

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mivacurium Kalceks, 2 mg/mL, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL roztworu zawiera 2 mg miwakurium (*Mivacurium*) w postaci miwakuriowego chlorku. Każda 5 mL ampulka zawiera 10 mg miwakurium (w postaci miwakuriowego chlorku). Każda 10 mL ampulka zawiera 20 mg miwakurium (w postaci miwakuriowego chlorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór wolny od widocznych cząstek.
pH od 4,5 do 6,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mivacurium Kalceks jest wskazany jako środek wspomagający znieczulenie ogólne w celu rozluźnienia mięśni szkieletowych oraz ułatwienia intubacji dotchawiczej i wentylacji mechanicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 miesięcy i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

- *Stosowanie we wstrzyknięciu u dorosłych*

Mivacurium Kalceks jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym. Średnia dawka wymagana do uzyskania 95% zahamowania pojedynczej odpowiedzi skurczowej przywodziciela kciuka na stymulację nerwu łokciowego (ED₉₅) wynosi 0,07 mg/kg mc. (zakres od 0,06 do 0,09 mg/kg mc.) u dorosłych znieczulonych narkotycznymi lekami przeciwbólowymi.

Podczas intubacji dotchawiczej zaleca się następujące schematy dawkowania:

- a) Dawka 0,2 mg/kg mc. podawana przez 30 sekund, zapewnia dobre lub doskonałe warunki do intubacji dotchawiczej w ciągu 2 do 2,5 minut.
- b) Dawka 0,25 mg/kg mc. podawana jako dawka podzielona (0,15 mg/kg mc., a następnie 30 sekund później 0,1 mg/kg mc.), zapewnia dobre lub doskonałe warunki do intubacji dotchawiczej w ciągu 1,5 do 2,0 minut od zakończenia podania pierwszej części dawki.

U zdrowych osób dorosłych, zalecany zakres dawek podawanych w bolusie wynosi od 0,07 do 0,25 mg/kg mc.. Czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego zależy od dawki. Dawki 0,07 mg/kg mc., 0,15 mg/kg mc., 0,20 mg/kg mc. i 0,25 mg/kg mc. wywołują klinicznie skuteczną blokadę trwającą odpowiednio około 13, 16, 20 i 23 minut.

Dawki do 0,15 mg/kg mc. można podawać w ciągu 5 do 15 sekund. Większe dawki należy podawać przez 30 sekund lub jako dawki podzielone, aby zmniejszyć do minimum możliwość wystąpienia zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego.

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

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

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

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

- *Stosowanie poprzez infuzję u dorosłych*

W celu utrzymania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, miwakurium można stosować w postaci infuzji ciągłej. Po wystąpieniu wczesnych objawów samoistnego ustępowania blokady po podaniu dawki początkowej miwakurium zaleca się szybkość infuzji 8 do 10 mikrogramów/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 mikrogram/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 mikrogramów/kg/minutę pozwala na długotrwałe utrzymanie 89 do 99% blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. W ustabilizowanym znieczuleniu wywołanym przez izofluran lub enfluran należy rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji miwakurium nawet o 40%. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku jednoczesnego stosowania sewofluranu prędkość infuzji miwakurium powinna zostać zmniejszona nawet o 50%. W przypadku stosowania halotanu potrzeba ograniczenia szybkości infuzji może być mniejsza.

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Populacja pediatryczna

Niemowlęta i dzieci w wieku od 7 miesięcy do 12 lat

Miwakurium ma wyższą dawkę ED₉₅ (około 0,1 mg/kg mc.), początek działania leku występuje szybciej, czas trwania klinicznie skutecznej blokady jest krótszy, a samoistne ustępowanie działania jest szybsze u niemowląt i dzieci w wieku od 7 miesięcy do 12 lat, w porównaniu do osób dorosłych.

Zakres rekomendowanej dawki, podawanej w postaci wstrzyknięcia dożylnego, u dzieci w wieku od 7 miesięcy do 12 lat wynosi od 0,1 do 0,2 mg/kg mc., podawanego przez 5 do 15 sekund. Dawka 0,2 mg/kg mc., podana w czasie ustabilizowanego znieczulenia, wywołanego przez narkotyczne leki przeciwbólowe lub halotan, powoduje klinicznie skuteczną blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego średnio przez 9 minut.

W celu wykonania intubacji dotchawiczej u niemowląt i dzieci w wieku od 7 miesięcy do 12 lat zaleca się podanie miwakurium w dawce 0,2 mg/kg mc.. Maksymalna blokada 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 skuteczną blokadę przeciętnie o około 6 do 9 minut w czasie znieczulenia wywołanego przez narkotyczne leki przeciwbólowe lub halotan.

Niemowlęta i dzieci z reguły wymagają zwiększonej szybkości infuzji w porównaniu z dorosłymi.

Podczas znieczulenia halotanem średnia szybkość infuzji wymagana do utrzymania blokady nerwowo-mięśniowej na poziomie 89 do 99% u pacjentów w wieku od 7 do 23 miesięcy wynosi około 11 mikrogramów/kg mc./minutę (około 0,7 mg/kg mc./godzinę) [zakres: od 3 do 26 mikrogramów/kg mc./minutę (około 0,2 do 1,6 mg/kg mc./godzinę)].

U dzieci w wieku od 2 do 12 lat równoważna średnia szybkość infuzji, wynosi około 13 do 14 mikrogramów/kg mc./minutę (około 0,8 mg/kg mc./godzinę) [zakres: 5 do 31 mikrogramów/kg mc./minutę (około 0,3 do 1,9 mg/kg mc./godzinę)], w czasie znieczulenia halotanem lub narkotycznymi lekami przeciwbólowymi.

Blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołana podaniem miwakurium jest nasilana przez równoczesne podanie leków wziewnych. Badania kliniczne wykazały, że u dzieci w wieku od 2 do 12 lat podczas stosowania sewofluranu prędkość infuzji miwakurium powinna zostać zredukowana nawet o 70%.

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

Niemowlęta w wieku od 2 do 6 miesięcy

Miwakurium ma podobną dawkę ED₉₅ w porównaniu do osób dorosłych (0,07 mg/kg mc.), ale początek działania leku występuje szybciej, czas trwania klinicznie skutecznej blokady jest krótszy, a samoistne ustępowanie działania jest szybsze, u niemowląt w wieku od 2 do 6 miesięcy.

Zalecany zakres dawek podawanych w postaci wstrzyknięcia dożylnego u niemowląt w wieku od 2 do 6 miesięcy wynosi 0,1 do 0,15 mg/kg mc., podawanego przez 5 do 15 sekund. Dawka 0,15 mg/kg mc., podana w czasie ustabilizowanego znieczulenia wywołanego przez halotan, wywołuje klinicznie skuteczną blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego trwającą średnio 9 minut.

Dawka miwakurium 0,15 mg/kg mc. jest rekomendowana w celu wykonania intubacji dotchawiczej u niemowląt w wieku od 2 do 6 miesięcy. Maksymalna blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego występuje po około 1,4 minuty od podania tej dawki i w tym czasie powinno być możliwe wykonanie intubacji.

U niemowląt w wieku od 2 do 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 skuteczną blokadę o około 7 minut w czasie znieczulenia wywołanego przez halotan.

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

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

Noworodki i niemowlęta w wieku poniżej 2 miesięcy

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi

Pacjentom z klinicznie istotnymi objawami chorób układu sercowo-naczyniowego początkową dawkę miwakurium należy wstrzykiwać przez co najmniej 60 sekund. Podawane w ten sposób miwakurium powodowało minimalne zmiany hemodynamiczne u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, klinicznie skuteczna blokada wywołana przez podanie miwakurium w dawce 0,15 mg/kg mc. utrzymuje się około półtora razy dłużej niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Dlatego też dawkę leku należy dostosować do indywidualnej klinicznej reakcji pacjentów.

Przedłużona i pogłębiona blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego może także wystąpić u pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek w wyniku zmniejszenia aktywności cholinesterazy osoczowej (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby, klinicznie skuteczna blokada wywołana przez podanie miwakurium 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 cholinesterazy osoczowej. Dlatego dawkę należy dostosować do indywidualnej klinicznej reakcji pacjenta.

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością cholinesterazy w osoczu

Miwakurium jest metabolizowane przez cholinesterazę osoczną. Aktywność cholinesterazy osoczowej może być zmniejszona w przypadku występowania genetycznych anomalii cholinesterazy osoczowej (np. u pacjentów będących heterozygotami lub homozygotami pod względem atypowego genu dla cholinesterazy 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 cholinesterazy osoczowej należy liczyć się z możliwością przedłużenia czasu trwania

blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu miwakurium. Niewielkie zmniejszenie aktywności tego enzymu (tj. do 20% w porównaniu z dolną granicą wartości prawidłowych) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na czas trwania blokady. (Informacje o pacjentach homozygotycznych i heterozygotycznych znajdują się w punktach 4.3 i 4.4).

Pacjenci z nadwagą

U pacjentów z nadwagą (przekraczających należną dla wzrostu masę ciała o 30% lub więcej), początkową dawkę miwakurium należy obliczyć dla należnej, a nie rzeczywistej masy ciała.

Monitorowanie pacjentów

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, podczas stosowania miwakurium zaleca się monitorowanie czynności nerwowo-mięśniowej w celu zindywidualizowania wymagań dotyczących dawkowania.

W przypadku miwakurium 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.

Sposób podawania

Do podania dożylnego.

Ten produkt nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących i jest przeznaczony do stosowania u jednego pacjenta.

Mivacurium Kalceks (2 mg/mL) można stosować do infuzji w postaci nierozcieńczonej.

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

Instrukcja dotycząca otwarcia ampułki patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Podawanie miwakurium jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów, o których wiadomo, że są homozygotami pod względem atypowego genu kodującego cholinoesterazę osoczną (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Przedłużona i pogłębiona blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu miwakurium może wystąpić w wyniku zmniejszenia aktywności cholinoesterazy osoczowej w wielu stanach patologicznych lub schorzeniach, do których należą:

- 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 tęcza, 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 poniżej),

- schyłkowa niewydolność wątroby (patrz punkt 4.2),
- ostra, przewlekła lub krańcowa niewydolność nerek (patrz punkt 4.2),
- jatrogenne zmniejszenie aktywności cholinoesterazy 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 suksametonium i(lub) sukcynylocholiny, pacjenci będący homozygotami pod względem atypowego genu kodującego cholinoesterazę 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 wynosząca 0,03 mg/kg mc. (odpowiadająca ED₁₀₋₂₀ u genotypowo normalnych pacjentów) wywoływała pełną blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez 26 do 128 minut.

U pacjentów będących heterozygotami pod względem atypowego genu kodującego cholinoesterazę osoczną czas trwania klinicznie efektywnej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu miwakurium 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 blokady u tych pacjentów powodowały jego zniesienie.

Pacjenci z oparzeniami mogą wykazywać oporność na działanie zwiotczających produktów leczniczych wywołujących blokadę niedepolaryzującą i wymagać podawania zwiększonych dawek. Jednak u pacjentów takich aktywność cholinoesterazy osoczowej może ulec zmniejszeniu, co czyni koniecznym zmniejszenie dawki. W konsekwencji pacjentom z oparzeniami należy podać próbną dawkę 0,015-0,020 mg/kg mc. miwakurium, a następnie dostosować dawkowanie kierując się wynikami monitorowania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego za pomocą stymulatora nerwów obwodowych.

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

Dostępne są doniesienia o dużej częstości występowania nadwrażliwości krzyżowej (większej niż 50%) między produktami leczniczymi blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. W związku z tym, gdzie to możliwe, przed podaniem miwakurium należy wykluczyć nadwrażliwość na inne produkty lecznicze blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Miwakurium należy stosować tylko wtedy, gdy jest to absolutnie konieczne u wrażliwych pacjentów. Pacjenci, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości w znieczuleniu ogólnym, powinni być następnie zbadani pod kątem nadwrażliwości na inne blokery przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

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

U osób dorosłych, podanie w jednorazowym szybkim wstrzyknięciu dożylnym miwakurium w dawce większej lub równej 0,2 mg/kg mc. (większej bądź równej 3 x ED₉₅) związane było z uwalnianiem histaminy. Jednakże wolniejsze podanie dawki 0,2 mg/kg mc. miwakurium lub podanie 0,25 mg/kg mc. miwakurium w 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.

Miwakurium podany w zalecanych dawkach nie wykazuje istotnych właściwości blokowania przewodnictwa nerwu błędnego i zwojów nerwowych. Miwakurium 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.

Podobnie jak w przypadku innych niedepolaryzujących środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, można spodziewać się zwiększonej wrażliwości na miwakurium u pacjentów z miastenią, innymi postaciami choroby nerwowo-mięśniowej oraz u pacjentów z wyniszczającą chorobą. Poważne nieprawidłowości kwasowo-zasadowe lub elektrolitowe mogą zwiększać lub zmniejszać wrażliwość na miwakurium.

Roztwór miwakurium 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 można go 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 miwakurium i inne znieczulające produkty lecznicze, a nie wykazano możliwości łączenia tych produktów leczniczych, po wstrzyknięciu każdego produktu leczniczego należy każdorazowo przepłukać układ izotonicznym roztworem soli fizjologicznej.

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

Odwracanie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego: tak jak w przypadku innych produktów leczniczych blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, przed podaniem środka odwracającego (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 po odwróceniu blokady nerwowo-mięśniowej jest wysoce zalecane.

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

Stosowanie u noworodków i niemowląt poniżej 2 miesiąca życia nie jest zalecane ze względu na ograniczone dane (patrz także punkt 4.2).

Ostrzeżenia farmaceutyczne – patrz punkty 6.2 i 6.6.

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 blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołaną przez miwakurium.

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

Tak jak w przypadku pozostałych produktów leczniczych konkurencyjnie blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, nasilenie i/lub czas trwania niedepolaryzującej blokady 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 cholinesterazy osoczowej, mogą także przedłużać działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe miwakurium. Należą do nich: leki przeciwmiotyczne, inhibitory monoaminooksydazy, jodek ekotiopatu, pankuronium, związki fosforoorganiczne, inhibitory cholinesterazy, 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 miwakurium. Do leków takich należą różnego typu antybiotyki, leki β -adrenolityczne (propranolol, oksprenolol), leki przeciwaritmiczne (prokainamid, chinidyna), leki przeciwreumatyczne (chlorochina, D-penicylamina), trimetafan, chlorpromazyna, steroidy, fenytolina i lit.

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

Leki zwiotczające wywołujące blokadę depolaryzującą, takie jak chlorek suksametonium, nie powinny być stosowane do przedłużania zwiotczenia wywołanego przez produkty lecznicze powodujące blokadę niedepolaryzującą, ponieważ może to doprowadzić do powstania nadmiernie przedłużającej się i złożonej blokady, której zniesienie przy pomocy inhibitorów cholinesterazy może być trudne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego na płodność.

Ciąża

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem miwakurium podczas ciąży poza zastosowaniem podczas cięcia cesarskiego. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że miwakurium nie ma ujemnego wpływu na rozwój płodu.

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

W ciąży aktywność cholinesterazy osoczowej ulega obniżeniu. Podczas stosowania miwakurium do podtrzymania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w czasie cięcia cesarskiego konieczne jest dostosowanie prędkości infuzji do aktualnych potrzeb z powodu aktywności cholinesterazy osoczowej.

Dalsze zmniejszenie prędkości infuzji może być również konieczne podczas cięcia cesarskiego u pacjentek, które uprzednio otrzymywały siarczan magnezu, ponieważ magnez potęguje blokadę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy miwakurium przenika do mleka ludzkiego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy stosowania miwakurium. Miwakurium jest zawsze stosowane jednocześnie z produktami leczniczymi wywołującymi znieczulenie ogólne i w związku z tym obowiązują zwykłe 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 ($\geq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i 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 chlorek 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 chlorek 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

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy i sygnały

Nadmiernie przedłużone porażenie mięśni i jego następstwa są głównymi objawami przedawkowania leków 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 leki wywołujące pełne zniesienie świadomości, ponieważ świadomość po podaniu miwakurium nie jest zaburzona.

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 leków wywołujących skurcz naczyń może wspomóc czynność układu sercowo-naczyniowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, inne czwartorzędowe związki amoniowe, kod ATC: M03AC10

Miwakurium jest krótko działającym produktem leczniczym blokującym przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, wywołującym blokadę niedepolaryzującą, który jest hydrolizowany przez osoczną cholinesterazę. Miwakurium wiąże się z receptorami cholinergicznymi na płycie motorycznej, antagonizując działanie acetylocholiny, czego wynikiem jest konkurencyjna blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Działanie to można łatwo odwrócić antagonistami cholinesterazy, takimi jak neostygmina i edrofonium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlorek miwakurium jest mieszaniną trzech stereoizomerów. Stereoizomery trans-trans i cis-trans stanowią 92-96% chlorku miwakurium i w czasie badań na kotach nie wykazano istotnych różnic między nimi oraz chlorkiem miwakurium w zdolności do wywoływania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Na podstawie badań na kotach oszacowano, że izomer cis cis ma jedną dziesiątą siły blokowania nerwowo-mięśniowego pozostałych dwóch stereoizomerów.

Głównym mechanizmem unieczynnienia miwakurium jest enzymatyczna hydroliza przez cholinesterazę osoczną, w wyniku której powstaje czwartorzędowy alkohol oraz czwartorzędowy monoester. Badania farmakologiczne na kotach i psach wykazały, że metabolity wykazują nieznaczną aktywność nerwowo-mięśniową, autonomiczną lub sercowo-naczyniową w stężeniach wyższych niż obserwowane u ludzi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Miwakurium badano pod kątem mutagenności w czterech 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 na zwierzętach wykazały, że miwakurium nie ma negatywnego wpływu na rozwój płodu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Miwakurium, roztwór, ma odczyn kwaśny (pH około 4,5) i nie powinien być łączony z silnie zasadowymi roztworami np. z barbituranami.
Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarty: 2 lata

Okres trwałości po otwarciu ampułki

Po otwarciu produkt leczniczy powinien być zużyty natychmiast.

Okres trwałości po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 48 godzin w temperaturze 30°C i 2 do 8°C po rozcieńczeniu z roztworami do infuzji (wymienionymi w sekcji 6.6) w stężeniu 0,5 mg/mL.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik. Czas przechowywania roztworu zwykle nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 mL lub 10 mL roztworu w ampułkach z bezbarwnego szkła typu I, z jednym punktem cięcia.
Ampułki zapakowane są w osłonkę. Osłonki zapakowane są w tekturowe pudełko.

Wielkości opakowań:

5 lub 10 ampulek po 5 mL

5 lub 10 ampulek po 10 mL

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Ampułka powinna być sprawdzona wizualnie przed użyciem. Należy stosować wyłącznie przezroczyste i wolne od cząsteczek roztwory.

Ze względu na to, że lek nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, roztwór miwakurium powinien być używany w całkowicie aseptycznych warunkach, a każde rozcieńczenie przeprowadzane bezpośrednio przed użyciem. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu w otwartych ampułkach należy wyrzucić.

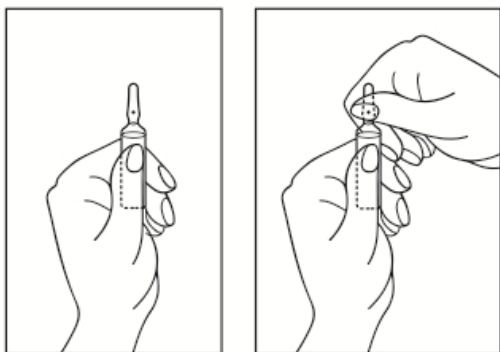
Wykazano, że miwakurium można łączyć z niektórymi lekami powszechnie stosowanymi w okresie okołoperacyjnym, występującymi w postaci roztworów kwaśnych. Gdy przez tę samą założoną na stałe igłę lub kaniulę podaje się miwakurium i inne leki znieczulające, a nie wykazano możliwości łączenia tych leków, po wstrzyknięciu każdego leku należy każdorazowo przepłukać układ izotonicznym roztworem soli fizjologicznej.

Mivacurium Kalceks jest kompatybilny z następującymi roztworami do infuzji:

- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu
- 50 mg/mL (5%) dożylny roztwór glukozy
- 1,8 mg/mL (0,18%) roztwór chlorku sodu i 40 mg/mL (4%) roztwór glukozy
- płyn Ringera z mleczanami

Instrukcja otwierania ampułki:

- 1) Obrócić ampułkę kolorowym punktem w górę. Jeśli w górnej części ampułki znajduje się roztwór, należy delikatnie stuknąć palcem, aby przenieść cały roztwór do dolnej części ampułki.
- 2) Użyć obu rąk, aby otworzyć ampułkę; trzymając dolną część ampułki w jednej ręce, drugą ręką odłamać górną część ampułki w kierunku od kolorowego punktu (patrz obrazek poniżej).



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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
LV-1057 Rīga
Łotwa
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO