

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

Luustolihassten relaksaation aikaansaamiseksi sekä trakeaalisen 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. Lihasselaksaation 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 mahdollisuuden 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. Toistuvatkaan 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. Vastalääkkeet 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 infuusionopeuden pienennykset voivat olla riittäviä.

Palautumisajat infuusiona annetusta mivakuriumista ovat riippumattomia infuusion kestosta ja samat kuin boluksena annetusta. Jatkuvaan mivakurium-infuusioon ei ole liittynyt takyfylysian 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 kestävä, jatkuvat mivakurium-infuusiot eivät ole johtaneet takyfyliksiaan 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 epätyyppillisen 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 tajunnantason. 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 metaboloi mivakuriumin. Plasman koliiniesteraasiaktiivisuus saattaa olla alentunut potilailla, joilla on geneettinen plasman koliiniesteraasihäiriö (esim. potilailla, jotka ovat joko heterotsygoottisia tai homotsygoottisia 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 homotsygoottisia 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 heterotsygoottisia 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 täten 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 fentanylin, 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 lisääntynyttä herkkyyttä lääkkeelle potilailla, joilla on *myasthenia gravis* tai jokin muu hermo-lihasliitoksen sairaus, ja kakeksiapotilailla. Vaikea happo-emäs- tai elektrolyyttinen epätasapaino voi lisätä tai vähentää herkkyyttä 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 kestäväinä 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.

Hermostuslihasliitoksen 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 hermostuslihasliitoksen salpauksen syvyys saattaa lisääntyä, jos käytetään samanaikaisesti inhaloitavia anestesia-aineita, kuten enfluraania, isofluraania, desfluraania, sevofluraania ja halotaania. Mivakuriumia on annettu turvallisesti suksinyyliikoliinin avulla suoritetun trakeaalisen intuboinnin jälkeen. Spontaanin palautumisen suksinyyliikoliinin 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 asetatsoliamidi.

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 lisääntyisi. Tällaisia lääkkeitä ovat monet antibiootit, beetasalpaajat (propranololi, oksprenololi), rytmihäiriölääkkeet (prokaiiniamidi, 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 suksinyyliholiinia, 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 magnesiumsulfaatilla, koska magnesium potentoi mivakuriumin vaikutusta.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö mivakurium ihmisen rintamaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mivakuriumia käytetään yleisanestesian liitännäishoitona, joten on huomioitava tavanomaiset yleisanestesiaan liittyvät varotoimet. 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 kudos

Melko harvinaiset: eryteema*, urtikaria*

*Nämä vaikutukset ovat annosriippuvaisia, 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 useina 30 sekuntia kestävinä injektioina.

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

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkkit ja oireet:

Lihaskalantien 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 riittävä. 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 kvaternaarinen monoesteri, kvaternaarinen 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 lymfomatestissä, ihmisen lymfosyyteillä tehdyssä testissä ja *in vivo* rotan luuydinsytogeneisuustestissä.

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 liuoksista 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 pakkauskoost

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 liuoksista 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

13.1.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mivacron 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mivakuriumklorid 2,14 mg motsvarande 2 mg/ml mivakurium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För skelettmuskelrelaxation samt för att möjliggöra trakeal intubering och kontrollerad ventilation vid generell anestesi hos vuxna och barn från 2 månader.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering vid administrering som intravenös (i.v.) injektion till vuxna:

Mivacron administreras som intravenös (i.v.) injektion under 5–15 sekunder. Genomsnittligt ED₉₅ hos vuxna vid generell anestesi är 0,07 mg/kg (dosintervall 0,06–0,09).

För intubering rekommenderas dosen 0,2 mg/kg administrerad som injektion under 30 sekunder, vilket i regel ger goda betingelser för intubering inom 2–2,5 minuter. Alternativt kan 0,25 mg/kg ges uppdelat på två doser (först 0,15 mg/kg och 30 sekunder senare 0,1 mg/kg). Detta ger i regel goda betingelser för intubering inom 1,5–2,0 minuter efter den första dosen.

Rekommenderad initial bolusdos för vuxna är 0,07–0,25 mg/kg. Durationen av muskelrelaxationen är dosrelaterad. Doser om 0,07, 0,15, 0,20 och 0,25 mg/kg ger i allmänhet kliniskt adekvat relaxation under ca 13, 16, 20 och 23 minuter. Doser upp till 0,15 mg/kg kan administreras som injektion under 5–15 sekunder. Doser större än detta ska administreras under längre tid än 30 sekunder för att minimera risken för kardiovaskulära effekter.

Fullständig relaxation kan efter behov förlängas med ytterligare doser av Mivacron. Ytterligare doser om 0,1 mg/kg mivakurium under generell anestesi förlänger i allmänhet relaxationen med cirka 15 minuter. Upprepade tilläggsdoser ger inte upphov till kumulativ neuromuskulär blockad.

Den neuromuskulära blockaden av mivakurium potentieras av inhalationsanestetika som t.ex. isofluran eller enfluran. När stabil anestesi med isofluran eller enfluran har uppnåtts rekommenderas dosreduktion med upp till 25 % av initialdosen av mivakurium.

Halotan förefaller endast ha en minimalt potentiell effekt på mivakurium och dosreduktion är sannolikt inte nödvändig. Så snart spontan återhämtning har kommit igång är tiden till fullständig återhämtning cirka 15 minuter oberoende av dosen.

Muskelrelaxationen efter administrering av mivakurium kan snabbt hävas med standarddos av kolinesterashämmare. Eftersom spontan återhämtning från muskelrelaxationen efter administrering av mivakurium sker snabbt behöver relaxationen inte hävas med läkemedel om återhämtningen är kliniskt konstaterad och bekräftad med relaxografi. Antidoter förkortar återhämtningen med endast 5–6 minuter.

Administrering som infusion:

Mivakurium kan ges som kontinuerlig infusion för att upprätthålla muskelrelaxation. Om infusionen startas när spontan återhämtning från en initial bolusdos har kommit igång kan relaxationen upprätthållas med en infusionshastighet av 8–10 mikrog/kg/min (0,5–0,6 mg/kg/h). Infusionshastigheten ska justeras efter patientens perifera nervrespons och kliniska kriterier. Justeringen av infusionshastigheten ska göras med ökningarna om cirka 1 mikrog/kg/min (= 0,06 mg/kg/h). I allmänhet ska samma infusionshastighet upprätthållas i minst 3 minuter innan förändring görs. En genomsnittlig dos om 6–7 mikrogram/kg/minut upprätthåller 89–99 % neuromuskulär blockad. Under stabil anestesi med isofluran eller enfluran ska infusionshastigheten minska med upp till 40 %. En prövning har visat att tillsammans med sevofluran ska infusionshastigheten för mivakurium reduceras med upp till 50 %. Vid användning av halotan kan mindre reduktion av infusionshastigheten vara tillräcklig.

Återhämtningstiderna efter infusion av mivakurium är oberoende av infusionstiden och likadan som efter en bolusdos. Kontinuerlig infusion av mivakurium har inte associerats med utveckling av takyfyaxi eller kumulativ neuromuskulär blockad.

Mivacron 2 mg/ml kan användas utspädd för infusion.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Pediatrisk population

Dosering för barn 7 månader–12 år:

ED₉₅ för barn 7 månader–12 år är större än för vuxna (cirka 0,1 mg/kg), hos barn har mivakurium ett snabbare tillslag, kortare klinisk effektiv duration samt snabbare spontan återhämtning. Rekommenderad initial bolusdos till barn 7 månader–12 år är 0,1–0,2 mg/kg administrerad som injektion under 5–15 sekunder. När mivakurium används under balanserad narkos- eller halotananestesi ger en dos på 0,2 mg/kg kliniskt effektiv blockad under 9 minuter i genomsnitt.

För intubering rekommenderas dosen 0,2 mg/kg till barn 7 månader–12 år. I allmänhet uppnås maximal blockad med denna dos inom 2 minuter varefter intubering även bör vara möjlig.

Barn kräver generellt mer frekventa underhållsdoser än vuxna. Baserat på tillgängliga data förefaller underhållsdoser på 0,1 mg/kg förlänga den kliniskt effektiva blockaden med i genomsnitt 6–9 minuter under narkos- eller halotananestesi. När spontan återhämtning kommit igång blir den i allmänhet fullständig inom ungefär 10 minuter.

Administrering som infusion:

Vid administrering av mivakurium som infusion ska infusionshastigheten i allmänhet vara högre för barn än för vuxna. För att upprätthålla 89–99 % blockad under halotananestesi krävs en genomsnittlig infusionshastighet om cirka 11 mikrog/kg/min för barn 7–23 månader (cirka 0,7 mg/kg/h) (intervall 3–26 mikrog/kg/min [cirka 0,2–1,6 mg/kg/h]).

För barn 2–12 år är motsvarande genomsnittliga infusionshastighet cirka 13–14 mikrog/kg/min (cirka 0,8 mg/kg/h) (intervall 5–31 mikrog/kg/min [ca 0,3–1,9 mg/kg/h]) under halotan- eller narkosanestesi.

Inhalerade substanser potentierar den neuromuskulärt blockerande effekten av mivakurium. En prövning har visat att tillsammans med sevofluran ska infusionshastigheten för mivakurium

reduceras med upp till 70 % för barn 2–12 år.

Kontinuerliga infusioner av mivakurium under högst 5 timmar har inte lett till takyfylaxi eller kumulativ neuromuskulär blockad. Längre infusioner än 5 timmar har inte undersökts.

Dosering för barn 2–6 månader:

ED₉₅ för barn 2–6 månader är likadan som för vuxna (0,07 mg/kg) men med snabbare tillslag, kortare klinisk effektiv duration samt snabbare spontan återhämtning.

Rekommenderad bolusdos till barn 2–6 månader är 0,1–0,15 mg/kg administrerad som injektion under 5–15 sekunder. När mivakurium administreras under stabil halotananestesi ger en dos på 0,15 mg/kg kliniskt effektiv blockad under 9 minuter i genomsnitt.

För intubering av barn 2–6 månader rekommenderas dosen 0,15 mg/kg. I allmänhet uppnås maximal blockad med denna dos inom 1,4 minuter varefter intubering även bör vara möjlig.

Barn 2–6 månader kräver generellt mer frekventa underhållsdoser än vuxna. Baserat på tillgängliga data förefaller underhållsdoser på 0,1 mg/kg förlänga den kliniskt effektiva blockaden med i genomsnitt 7 minuter under halotananestesi. När spontan återhämtning kommit igång blir den i allmänhet fullständig inom ungefär 10 minuter.

Administrering som infusion:

Vid administrering av mivakurium som infusion ska infusionshastigheten i allmänhet vara högre för barn 2–6 månader än för vuxna. För att upprätthålla 89–99 % blockad under halotananestesi krävs en genomsnittlig infusionshastighet om 11 mikrog/kg/min (cirka 0,7 mg/kg/h) (intervall 4–24 mikrog/kg/min [cirka 0,2–1,5 mg/kg/h]).

Nyfödda och spädbarn under 2 månader:

Säkerhet och effekt av mivakuriumklorid hos nyfödda och spädbarn under 2 månader har inte fastställts. Inga dosrekommendationer kan ges.

Äldre patienter:

Hos äldre patienter som får enstaka bolusdoser av mivakurium kan tillslaget, effektdurationen och återhämtningshastigheten vara 20–30 % längre än hos yngre patienter.

För äldre patienter kan det även vara nödvändigt att minska infusionshastigheten eller underhållsdoserna med bolusinjektion eller att ge dem med längre intervall.

Astmapatienter:

Till patienter med kliniskt betydelsefull astma ska den initiala dosen administreras under loppet av minst 60 sekunder.

Patienter med kardiovaskulär sjukdom:

Till patienter med uttalad kardiovaskulär sjukdom ska den initiala dosen av mivakurium injiceras under loppet av 60 sekunder.

Mivakurium har administrerats på detta sätt utan påtagliga hemodynamiska effekter på patienter som har genomgått bypassoperation eller klaffoperation.

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion:

Effektdurationen av neuromuskulär blockad med dosen 0,15 mg/kg är cirka 1,5 gånger längre än hos en referensgrupp. Dosen ska således bestämmas med ledning av individuell klinisk respons.

Förlängd och förstärkt neuromuskulär blockad kan också förekomma hos patienter med akut eller kroniskt nedsatt njurfunktion till följd av minskade nivåer av kolinesteras i plasma (se avsnitt 4.4).

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion:

Effektdurationen av neuromuskulär blockad med dosen 0,15 mg/kg är cirka 3 gånger längre än hos en referensgrupp. Detta beror på den påtagligt reducerade kolinesterasaktiviteten i plasma som har setts hos patienterna. Dosen ska således bestämmas med ledning av individuell klinisk respons.

Patienter med nedsatt kolinesterasaktivitet i plasma:

Hos dessa patienter ska en eventuellt förlängd effektduration av den neuromuskulära blockaden efter administrering av mivakurium beaktas. Små minskningar i kolinesterasaktivitet (dvs. högst 20 % under nedre gränsen för normalvärdet) medför ingen kliniskt betydelsefull förlängning av blockaden (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Överviktiga patienter:

Till överviktiga patienter (med vikt 30 % eller mer över idealvikten i förhållande till kroppslängd) ska dosen av Mivacron beräknas enligt idealvikt, och inte efter faktisk kroppsvikt.

Övervakning:

Liksom med alla neuromuskulärt blockerande läkemedel rekommenderas övervakning av den neuromuskulära funktionen vid användning av mivakurium för att individualisera doseringen. Vid den initiala fasen av effekten av mivakurium försämras inte TOF-responsen (train-of-four) nämnvärt. Intubering är ofta möjlig innan tummens TOF-respons helt har försvunnit.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Mivacron är kontraindicerat till patienter som är känt eller misstänkt homozygota med avseende på atypisk kolinesterasgen (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom alla andra neuromuskulära blockerare förlamar mivakurium andningsmuskulatur och annan skelettmuskulatur men har ingen effekt på medvetandenivån. Mivacron får endast ges av eller under överinseende av erfarna anestesiloger med tillgång till utrustning för endotrakeal intubering och assisterad ventilation.

Förlängd och förstärkt neuromuskulär blockad efter administrering av Mivacron kan förekomma på grund av nedsatt kolinesterasaktivitet i plasma vid nedanstående förhållanden och patologiska tillstånd:

- fysiologiska förändringar såsom graviditet och tiden strax efter förlossning (se avsnitt 4.6)
- genetiska avvikelser i kolinesteras i plasma (se nedan och avsnitt 4.3)
- svår generell tetanus, tuberkulos och andra svåra eller kroniska infektioner
- kronisk försvagande sjukdom, malign tumör, kronisk anemi och näringsrubbnings
- myxödem och kollagen sjukdom
- dekompenenserad hjärtsjukdom
- peptiskt sår
- brännskador (se nedan)
- terminal leversvikt (se avsnitt 4.2)
- akut, kronisk eller terminal njursvikt (se avsnitt 4.2)
- iatrogen: till följd av plasmabyte, plasmaferes eller efter behandling med hjärt-lungmaskin och som resultat av annan samtidig läkemedelsadministrering (se avsnitt 4.5).

Mivakurium metaboliseras av kolinesteras i plasma. Kolinesterasaktiviteten i plasma kan vara nedsatt hos patienter med en genetisk avvikelse hos kolinesteras i plasma (t.ex. patienter som är antingen heterozygota eller homozygota med avseende på atypisk kolinesterasgen) och vid ett flertal patologiska tillstånd (se avsnitt 4.2, Patienter med svårt nedsatt leverfunktion). Vissa läkemedel kan också försämra kolinesterasaktiviteten (se avsnitt 4.5). Lindriga reaktioner (dvs. högst 20 % under den nedre gränsen för normalvärdet) har ingen kliniskt relevant inverkan på effektdurationen.

Liksom med succinylkolin är patienter som är homozygota med avseende på atypisk kolinesterasgen (1 av 2 500 patienter) extremt känsliga för den neuromuskulärt blockerande effekten av mivakurium. Hos tre vuxna sådana patienter gav en liten dos mivakurium om 0,03 mg/kg (likvärdigt med ED₁₀₋₂₀ hos genotypiskt normala patienter) en total neuromuskulär blockad i 26 till 128 minuter.

Hos patienter som är heterozygota med avseende på atypisk kolinesterasgen varar kliniskt adekvat blockad av en dos mivakurium om 0,15 mg/kg ca 10 minuter längre än hos kontrollpatienter. När spontan återhämtning hade inletts antagoniserades neuromuskulär blockad med konventionella doser av neostigmin (se avsnitt 4.2, Patienter med nedsatt kolinesterasaktivitet i plasma).

Brännskadade patienter kan utveckla resistens mot icke-depolariserande muskelrelaxerande medel och därför behöva högre doser. Dock kan dessa patienter ha sänkt kolinesterasaktivitet i plasma, vilket kräver sänkning av dosen. Följaktligen ska brännskadade patienter ges en testdos på 0,015–0,020 mg/kg mivakurium följt av lämplig dosering utifrån övervakning av blockaden med en nervstimulator.

Mivakuriumlösningen är sur (pH ca 4,5) och ska därför inte blandas i samma spruta eller administreras genom samma nål som starkt alkaliska substanser (t.ex. barbituratlösningar). Den har visat sig vara kompatibel med vissa läkemedel vanligen använda under operation som ges som sura lösningar, t.ex. fentanyl, alfentanil, sufentanil, droperidol och midazolam. Om andra anestetiska ämnen administreras genom samma kateter eller kanyl som mivakurium och kompatibilitet inte har visats, ska genomspolning med fysiologisk koksaltlösning mellan varje läkemedel utföras.

Liksom med andra icke-depolariserande muskelrelaxerande medel kan en ökad känslighet för mivakurium förväntas hos patienter med *myasthenia gravis* eller andra former av neuromuskulär sjukdom och patienter i kakektiskt tillstånd. Svåra syra-bas- eller elektrolyttrubbningar kan minska eller öka känsligheten för mivakurium.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av mivakurium till patienter som har visat ökad känslighet för effekterna av histamin, t.ex. astma. Mivakurium ska administreras till dessa patienter som injektion under mer än 60 sekunder.

Försiktighet ska iakttas när mivakurium administreras till patienter med påvisad överkänslighet mot andra muskelrelaxerande medel eftersom allergiska korsreaktioner ofta har rapporterats (> 50 %).

Undersökningar på svin som är känsliga för malign hypertermi visade att mivakurium inte utlöser detta syndrom. Mivakurium har inte undersökts på patienter med ökad risk för malign hypertermi.

Till patienter som kan vara särskilt känsliga för blodtrycksfall, t.ex. hypovolemiska patienter, ska mivakurium administreras som injektion under loppet av 60 sekunder.

Mivakurium har associerats med frisättning av histamin hos vuxna vid en dos $\geq 0,2$ mg/kg ($\geq 3 \times ED_{95}$) efter en snabb bolusinjektion. Långsammare administrering av dosen 0,2 mg/kg och uppdelad administrering av dosen 0,25 mg/kg minimerar de kardiovaskulära effekterna av dessa doser. Enligt kliniska prövningar förefaller inte en snabb bolusinjektion med dosen 0,2 mg/kg påverka den kardiovaskulära säkerheten hos barn.

Mivakurium har inte någon påtaglig vagolytisk eller ganglieblockerande effekt inom rekommenderad dosering. De rekommenderade doserna av mivakurium har således inte någon kliniskt betydelsefull effekt på hjärtfrekvensen och motverkar därför inte den bradykardi som orsakas av många anestetika eller av vagusstimulering under kirurgi.

Erfarenhet saknas av långtidsinfusion av mivakurium till respiratorbehandlade intensivvårdspatienter.

Reversering av neuromuskulär blockad: Liksom med andra muskelavslappnande medel ska tecken på

spontan återhämtning iaktas innan patienten behandlas med reverserande läkemedel (t.ex. neostigmin). Användning av perifer nervstimulering är starkt rekommenderat för att bedöma återhämtning före och efter reversering av den neuromuskulära blockaden.

Pediatrik population

Användning till nyfödda och spädbarn under 2 månader rekommenderas inte på grund av otillräckliga data (se även avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den neuromuskulära blockaden av mivakurium kan potentiäras vid användning tillsammans med inhalationsanestetika såsom enfluran, isofluran, desfluran, sevofluran och halotan. Mivakurium har givits säkert efter trakeal intubering med hjälp av succinylkolin. Spontan återhämtning efter dosen av succinylkolin ska ha kommit igång innan mivakurium administreras. I likhet med andra icke-depolariserande muskelrelaxerande medel kan graden och/eller durationen av muskelrelaxationen öka eller infusionsbehovet minska som resultat av interaktion med följande läkemedel:

Antibiotika: aminoglykosider, polymyxiner, spektinomycin, tetracykliner, linkomycin och klindamycin.

Antiarytmika: propranolol, kalciumantagonister, lidokain, prokainamid och kinidin.

Diuretika: furosemid och möjligen tiazider, mannitol och acetazolamid.

Magnesiumsalter.

Ketamin.

Litiumsalter.

Ganglieblockerande medel: trimetofan, hexametonium.

Läkemedel som kan reducera kolinesterasaktiviteten i plasma kan även förlänga den muskelrelaxerande effekten av mivakurium. Dessa läkemedel inkluderar antimitotika, MAO-hämmare, ekotiopatjodid, pankuronium, organofosfater, kolinesterashämmare, vissa hormoner, bambuterol och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI).

I sällsynta fall kan vissa läkemedel förvärra eller utlösa latent *myasthenia gravis* eller till och med framkalla myasteniskt syndrom, varvid ökad känslighet för mivakurium kan förväntas. Sådana läkemedel innefattar ett flertal antibiotika, betablockerare (propranolol, oxprenolol), antiarytmika (prokainamid, kinidin), antireumatika (klorokin, D-penicillamin), trimetofan, klorpromazin, steroider, fenytoin och litium.

Samtidig administrering av kombinationer av icke-depolariserande muskelrelaxantia och mivakurium kan ge en högre grad av neuromuskulär blockad än vad som kan förväntas av en lika stor totaldos av mivakurium. Den synergistiska effekten kan variera mellan olika läkemedelskombinationer.

Depolariserande muskelrelaxantia som succinylkolin ska inte ges för att förlänga den muskelrelaxerande effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia eftersom detta kan resultera i långvarig och komplex neuromuskulär blockad som kan vara svår att häva med kolinesterashämmande läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts.

Graviditet

Djurstudier har visat att mivakurium inte har skadliga effekter på fosterutvecklingen. Mivakurium

ska inte användas under graviditet om inte den förväntade kliniska nyttan för modern överväger eventuella risker för barnet.

Kolinesterasnivåerna i plasma sjunker under graviditet. Mivakurium har använts för att upprätthålla neuromuskulär blockad under kejsarsnitt, men en minskning av infusionshastigheten har varit nödvändig på grund av sänkta kolinesterasnivåer. Infusionshastigheten kan behöva minskas ytterligare under kejsarsnitt hos patienter som tidigare behandlats med magnesiumsulfat eftersom magnesium förstärker effekten av mivakurium.

Amning

Uppgift saknas om mivakurium passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mivakurium används som adjuvans till generell anestesi och därför gäller sedvanliga försiktighetsåtgärder för generell anestesi. Efter ingreppet påverkar mivakurium i sig inte längre förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Mycket sällsynta: svår anafylaktisk eller anafylaktoid reaktion har rapporterats hos patienter som har fått mivakurium tillsammans med en eller flera anestetika.

Hjärtat

Mindre vanliga: övergående takykardi*

Blodkärl

Mycket vanliga: hudrodnad (flushing)*

Mindre vanliga: hypotension*

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: bronkospasm*

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: erytem*, urtikaria*

*Dessa effekter är dosrelaterade och anses bero på histaminfrisättning. De förekommer oftare efter snabba initiala doser om 0,2 mg/kg eller högre. Risken minskar om mivakuriumklorid administreras som injektion under loppet av 30–60 sekunder eller som uppdelade injektioner, var och en under loppet av 30 sekunder.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen hos barn motsvarar den som har konstaterats hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom:

Förlängd muskelförlamning och konsekvenserna av detta är de huvudsakliga effekterna av överdosering med muskelavslappande medel. Risken kan öka för hemodynamiska biverkningar, särskilt blodtrycksfall.

Behandling:

Vid överdoseringsfall är det av yttersta vikt att andningsvägarna hålls fria med kontrollerad övertrycksventilation tills spontan andning är tillräcklig. Fullständig anestesi är nödvändig eftersom medvetandenivån inte är sänkt. Återhämtning kan påskyndas genom tillförsel av kolinesterashämmare tillsammans med atropin eller glykopyrrolat så snart tecken på spontan återhämtning observeras. Kardiovaskulärt stöd kan ges genom att placera patienten i lämpligt läge och vid behov tillförsel av vätska eller vasopressiva medel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perifert verkande muskelavslappande medel, övriga kvartära ammoniumföreningar, ATC-kod: M03AC10.

Mivakurium är ett mycket selektivt, kortverkande icke-depolariserande muskelavslappande medel med snabbt övergående effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Mivakuriumklorid är en kombination av tre stereoisomerer som inte omvandlas sinsemellan till varandra *in vivo*. Mivakurium har en halveringstid som varierar mellan 1,7 och 2,6 minuter hos friska unga vuxna som har fått 0,10–0,25 mg/kg mivakurium. Genomsnittligt plasmaclearance är 40–70 ml/min/kg och genomsnittlig distributionsvolym vid steady state är 0,08–0,11 mg/kg. Den korta halveringstiden och den höga clearancehastigheten stämmer överens med den korta effektdurationen av mivakurium.

De farmakokinetiska parametrarna hos friska äldre patienter (68–77 år) efter en dos om 0,1 mg/kg avviker inte i någon avsevärd grad från motsvarande parametrar hos friska unga vuxna (21–47 år).

Det finns inga väsentliga skillnader i farmakokinetiken hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och referenspersoner med normal njurfunktion.

Hos patienter med terminal leversvikt är clearance i plasma 50 % långsammare och halveringstiden längre (4,4 min jämfört med 1,8 min) än hos patienter med normal leverfunktion. Nedsatt clearance är sannolikt associerad med en signifikant minskning av kolinesterasaktiviteten i plasma (30 % av friska patienters värden).

Den primära mekanismen för inaktivering av mivakurium är hydrolys medierad av kolinesteras i plasma och resulterar i en kvartär monoester, en kvartär alkohol och dikarboxylsyra. Mivakurium utsöndras oförändrat i urin och galla i små mängder, men urin och galla är viktiga utsöndringsvägar

för metaboliterna. Studier där dessa metaboliter administrerades till katter och hundar visade att ingen av metaboliterna sannolikt blockerar neuromuskulära förbindelser i någon större grad efter administrering av mivakurium.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet:

Mivakurium har utvärderats med fyra kortvariga mutagenicitetstest. Mivakurium är icke-mutagent i Ames Salmonella-test, lymfomtest på möss, test på humana lymfocyter och *in vivo* i cytogenicitetstest på benmärg hos råttor.

Karcinogenicitet:

Det finns inga data om mivakuriums karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Mivacron injektionsvätska är sur (pH ca 4,5) och ska därför inte blandas i samma spruta eller administreras genom samma nål som starkt alkaliska substanser (t.ex. barbituratlösningar). Om andra anestetika ges via samma venkateter eller kanyl som Mivacron rekommenderas ska genomspolning med fysiologisk koksaltlösning mellan varje läkemedel utföras.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter spädning av Mivacron i någon av vätskorna som anges i avsnitt 4.2 i förhållande 1 + 3 (dvs. till koncentrationen 0,5 mg/ml) har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats i minst 48 timmar vid 30 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 x 5 ml, glasampull
5 x 10 ml, glasampull

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Mivacron kan spädas i följande infusionsvätskor:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid
- 50 mg/ml (5 %) glukos
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid + 50 mg/ml (5 %) glukos
- Ringers laktat (USP).

Efter spädning av Mivacron i någon av de ovanstående vätskorna i förhållande 1 + 3 (dvs. till

koncentrationen 0,5 mg/ml) har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats i minst 48 timmar vid 30 °C. Eventuella spädningar ska utföras strax före användning och administreringen av läkemedlet ska påbörjas strax därefter då Mivacron inte innehåller antimikrobiella konserveringsmedel. Överbliven lösning ska kasseras. Lösningen är avsedd för en patient under en operationssession. Färdigberedd lösning får inte sparas längre än 12 timmar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11506

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.6.1994
Datum för den senaste förnyelsen: 1.2.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.1.2022