lekarz powinien stwierdzić objawy rozpoczynającego się samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Użycie stymulatora nerwów obwodowych do oceny powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przed i w trakcie podawania inhibitorów esterazy acetylocholinowej jest wysoce zalecane.

Brak danych dotyczących długotrwałego podawania produktu Mivacron pacjentom poddanym mechanicznej wentylacji w oddziale intensywnej terapii.

Ze względu na ograniczone dane, stosowanie u noworodków i niemowląt poniżej 2 miesięcy życia nie jest zalecane (patrz także punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie wziewnych produktów leczniczych znieczulających, np. enfluranu, izofluranu, sewofluranu lub halotanu, może pogłębiać blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołany przez miwakurium.

Stosowanie produktu Mivacron jest bezpieczne u pacjentów, którym uprzednio podano suksametonium w celu ułatwienia intubacji dotchawiczej. Podawanie produktu Mivacron należy rozpocząć po pojawieniu się oznak samoistnego ustępowania bloku wywołanego przez suksametonium.

Tak jak w przypadku pozostałych i produktów leczniczych konkurencyjnie blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, nasilenie i (lub) czas trwania polaryzacyjnego (niedepolaryzującego, konkurencyjnego) bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego mogą być większe, a wymagana szybkość infuzji mniejsza w wyniku interakcji z następującymi związkami:

- antybiotykami, w tym z aminoglikozydami, polimyksynami, spektynomycyną, tetracyklinami, linkomycyną i klindamycyną;
- lekami przeciwartmicznymi: propranololem, lekami blokującymi kanał wapniowy, lidokainą, prokainamidem i chinidyną;
- lekami moczopędnymi: furosemidem i być może tiazydowymi lekami moczopędnymi, mannitolem i acetazolamidem;
- solami magnezu;
- ketaminą;

- solami litu;
- produktami leczniczymi blokującymi zwoje nerwowe, jak trimetafanem i heksametonium.

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszać aktywność cholinoesterazy osoczowej, mogą także przedłużać działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe produktu Mivacron. Należą do nich: leki przeciwmiotyczne, inhibitory monoaminooksydazy, jodek ekotiopatu, pankuronium, związki fosforoorganiczne, inhibitory cholinoesterazy, niektóre hormony, bambuterol i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny.

Rzadko, niektóre leki mogą niekiedy zaostrzyć lub ujawnić utajoną miastenię lub nawet wywołać zespół miasteniczny, czego następstwem może być zwiększona wrażliwość na działanie produktu Mivacron. Do leków takich należą różnego typu antybiotyki, leki β -adrenolityczne (propranolol, oksprenolol), leki przeciwyrtmiczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwreumatyczne (chlorochina, D-penicylamina), trimetafan, chlorpromazyna, steroidy, fenytoina i sole litu.

Podawanie leków wywołujących niedepolaryzujący blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w skojarzeniu z produktem Mivacron może spowodować blokadę tego przewodnictwa w stopniu wyższym niż można by oczekiwać po podaniu równoważnej dawki całkowitej samego produktu Mivacron. Działanie synergiczne może być różne, zależnie od stosowania różnych skojarzeń leków.

Leki zwiotczające wywołujące blok depolaryzujący, takie jak suksametonium, nie powinny być stosowane do przedłużania zwiotczenia wywołanego przez produkty lecznicze powodujące blok niedepolaryzujący, ponieważ może to doprowadzić do powstania nadmiernie przedłużającego się i złożonego bloku, którego zniesienie przy pomocy inhibitorów cholinoesterazy może być trudne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że miwakurium nie ma ujemnego wpływu na rozwój płodu.

Produkt Mivacron może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

W ciąży aktywność cholinoesterazy osoczowej ulega obniżeniu. Podczas stosowania miwakurium do podtrzymania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie cięcia cesarskiego konieczne jest dostosowanie prędkości infuzji do aktualnych potrzeb z powodu aktywności cholinoesterazy osoczowej. Dalsze zmniejszenie prędkości infuzji może być również konieczne podczas cięcia cesarskiego u pacjentek, które uprzednio otrzymywały siarczan magnezu, ponieważ magnez potęguje blok.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miwakurium jest wydzielane z mlekiem kobiecym.

Płodność

Nie przeprowadzono badania wpływu produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy stosowania produktu Mivacron. Miwakurium jest zawsze stosowane jednocześnie z produktami leczniczymi wywołującymi znieczulenie ogólne. Obowiązują zwykle środki ostrożności związane z wpływem znieczulenia ogólnego na sprawność psychofizyczną pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały pogrupowane według układów narządów i częstości występowania, określonej w następujący sposób: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko:	ciężkie reakcje anafilaktyczne lub reakcje anafilaktoidalne. Ciężkie reakcje anafilaktyczne lub reakcje anafilaktoidalne były zgłaszane u pacjentów otrzymujących miwakurium w połączeniu z co najmniej jednym anestetycznym produktem leczniczym.
----------------	--

Zaburzenia serca:

Niezbyt często	przemijająca tachykardia*
----------------	---------------------------

Zaburzenia naczyniowe:

Bardzo często	zaczerwienienie skóry*
Niezbyt często	obniżenie ciśnienia tętniczego*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często	skurcz oskrzeli*
----------------	------------------

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często	rumień*, pokrzywka*
----------------	---------------------

*Z użyciem miwakurium wiąże się występowanie zaczerwienienia skóry, rumienia, pokrzywki, obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, przemijającej tachykardii, skurczu oskrzeli, które są przypisywane uwolnieniu histaminy. Objawy te są zależne od dawki leku i ich częstość zwiększa się po podaniu w szybkim wstrzyknięciu dawki początkowej równej lub większej niż 0,2 mg/kg mc. Objawy mają mniejsze nasilenie, jeśli miwakurium podaje się we wstrzyknięciu trwającym 30-60 sekund lub w dawkach podzielonych wstrzykiwanych w odstępie 30 sekund.

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci jest podobny do tego u dorosłych.

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 za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nadmiernie przedłużone porażenie mięśni i jego następstwa są głównymi objawami przedawkowania produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Występuje jednak zwiększone ryzyko pojawienia się hemodynamicznych objawów niepożądanych, zwłaszcza spadku ciśnienia tętniczego krwi.

Postępowanie

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

Należy zastosować produkty lecznicze wywołujące pełne zniesienie świadomości, ponieważ produkt Mivacron jej nie wyłącza.

Podanie inhibitorów acetylocholinoesterazy wraz z atropiną lub glikopironium w chwili, gdy wystąpią oznaki samoistnego powrotu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, może ten powrót przyspieszyć. Odpowiednie ułożenie pacjenta oraz podawanie w miarę potrzeby płynów lub produktów leczniczych wywołujących skurcz naczyń może wspomóc czynność układu sercowo-naczyniowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zwiotczające mięśnie, inne czwartorzędowe związki amoniowe

Kod ATC: M 03 AC 10

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Miwakurium jest wysoce swoistym, krótko działającym produktem leczniczym blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, wywołującym blok niedepolaryzujący (polaryzacyjny, konkurencyjny).

Miwakurium wiąże się z receptorami cholinergicznymi na płycie motorycznej, antagonizując działanie acetylocholino, czego wynikiem jest konkurencyjny blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Działanie to można łatwo odwrócić antagonistami cholinoesterazy, takimi jak neostygmina lub edrofonium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlorek miwakurium jest mieszaniną trzech stereoizomerów. Stereoizomery trans-trans i cis-trans stanowią 92-96% chlorku miwakurium. Nie wykazano istotnych różnic w zdolności do wywoływania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w badaniach na kotach, którym podano oba izomery. Istotnej różnicy nie wykazano również pomiędzy każdym z tych izomerów a chlorkiem miwakurium, stanowiącym mieszaninę trzech stereoizomerów. Zdolność izomeru cis-cis do wywoływania bloku przewodnictwa nerwowo-mięśniowego na podstawie badań przeprowadzonych na kotach szacuje się na 1/10 zdolności stwierdzonej w przypadku pozostałych izomerów.

Głównym mechanizmem unieczynniania miwakurium jest hydroliza przez cholinoesterazę osoczną, w wyniku której powstaje czwartorzędowy alkohol oraz czwartorzędowy monoester. Przeprowadzono badania farmakologiczne metabolitów leku na kotach i psach w stężeniach większych od stężeń występujących u ludzi. W badaniach tych wykazano, że wpływ metabolitów na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, autonomiczny układ nerwowy lub układ sercowo-naczyniowy jest nieistotny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Miwakurium badano pod kątem mutagenności w 4 krótkotrwałych testach. Nie stwierdzono mutagennego działania miwakurium w: teście Ames, teście na komórkach chłoniaka myszy, teście na ludzkich limfocytach ani *in vivo* w cytogenetycznym badaniu szpiku kostnego szczurów.

Rakotwórczość

Brak danych na temat rakotwórczych właściwości miwakurium.

Teratogenność

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że miwakurium nie ma ujemnego wpływu na rozwój płodu.

Wpływ na płodność

Nie przeprowadzono badania wpływu leku na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny 0,1 M
Woda do wstrzykiwań

Produkt Mivacron nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór produktu Mivacron ma odczyn kwaśny (pH około 4,5) i nie należy go łączyć w tej samej strzykawce lub podawać przez tę samą igłę, co roztwory silnie zasadowe, np. roztwory barbituranów (patrz punkt 6.6).

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Chronić od światła.
Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ampulek po 5 ml
5 ampulek po 10 ml
ampułki z bezbarwnego szkła w tekturowym pudełku

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

Produkt Mivacron (2mg/ml) podawany w postaci infuzji nie musi być rozcieńczony.

Produkt Mivacron może być rozcieńczany następującymi płynami do infuzji:

- 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji;
- 5% roztwór glukozy do infuzji;
- 0,18% roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy do infuzji;
- płyn Ringera buforowany mleczanem (USP).

Wykazano, że produkt Mivacron po rozcieńczeniu jednym z wymienionych płynów w stosunku 1:3 (tzn. w stężeniu 0,5 mg/ml) zachowuje stabilność właściwości fizycznych i chemicznych przez co najmniej 48 godzin w temp. 30°C. Jednak ze względu na to, że produkt leczniczy nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, rozcieńczenia należy dokonywać bezpośrednio przed użyciem i jak najszybciej rozpocząć podawanie leku, zaś niewykorzystaną część płynu wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3725

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.10.1995
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.10.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO