

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mivacron 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mivakuriumkloridi 2,14 mg vastaten 2 mg/ml mivakuriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Luustolihasjen relaksaation aikaansaamiseksi sekä endotrakeaalisen intuboinnin ja kontrolloidun hengityksen mahdollistamiseksi yleisanestesian yhteydessä aikuisille ja lapsille 2 kuukauden iästä lähtien.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus injektiona laskimoon (i.v.) aikuisille:

Mivacron annetaan 5–15 sekuntia kestäväenä injektiona laskimoon (i.v.). Keskimääräinen ED95 on yleisanestesiassa olevilla aikuisilla 0,07 mg/kg (annosväli 0,06–0,09).

Intubaatiota varten suositellaan annosta 0,2 mg/kg 30 sekuntia kestäväenä injektiona; tämä saa yleensä aikaan hyvät intubaatio-olosuhteet 2–2,5 minuutissa. Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 0,25 mg/kg jaettuna kahteen annokseen (ensin 0,15 mg/kg ja 30 sekuntia myöhemmin 0,1 mg/kg). Tämä saa yleensä aikaan hyvät intubaatio-olosuhteet 1,5–2,0 minuutissa ensimmäisestä annoksesta.

Suosittelava ensimmäinen bolusannos aikuisille on 0,07–0,25 mg/kg. Lihasrelaksaation kesto on yhteydessä annokseen: 0,07, 0,15, 0,20 ja 0,25 mg/kg:n annos saa yleensä aikaan kliinisesti riittävän relaksaation n. 13, 16, 20 ja 23 minuutiksi. 0,15 mg/kg ja sitä pienemmät annokset voidaan antaa 5–15 sekuntia kestävinä injektioina. Kardiovaskulaaristen vaikutusten minimoimiseksi tätä suuremmat annokset tulee antaa yli 30 sekunnin kuluessa.

Täydellistä relaksaatiota voidaan tarpeen mukaan pidentää antamalla Mivacron-lisäannoksia. Yleisanestesian aikana annettavat mivakuriumin lisäannokset 0,1 mg/kg pidentävät yleensä relaksaatiota noin 15 minuutilla. Toistuvatkan lisäannokset eivät aiheuta hermo-lihasliitosta salpaavan vaikutuksen kumuloitumista.

Inhaloitavat anesteetit, kuten isofluraani tai enfluraani potensioivat mivakuriumin hermo-lihasliitosta salpaavaa vaikutusta. Jos stabiili anestesia on saatu aikaan käyttäen isofluraania tai enfluraania, suositeltua mivakuriumin alkuannosta tulee vähentää jopa 25 %.

Halotaanilla näyttää olevan vain vähäinen mivakuriumia potensoiva vaikutus, eikä annoksen pienentäminen liene tarpeen. Kun spontaani palautuminen on alkanut, täydellinen palautuminen vie noin 15 minuuttia annoksesta riippumatta.

Mivakuriumilla aikaansaatu lihasrelaksaatio voidaan kumota nopeasti käyttäen standardiannoksia antikoliiniesteraaseja. Koska spontaani palautuminen mivakuriumilla aikaansaadusta relaksaatiosta on nopeaa, relaksaatiota ei tarvitse kumota lääkaineilla, mikäli toipuminen on todettu kliinisesti ja varmennettu relaksografilla. Vastaläkkeet lyhentävät palautumista vain 5–6 minuuttia.

Käyttö infuusiona:

Mivakuriumia voidaan antaa jatkuvana infuusiona silloin, kun halutaan ylläpitää lihasrelaksaatiota. Jos infuusio aloitetaan siinä vaiheessa, kun spontaani palautuminen ensimmäisestä bolusannoksesta on alkanut, voidaan relaksaatiota ylläpitää infuusionopeudella 8–10 mikrog/kg/min (0,5–0,6 mg/kg/h).

Infuusionopeus tulee säätää potilaan perifeerisen hermoärsytysvasteen ja kliinisten kriteerien perusteella. Infuusionopeuden muutokset tulee tehdä noin 1 mikrog/kg/min (= 0,06 mg/kg/h) lisäyksinä. Yleensä samaa infuusionopeutta tulisi pitää yllä vähintään 3 minuuttia ennen muutosta. Keskimäärin 6–7 mikrog/kg/min:n annos ylläpitää hermo-lihasliitoksen salpauksen 89–99 %:n tasolla. Stabiilin isofluraani- tai enfluraanianestesian yhteydessä infuusionopeutta tulisi vähentää jopa 40 %:lla. Tutkimus on osoittanut, että sevofluraanin yhteydessä mivakuriumin infuusionopeutta tulisi vähentää jopa 50 %:lla. Kun käytetään halotaania, pienemmät annoksen pienennykset voivat olla riittäviä.

Palautumisajat infuusiona annetusta mivakuriumista ovat riippumattomia infuusion kestosta ja samat kuin boluksena annetusta. Jatkuvaan mivakurium-infuusioon ei ole liittynyt takyfyliaksian kehittymistä eikä hermo-lihasliitoksen salpauksen kumuloitumista.

Mivacron 2 mg/ml -valmistetta voidaan käyttää infuusiona laimentamattomana.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta.

Pediatriset potilaat

Annostus 7 kk–12-vuotiaille lapsille:

Mivakuriumin ED95-annos 7 kk–12-vuotiaille lapsille on suurempi kuin aikuisille (noin 0,1 mg/kg), vaikutus alkaa lapsilla nopeammin, kliinisesti tehokas vaikutusaika on lyhyempi ja spontaani palautuminen on nopeampaa. Suositeltava alkuannos 7 kk–12-vuotiaille lapsille bolusinjektiona on 0,1–0,2 mg/kg annettuna 5–15 sekunnissa. Kun mivakuriumia käytetään balansoidun narkootti- tai halotaanianestesian aikana, 0,2 mg/kg:n annos saa aikaan kliinisesti tehokkaan salpauksen keskimäärin 9 minuutiksi.

Intubaatiota varten suositellaan 7 kk–12-vuotiaille lapsille annosta 0,2 mg/kg. Yleensä tällä annoksella saadaan aikaan maksimaalinen salpaus 2 minuutissa, jonka kuluttua intubaation tulisi myös olla mahdollista.

Ylläpitoannoksia tarvitaan lapsilla yleensä useammin kuin aikuisilla. Olemassa olevan tiedon perusteella näyttää siltä, että 0,1 mg/kg:n ylläpitoannokset pitkittävät kliinisesti tehokasta salpausta keskimäärin 6–9 minuuttia narkootti- tai halotaanianestesian aikana. Täydellinen palautuminen kestää yleensä noin 10 minuuttia siitä, kun spontaani palautuminen on alkanut.

Käyttö infuusiona:

Annosteltaessa mivakuriumia infuusiona, infuusionopeuden on yleensä oltava lapsilla suurempi kuin aikuisilla. Halotaanianestesian aikana 89–99 %:n salpauksen ylläpitämiseen tarvittava keskimääräinen infuusionopeus 7–23- kk:n ikäisille lapsille on noin 11 mikrog/kg/min (n. 0,7 mg/kg/h) (vaihteluväli 3–26 mikrog/kg/min [n. 0,2–1,6 mg/kg/h]).

2–12-vuotiaille lapsille vastaava keskimääräinen infuusionopeus on noin 13–14 mikrog/kg/min (noin 0,8 mg/kg/h) (vaihteluväli 5–31 mikrog/kg/min [n. 0,3–1,9 mg/kg/h]) halotaani- tai narkoottianestesian aikana.

Inhaloitavat aineet potentoivat mivakuriumin hermo-lihasliitosta salpaavaa vaikutusta. Tutkimus on osoittanut, että sevofluraanin yhteydessä mivakuriumin infuusionopeutta tulisi vähentää jopa 70 % 2–12-vuotiaille lapsille.

Enimmillään 5 tuntia kestävät, jatkuvat mivakurium-infuusiot eivät ole johtaneet takyfylaksiaan tai hermo-lihasliitoksen salpauksen kumuloitumiseen. Yli 5 tuntia kestäviä infuusioita ei ole tutkittu.

Annostus 2–6-kk:n ikäisille lapsille:

Mivakuriumin ED95 on 2–6-kk:n ikäisille lapsille sama kuin aikuisille (0,07 mg/kg), mutta vaikutus alkaa nopeammin, kliinisesti tehokas vaikutus kestää vähemmän aikaa ja spontaani palautuminen on nopeampaa.

2–6-kk:n ikäisille lapsille suositellaan bolusannosta 0,1–0,15 mg/kg annettuna 5–15 sekuntia kestävästä injektiona. Kun mivakurium annetaan stabiilin halotaanianestesian aikana, 0,15 mg/kg:n annos saa aikaan kliinisesti tehokkaan salpauksen keskimäärin 9 minuutiksi.

2–6-kk:n ikäisten lasten intubaatioon suositellaan annosta 0,15 mg/kg. Yleensä tällä annoksella saadaan aikaan maksimaalinen salpaus 1,4 minuutissa, jonka kuluttua intubaation tulisi myös olla mahdollista.

Ylläpitoannoksia tarvitaan 2–6-kk:n ikäisille lapsille yleensä useammin kuin aikuisille. Olemassa olevan tiedon perusteella näyttää siltä, että 0,1 mg/kg:n ylläpitoannokset pitkittävät kliinisesti tehokasta salpausta keskimäärin 7 minuuttia halotaanianestesian aikana. Täydellinen palautuminen kestää yleensä noin 10 minuuttia siitä, kun spontaani palautuminen on alkanut.

Käyttö infuusiona:

Annosteltaessa mivakuriumia infuusiona, infuusionopeuden on yleensä oltava 2–6-kk:n ikäisille lapsille suurempi kuin aikuisille. Halotaanianestesian aikana 89–99 %:n salpauksen ylläpitoon tarvittava keskimääräinen infuusionopeus on 11 mikrog/kg/min (noin 0,7 mg/kg/h) (vaihteluväli 4–24 mikrog/kg/min [noin 0,2–1,5 mg/kg/h]).

Vastasyntyneet ja alle 2-kk:n ikäiset lapset:

Mivakuriumkloridin turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneiden ja alle 2-kk:n ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Annossuosituksia ei voida antaa.

Iäkkäät:

Iäkkäillä potilailla, jotka saavat yksittäisiä mivakuriumin bolusannoksia, vaikutuksen alkaminen, sen kesto ja palautumisnopeus voivat olla 20–30 % pitempiä kuin nuoremmilla potilailla.

Iäkkäille potilaille voi myös olla tarpeen pienentää infuusionopeutta tai pienentää bolusinjektiona annettavia ylläpitoannoksia tai antaa niitä harvemmin.

Astmapotilaat:

Potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä astma, alkuannos on annettava vähintään 60 sekunnin kestoisena.

Potilaat, joilla on sydän-verisuonisairaus:

Potilaille, joilla on merkittävä sydän-verisuonisairaus, mivakuriumin alkuannos tulisi antaa 60 sekuntia kestävästä injektiona.

Mivakuriumia on annosteltu tällä tavalla ilman merkittäviä hemodynaamisia vaikutuksia potilaille, joille on tehty sydämen ohitusleikkaus tai läppäleikkaus.

Potilaat, joilla on voimakkaasti heikentynyt munuaistoiminta:

0,15 mg/kg:n annoksella aikaansaatu hermo-lihasliitoksen salpaus kestää noin 1,5-kertaisen ajan verrattuna verrokkiryhmään. Annos tulee siten määrittää yksilöllisen kliinisen vasteen perusteella.

Pitkittynyt ja voimistunut hermo-lihasliitoksen salpaus voi myös esiintyä potilailla, joilla on plasman alentuneesta koliiniesteraasipitoisuudesta johtuva akuutti tai krooninen munuaisten toiminnanvaja (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt:

0,15 mg/kg:n annoksella aikaansaatu salpaus kestää noin kolme kertaa niin kauan kuin verrokkipotilailla. Tämä liittyy potilailla havaittuun merkittävään plasman koliiniesteraasiaktiivisuuden alenemiseen. Annos tulee siten määrittää yksilöllisen kliinisen vasteen perusteella.

Potilaat, joilla on alentunut plasman koliiniesteraasiaktiivisuus:

Näillä potilailla on otettava huomioon hermo-lihasliitoksen salpauksen keston mahdollinen pidentyminen mivakuriumin annostelun jälkeen. Lievään koliiniesteraasiaktiivisuuden alenemiseen (ts. enintään 20 % alempi kuin normaaliarvon alaraja) ei liity kliinisesti merkittävää salpauksen pidentymistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Käyttö ylipainoisilla potilailla:

Ylipainoisille potilaille (paino on 30 % tai enemmän yli pituuden mukaisen ihannepainon) Mivacron-annos tulee laskea ihannepainon, ei todellisen painon mukaan.

Monitorointi:

Kaikkien hermo-lihasliitosta salpaavien lääkkeiden tavoin myös mivakuriumin käytön aikana suositellaan hermo-lihasliitoksen toiminnan monitorointia annostuksen yksilöllistämiseksi. Mivakuriumin vaikutuksen alkuvaiheessa TOF (train-of-four, neljän sarja -stimulaatio) -vaste ei heikkene merkittävästi. Intubointi on usein mahdollista ennen kuin peukalon TOF-vaste on kokonaan hävinnyt.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mivacron on kontraindisoitu potilaille, joiden tiedetään tai epäillään olevan homotsygoottisia epätyypillisen plasman koliiniesteraasigeenin suhteen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten kaikki muutkin hermo-lihasliitoksen salpaajat, mivakurium lamaa hengitystien lihakset ja muut luustolihakset, mutta sillä ei ole vaikutusta tajunnantasoon. Mivacronia saa antaa vain kokenut anestesioologi tai hänen huolellisen valvontansa alaisena, siten että on käytettävissä laitteisto endotrakeaalista intubointia ja avustettua ventilaatiota varten.

Mivacronin annon jälkeen pitkittynyt ja voimistunut hermo-lihasliitoksen salpaus on mahdollinen heikentyneestä plasman koliiniesteraasiaktiivisuudesta johtuen seuraavissa olosuhteissa tai patologisissa tiloissa:

- fysiologiset muutokset, kuten raskaus- ja lapsivuodeaika (ks. kohta 4.6)
- plasman koliiniesteraasin geneettisesti määräytyvät epänormaalisuudet (ks. jäljempänä ja kohta 4.3)
- vaikea yleistynyt tetanus, tuberkuloosi ja muut vaikeat tai krooniset infektiot
- krooninen heikentävä sairaus, pahanlaatuinen kasvain, krooninen anemia ja ravitsemushäiriö
- myksedeema ja kollageenisairaudet
- dekompensoitunut sydänsairaus
- peptinen haava
- palovammat (ks. jäljempänä)
- loppuvaiheen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

- akuutti, krooninen tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
- hoidosta johtuva: plasmanvaihdon, plasmafereesin tai sydän-keuhkokoneen käytön jälkeen sekä muun samanaikaisen lääkehoidon seurauksena (ks. kohta 4.5)

Plasman koliiniesteraasi metaboloituu mivakuriumin. Plasman koliiniesteraasiaktiivisuus saattaa olla alentunut potilailla, joilla on geneettinen plasman koliiniesteraasihäiriö (esim. potilailla, jotka ovat joko heterosyygoottisia tai homotsyygoottisia epätyypillisen plasman koliiniesteraasigeenin suhteen), ja useissa patologisissa tiloissa (ks. kohta 4.2, Potilaat, joilla maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt). Myös tietyt lääkkeet voivat heikentää koliiniesteraasiaktiivisuutta (ks. kohta 4.5). Lievillä reaktioilla (ts. korkeintaan 20 % alle normaaliarvon alarajan) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta vaikutusaikaan.

Kuten suksinyylikoliinillekin, potilaat, jotka ovat homotsyygoottisia epätyypillisen plasman koliiniesteraasigeenin suhteen (yksi 2 500 potilaasta), ovat erittäin herkkiä mivakuriumin hermo-lihasliitosta salpaavalle vaikutukselle. Kolmessa tällaisessa aikuispotilaassa pieni 0,03 mg/kg:n mivakurium-annos (joka on suunnilleen ED₁₀₋₂₀ genotyybiltään normaaleilla potilailla) sai aikaan täyden hermo-lihasliitoksen salpauksen 26:sta 128 minuuttiin.

Potilailla, jotka ovat heterosyygoottisia epätyypillisen plasman koliiniesteraasigeenin suhteen, kliinisesti tehokas salpaus 0,15 mg/kg:n mivakurium-annoksen jälkeen on noin 10 minuuttia pitempi kuin verrokipotilailla. Kun spontaani palautuminen oli alkanut, tavanomaiset annokset neostigmiiniä antagonisoivat hermo-lihasliitoksen salpauksen. (ks. kohta 4.2, Potilaat, joilla on alentunut plasman koliiniesteraasiaktiivisuus).

Palovammapotilaille saattaa kehittyä resistenssi non-depolarisoiville lihasrelaksanteille, ja he voivat taten tarvita suurempia annoksia. Toisaalta näillä potilailla voi olla myös alentunut plasman koliiniesteraasiaktiivisuus, mikä vaatii annoksen pienentämistä. Tästä johtuen palovammapotilaille tulee antaa koeannos, 0,015–0,020 mg/kg mivakuriumia, ja tämän jälkeen antaa sopivaa annostusta sen mukaan, mitä salpauksen monitorointi hermostimulaattorilla osoittaa.

Mivakurium-liuos on hapanta (pH n. 4,5), eikä sitä pidä sekoittaa samaan ruiskuun tai antaa saman neulan kautta kuin erittäin emäksisiä aineita (esim. barbituraattiliuokset). Sen on osoitettu olevan yhteensopiva eräiden yleisesti perioperatiivisesti käytettävien lääkeaineiden happamien liuosten, kuten fentanyylin, alfentaniilin, sufentaniilin, droperidolin ja midatsolaamin, kanssa. Jos muita anestesia-aineita annetaan saman kiinteän neulan tai kanyylin kautta kuin mivakuriumia ja yhteensopivuutta ei ole osoitettu, jokainen lääkeaine on huuhdottava erikseen läpi fysiologisen keittosuolaliuoksen kanssa.

Kuten muidenkin non-depolarisoivien lihasrelaksanttien käytön yhteydessä, myös mivakuriumin kohdalla voidaan odottaa lisääntyneitä herkkyitä lääkkeelle potilailla, joilla on *myasthenia gravis* tai jokin muu hermo-lihasliitoksen sairaus, ja kakeksiapotilailla. Vaikea happo-emäs- tai elektrolyyttinen epätasapaino voi lisätä tai vähentää herkkyitä mivakuriumille.

Varovaisuutta on noudatettava, kun mivakuriumia annetaan potilaille, joilla tiedetään olevan lisääntynyt herkkyys histamiinin vaikutuksille, esim. astma. Näille potilaille mivakurium tulee antaa yli 60 sekuntia kestävässä injektiona.

Varovaisuutta on noudatettava, kun mivakuriumia annetaan potilaille, joiden on osoitettu olevan yliherkkiä muille lihasrelaksanteille, koska tutkimuksissa allergisia ristireaktioita on esiintynyt usein (> 50 %).

Tutkimukset sioilla, jotka ovat herkkiä malignille hypertermialle, osoittivat, että mivakurium ei laukaise tätä syndroomaa. Mivakuriumia ei ole tutkittu ihmisillä, joilla on alttius maligniin hypertermiaan.

Potilaille, jotka voivat olla erityisen herkkiä verenpaineen laskulle, esim. hypovoleemisille potilaille, mivakurium tulee antaa 60 sekuntia kestäväenä injektiona.

Mivakurium on yhdistetty histamiinin vapautumiseen aikuisilla annoksella $\geq 0,2$ mg/kg ($\geq 3 \times \text{ED}_{95}$), kun lääke on annettu nopeana bolusinjektiona. Mivakuriumin 0,2 mg/kg:n annoksen hitaampi annostelu ja 0,25 mg/kg:n annoksen jaettu annostelu minimoivat näiden annosten kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Kliinisten lääketutkimusten mukaan 0,2 mg/kg:n annos nopeana bolusinjektiona ei näytä vaikuttavan valmisteen kardiovaskulaariseen turvallisuuteen lapsilla.

Suosittelulla annostuksella mivakuriumilla ei ole merkittävää vagusta tai ganglioita salpaavaa vaikutusta. Täten suositelluilla mivakuriumannoksilla ei ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia sydämen syketiheyteen eikä se vaikuta estävästi monien anestesia-aineiden tai leikkauksen aikana tapahtuvan vaguksen stimulaation aiheuttamaan bradykardiaan.

Mivakuriumin pitkäaikaisesta käytöstä tehohoidossa potilailla, jotka on kytketty hengityslaitteeseen, ei ole kokemusta.

Hermo-lihasliitoksen salpauksen kumoaminen: Kuten muidenkin lihasrelaksanttien kohdalla, merkkejä spontaanista palautumisesta pitäisi olla havaittavissa ennen kuin potilaalle annetaan kumoavia lääkeaineita (esim. neostigmiiniä). Suositellaan voimakkaasti, että ennen salpauksen kumoamista ja sen jälkeen käytetään perifeerisen hermon stimulaattoria palautumisen arvioimisessa.

Pediatriset potilaat

Käyttöä vastasyntyneille ja alle 2-kk:n ikäisille lapsille ei suositella riittämättömien tietojen vuoksi (ks. myös kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mivakuriumilla aikaansaadun hermo-lihasliitoksen salpauksen syvyys saattaa lisääntyä, jos käytetään samanaikaisesti inhaloitavia anestesia-aineita, kuten enfluraania, isofluraania, desfluraania, sevofluraania ja halotaania. Mivakuriumia on annettu turvallisesti suksinyylikoliinin avulla suoritettun trakeaalisen intuboinnin jälkeen. Spontaanin palautumisen suksinyylikoliinin annosta tulee olla alkanut ennen kuin annetaan mivakuriumia. Kuten muillakin non-depolarisoivilla lihasrelaksanteilla, lihasrelaksaation syvyys ja/tai kesto saattaa lisääntyä tai infuusiotarve vähentyä interaktiosta seuraavien lääkeaineiden kanssa:

Antibiootit: aminoglykosidit, polymyksiinit, spektinomysiini, tetrasykliinit, linkomysiini ja klindamysiini.

Rytmihäiriölääkkeet: propranololi, kalsiuminsalpaajat, lidokaiini, prokaiiniamidi, kinidiini.

Diureetit: furosemiidi ja mahdollisesti tiatsidit, mannitoli ja asetatsoliamidit.

Magnesiumsuolat.

Ketamiini.

Litiumsuolat.

Ganglioita salpaavat lääkkeet: trimetafaani, heksametoni.

Lääkkeet, jotka voivat vähentää plasman koliiniesteraasiaktiivisuutta, saattavat myös pidentää mivakuriumin lihasrelaksaatiovaikutusta. Näitä lääkkeitä ovat antimitoottiset lääkkeet, monoamiinioksidaasin estäjät, ekotiopaattijodidi, pankuroni, organofosfaatit, antikoliiniesteraasit, tietyt hormonit, bambuteroli ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa tietyt lääkkeet saattavat pahentaa tai paljastaa latentin *myasthenia graviksen* tai jopa saada myasteenisen syndrooman aikaan; tällaisessa tapauksessa herkkyys mivakuriumille lisääntyy. Tällaisia lääkkeitä ovat monet antibiootit, beetasalpaajat (propranololi, oksprenololi), rytmihäiriölääkkeet (prokaiiniamiidi, kinidiini), reumalääkkeet (klorokiini, D-penisillamiini), trimetafaani, klooripromatsiini, steroidit, fenytoiini ja litium.

Jos potilaalle annetaan eri non-depolarisoivien lihasrelaksanttien yhdistelmiä mivakuriumin käytön yhteydessä, tämä voi saada aikaan voimakkaamman hermo-lihasliitoksen salpauksen kuin mitä olisi odotettavissa yhtä vahvasta mivakuriumin kokonaisannoksesta. Synergistinen vaikutus voi vaihdella lääkeyhdistelmien mukaan.

Depolarisoivaa lihasrelaksanttia, kuten suksinyylikoliinia, ei tule antaa pidentämään non-depolarisoivien lihasrelaksanttien lihasrelaksaatiovaikutusta, sillä se voi johtaa pitkittyneeseen ja hankalaan hermo-lihasliitoksen salpaukseen, jota voi olla vaikea peruuttaa antikoliiniesteraasilääkkeillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

Raskaus

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että mivakuriumilla ei ole haitallisia vaikutuksia sikiön kehittymiselle. Mivakuriumia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidin odotettu kliininen etu ole suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Koliiniesteraasipitoisuudet plasmassa laskevat raskauden aikana. Mivakuriumia on käytetty ylläpitämään hermo-lihasliitoksen salpausta keisarileikkauksen aikana, mutta alentuneiden koliiniesteraasipitoisuuksien vuoksi infuusionopeuden vähentäminen oli välttämätöntä. Infuusionopeutta tulee mahdollisesti edelleen vähentää keisarileikkauksen aikana potilailla, joita on aiemmin hoidettu magnesiumsulfaattilla, koska magnesium potentoi mivakuriumin vaikutusta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö mivakurium ihmisen rintamaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mivakuriumia käytetään yleisanestesian liitännäishoitona, joten on huomioitava tavanomaiset yleisanestesiaan liittyvät varoimet. Mivakurium sinänsä ei enää toimenpiteen jälkeen vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmien ja frekvenssien mukaisesti. Frekvenssit määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: vaikea anafylaktinen tai anafylaktoidinen reaktio. Näitä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mivakuriumia yhdessä yhden tai useamman anestesia-aineen kanssa.

Sydän

Melko harvinaiset: ohimenevä takykardia*

Verisuonisto

Hyvin yleiset: ihon punohtuminen*

Melko harvinaiset: hypotensio*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: bronkospasmi*

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: eryteema*, urtikaria*

*Nämä vaikutukset ovat annosriippuvia, ja niihin on liittynyt histamiinin vapautumista. Ne ovat yleisempiä annettaessa aloitusannoksia 0,2 mg tai suurempia annoksia nopeasti. Nämä haittavaikutukset vähenevät, jos mivakuriumkloridia annetaan 30–60 sekuntia kestävässä injektiona, tai kahdessa osassa 30 sekunnin kuluessa.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili lapsilla vastaa aikuisilla todettua.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkki ja oireet:

Lihaskompressioiden yliannostuksen pääasiallinen vaikutus on pidentynyt lihasten lamaantuminen seurausvaikutuksineen. Hemodynaamisten sivuvaikutusten, varsinkin verenpaineen laskun, mahdollisuus saattaa myös lisääntyä.

Hoito:

Yliannostustapauksissa on tärkeää pitää hengitystiet auki avustetulla ylipaineventilaatiolla, kunnes spontaani hengittäminen on riittävää. Koska tajunnantaso ei ole laskenut, on tarpeen ylläpitää täyttä anestesiaa. Palautumista voidaan nopeuttaa antamalla antikoliiniesteraaseja, yhdessä atropiinin tai glykopyrrolaatin kanssa, kun esiintyy merkkejä spontaanista palautumisesta. Kardiovaskulaarista tukea voidaan antaa asettamalla potilas sopivaan asentoon sekä antamalla tarvittaessa nesteitä tai vasopressiivisiä aineita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Perifeerisesti vaikuttavat lihasrelaksantit, muut kvaternaariset ammoniumyhdisteet, ATC-koodi: M03AC10.

Mivakurium on erittäin selektiivinen, lyhytvaikutteinen non-depolarisoiva lihasrelaksantti, jonka vaikutus menee nopeasti ohi.

5.2 Farmakokinetiikka

Mivakuriumkloridi on yhdistelmä kolmesta stereoisomeeristä, jotka eivät muunnu keskenään toisikseen *in vivo*. Mivakuriumin puoliintumisaika vaihtelee 1,7:n ja 2,6 minuutin välillä terveillä nuorilla aikuisilla, joille on annettu 0,10–0,25 mg/kg mivakuriumia. Keskimääräinen plasman puhdistumisaika on 40–70 ml/min/kg, ja keskimääräinen jakautumistilavuus steady-state-tilanteessa on 0,08–0,11 mg/kg. Lyhyt puoliintumisaika ja suuri puhdistumisnopeus ovat sopusoinnussa mivakuriumin lyhyen vaikutusajan kanssa.

Farmakokineettiset parametrit terveillä vanhemmilla potilailla (68–77-vuotiaat) annoksen 0,1 mg/kg jälkeen eivät poikkea merkittävästi vastaavista parametreista terveillä nuorilla aikuisilla (21–47-vuotiaat).

Farmakokinetiikka ei ole merkittävästi erilainen vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa potevilla potilailla ja verrokeilla, joilla on normaali munuaisfunktio.

Loppuvaiheen maksan toiminnanvajauksesta kärsivillä potilailla puhdistuma plasmasta on 50 % hitaampaa ja puoliintumisaika pitempi (4,4 min vs. 1,8 min) kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali. Alentuneeseen puhdistumaan liittyy todennäköisesti huomattava plasman koliiniesteraasiaktiivisuuden aleneminen (30 % terveiden potilaiden arvoista).

Mivakuriumin primaarinen inaktivaatiomekanismi on plasman koliiniesteraasin välittämä hydrolyysi, jonka tuloksena syntyy kvaternaarin monoesteri, kvaternaarin alkoholi ja dikarboksihappo. Mivakuriumia erittyy muuttumattomana virtsaan ja sappeen vain vähäisiä määriä, mutta virtsa ja sappi ovat tärkeitä erittymisreittejä metaboliiteille. Tutkimukset, joissa näitä metaboliitteja annettiin kissoille ja koirille, osoittivat, että mikään metaboliiteista ei todennäköisesti salpaa hermo-lihasliitoksia merkittävästi mivakuriumin annon seurauksena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus:

Mivakuriumia on arvioitu neljällä lyhytkestoisella mutageenisuustestillä. Mivakurium oli ei-mutageeninen Amesin Salmonella-testissä, hiiren lymfoomatestissä, ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä testissä ja *in vivo* rotan luuydinsytogeenisuustestissä.

Karsinogeenisuus:

Mivakuriumin karsinogeenisuudesta ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Suolahappo, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Mivacron-liuos on hapanta (pH n. 4,5), eikä sitä pidä sekoittaa samaan ruiskuun tai antaa saman neulan kautta kuin erittäin emäksisiä aineita (esim. barbituraattiliuokset). Jos muita anestesia-aineita annetaan saman kiinteän neulan tai kanyylin kautta kuin Mivacron, jokainen aine on huuhdottava erikseen fysiologisella keittosuolaliuoksella.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Kun Mivacron laimennetaan johonkin kohdassa 4.2 mainituista liuksista suhteessa 1 + 3 (ts. pitoisuudeksi tulee 0,5 mg/ml), sen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina vähintään 48 tunnin ajan 30 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Ei saa jäättyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 x 5 ml, lasiampulli
5 x 10 ml, lasiampulli

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Mivacron voidaan laimentaa seuraaviin infuusionesteisiin:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi + 50 mg/ml (5 %) glukoosi
- Ringerin laktaatti (USP).

Kun Mivacron laimennetaan johonkin yllä mainituista liuksista suhteessa 1 + 3 (ts. pitoisuudeksi tulee 0,5 mg/ml), sen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina vähintään 48 tunnin ajan 30 °C:ssa. Mahdolliset laimennokset on suoritettava juuri ennen käyttöä ja lääkkeen antaminen tulisi aloittaa mahdollisimman pian sen jälkeen, koska Mivacron ei sisällä antimikrobista säilytysainetta. Jäljellä oleva liuos tulisi hävittää. Se on tarkoitettu käytettäväksi yhdelle potilaalle yhden leikkaussession aikana. Valmista liuosta ei tule säilyttää yli 12 tuntia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11506

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.6.1994
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 1.2.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.08.2017