

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MIVACRON 20 mg/10 ml, soluție injectabilă/ perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Mivacron 20 mg/10 ml, soluție injectabilă/perfuzabilă

10 ml soluție injectabilă conțin mivacuriu 20 mg, sub formă de clorură de mivacuriu.

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Mivacron 20 mg/10 ml, soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluție injectabilă/ perfuzabilă

Soluție limpede, fără particule vizibile (pH-ul aproximativ 4,5).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mivacron este un blocant neuromuscular, antidepolarizant, cu selectivitate foarte mare, cu acțiune de scurtă durată, cu acțiune rapid reversibilă. Mivacron este indicat ca adjuvant al anesteziei generale, pentru relaxarea musculaturii scheletice și pentru a facilita intubația traheală și ventilația mecanică la adulți, copii și sugari cu vârsta de 2 luni și peste.

Soluția injectabilă Mivacron nu conține conservanți antimicrobieni și este destinată utilizării pentru un singur pacient.

4.2 Doze și mod de administrare

- **Adulți**

Administrarea injectabilă a Mivacron la adulți:

Mivacron se administrează prin injecție intravenoasă (i.v.). La adulții supuși narcozei, doza medie necesară pentru a determina inhibarea în proporție de 95% a răspunsului manifestat prin contracția unică a adductorului policelui, la stimularea nervului ulnar (ED₉₅), este de 0,07 mg/kg (între 0,06 și 0,09).

Doza inițială (*in bolus*) recomandată pentru adulți sănătoși este cuprinsă între 0,07 și 0,25 mg/kg. Durata blocului neuromuscular este în relație cu doza. Dozele de 0,07, 0,15, 0,20 și 0,25 mg/kg determină un bloc neuromuscular efectiv clinic pentru aproximativ 13, 16, 20 și respectiv 23 minute. Doze de până la 0,15 mg/kg pot fi administrate în 5 – 15 secunde. Doze mai mari pot fi administrate în 30 secunde pentru a minimaliza posibilitatea apariției reacțiilor adverse cardiovasculare.

Pentru intubația traheală sunt recomandate următoarele scheme de administrare:

- O doză de 0,2 mg/kg administrată timp de 30 secunde, determină condiții bune până la foarte bune pentru intubația traheală în 2,0 – 2,5 minute.
- O doză de 0,25 mg/kg administrată fracționat (0,15 mg/kg urmată la 30 secunde de 0,1 mg/kg) determină condiții bune până la foarte bune pentru intubația traheală în 1,5 până la 2,0 minute de la administrarea primei fracțiuni a dozei.

Pentru Mivacron în timpul instalării efectului, nu se observă o scădere semnificativă a răspunsului motor al adductorului policelui la stimularea nervului ulnar de tip TOF (train-of-four – stimulare prin patru impulsuri supramaximale succesive, la intervale de 0,5 s). Deseori se poate intuba traheea înainte de abolirea completă a răspunsului TOF al adductorului policelui.

Blocul neuromuscular complet poate fi prelungit prin doze de întreținere de Mivacron. Fiecare doză de 0,1 mg/kg administrată în timpul anesteziei narcotice determină un bloc efectiv clinic adițional de aproximativ 15 minute. Dozele succesive suplimentare nu prezintă riscul de acumulare a efectului blocant neuromuscular.

Blocul neuromuscular determinat de Mivacron este potențat de anestezia cu izofluran sau enfluran. Dacă a fost obținută starea de echilibru a anesteziei cu izofluran sau enfluran, doza inițială recomandată de Mivacron trebuie scăzută cu până la 25%. Halotanul pare să aibă numai un efect minim de potențare asupra Mivacron, iar scăderea dozei de Mivacron probabil că nu este necesară.

Odată ce revenirea spontană a început, ea este completă în aproximativ 15 minute și este independentă de mărimea dozei de Mivacron administrată.

Blocul neuromuscular determinat de Mivacron poate fi reversibil prin administrare de doze standard de anticolinesterazice. Totuși, deoarece revenirea spontană după Mivacron este rapidă, reversibilitatea prin anticolinesterazice nu este în mod obișnuit necesară, deoarece micșorează timpul de revenire cu numai 5 - 6 minute.

Administrarea perfuzabilă:

Perfuzia continuă cu Mivacron poate fi utilizată pentru menținerea blocului neuromuscular. Rata de perfuzie recomandată este 8 – 10 μg/kg și minut (0,5 – 0,6 mg/kg și oră), din momentul în care se observă semne precoce de revenire spontană după o doză inițială de Mivacron.

Rata de perfuzie inițială trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului la stimularea nervoasă periferică și de statusul clinic. Ajustarea ratei perfuziei trebuie efectuată prin creșteri succesive a dozelor cu câte 1 μg/kg și minut (0,06 mg/kg și oră). În general, o anumită rată de perfuzie trebuie menținută timp de cel puțin 3 minute înainte de modificare. În medie, o rată a infuziei de 6 – 7 μg/kg și minut va menține blocul neuromuscular în intervalul 89 – 99%, la adulții care primesc anestezie narcotică. În timpul stării de echilibru a anesteziei cu izofluran sau enfluran, trebuie luată în considerare scăderea ratei perfuziei cu până la 40%. Un studiu a demonstrat că rata de perfuzie a clorurii de mivacurium poate fi scăzută cu până la 50% în cazul administrării concomitente cu sevofluran. Pentru halotan pot fi necesare reduceri mai mici ale ratei perfuziei.

Revenirea spontană după perfuzia cu Mivacron este independentă de durata perfuziei și este comparabilă cu revenirea după doză unică.

Perfuzia continuă cu Mivacron nu a fost asociată cu apariția tahifilaxiei sau cumulara efectului de bloc neuromuscular.

Mivacron poate fi utilizat nediluat pentru perfuzie.

Mivacron este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile:

- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,9% m/v).
- soluție perfuzabilă de glucoză (5%).
- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,18% m/v) și glucoză (4% m/v).
- Soluție injectabilă Ringer Lactat, Farmacopeea Statelor Unite (FSU)

Când este diluat cu soluțiile perfuzabile enumerate, în proporție de 1 la 3 (de exemplu pentru a obține o concentrație de 0,5 mg/ml), Mivacron s-a dovedit a fi stabil din punct de vedere chimic și fizic timp pentru cel puțin 48 ore la 30°C. Totuși, deoarece medicamentul nu conține conservanți antimicrobieni, trebuie administrat imediat după diluare. Orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

- **Copii cu vârste între 7 luni și 12 ani**

Mivacron are un indice ED₉₅ (doza care produce o deprimare de 95% a răspunsului motor la stimularea nervoasă cu stimul unic) mai mare (aproximativ 0,1 mg/kg), un debut al acțiunii rapid, o durată de acțiune clinic efectivă mai scurtă și o reversibilitate a efectului mai rapidă la copiii cu vârste cuprinse între 7 luni și 12 ani comparativ cu adulții.

Doza *in bolus* recomandată pentru copiii cu vârste cuprinse între 7 luni și 12 ani este de 0,1 – 0,2 mg/kg administrate timp de 5 – 15 secunde. Când administrarea se face în timpul anesteziei cu halotan sau a anesteziei narcotice, o doză de 0,2 mg/kg produce un blocaj efectiv clinic de 9 minute.

Doza de mivacuriu recomandată pentru intubare traheală la copii cu vârste cuprinse între 7 luni și 12 ani este de 0,2 mg/kg. Deoarece blocul maxim se obține la 2 minute după administrarea acestor doze, intubația traheală este posibilă în această perioadă.

În general, sugarii și copiii necesită mai frecvent doze de întreținere decât la adulți. Datele disponibile sugerează că o doză de întreținere de 0,1 mg/kg va produce un blocaj efectiv clinic adițional de 6 – 9 minute în timpul anesteziei cu halotan sau a anesteziei narcotice.

De îndată ce revenirea spontană începe, ea este completă în aproximativ 10 minute.

Administrarea perfuzabilă:

În general, sugarii și copiii necesită rate de perfuzie mai mari decât la adulți. În timpul anesteziei cu halotan, rata medie de perfuzie necesară pentru a menține 89 – 99% din blocul neuromuscular la pacienți cu vârste cuprinse între 7 și 23 de luni este de aproximativ de 11 μg/kg și minut (aproximativ 0,7 mg/kg și oră) [cu o variație cuprinsă între 3 – 26 μg/kg și minut (aproximativ 0,2 – 1,6 mg/kg și oră)].

La copiii cu vârste cuprinse între 2 și 12 ani, rata medie de perfuzie echivalentă sub anestezie cu halotan sau anestezie narcotică este de aproximativ 13 – 14 μg/kg și minut (aproximativ 0,8 mg/kg și oră) [cu o variație cuprinsă între 5 – 31 μg/kg și minut (aproximativ 0,3 – 1,9 mg/kg și oră)].

Acțiunea blocantă neuromusculară a mivacuriului este potențată de anesteziicele inhalatorii. Un studiu a arătat că rata de perfuzie a mivacuriului trebuie redusă cu până la 70% la administrarea concomitentă cu sevofluran la copii cu vârsta cuprinsă între 2 – 12 ani.

- **Sugari cu vârste între 2 - 6 luni**

Mivacron are un indice ED₉₅ (doza care produce o deprimare de 95% a răspunsului motor la stimularea nervoasă cu stimul unic) similar cu al adulților (aproximativ 0,07 mg/kg), dar o instalare mai rapidă, o durată de acțiune clinic efectivă mai scurtă și o reversibilitate a efectului mai rapidă la sugarii cu vârste cuprinse între 2 și 6 luni în comparație cu adulții.

Doza *in bolus* recomandată pentru sugarii cu vârste cuprinse între 2 și 6 luni este de 0,1 și 0,15 mg/kg administrate timp de 5 – 15 secunde. Când administrarea se face în timpul anesteziei stabile cu halotan, o doză de 0,15 mg/kg produce un blocaj efectiv clinic de 9 minute.

Doza de mivacurium recomandată pentru intubare traheală la sugarii cu vârste cuprinse între 2 și 6 luni este de 0,15 mg/kg. Blocul maxim se obține la aproximativ 1,4 minute după administrarea acestei doze și intubația traheală este posibilă în această perioadă.

La sugarii cu vârste cuprinse între 2 și 6 luni, dozele de întreținere necesare sunt mai frecvente decât la adulți. Datele disponibile sugerează ca o doză de întreținere de 0,1 mg/kg va produce un blocaj efectiv clinic adițional de 7 minute în timpul anesteziei cu halotan.

De îndată ce revenirea spontană începe, ea este completă în aproximativ 10 minute.

Administrarea perfuzabilă:

În general, sugarii cu vârste cuprinse între 2 și 6 luni necesită rate de perfuzie mai mari decât la adulți. În timpul anesteziei cu halotan, rata medie de perfuzie necesară pentru a menține 89 – 99% din blocul neuromuscular este de aproximativ 11 μg/kg și minut (aproximativ 0,7 mg/kg și oră) [cu o variație cuprinsă între 4 – 24 μg/kg și minut (aproximativ 0,2 – 1,5 mg/kg și oră)].

- **Nou-născuți și copiii cu vârsta mai mică de 2 luni**

Nu a fost stabilită încă siguranța și eficacitatea clorurii de mivacurium la nou-născuți și copiii cu vârstă mai mică de 2 luni. Nu poate fi făcută nici o recomandare asupra posologiei.

- **Vârstnici**

La pacienții vârstnici care primesc o doză unică de Mivacron *in bolus*, timpul de debut și durata efectului, precum și rata de revenire pot fi mai mari comparativ cu cele caracteristice pacienților tineri cu 20 – 30%. De asemenea, pacienții vârstnici pot necesita rate mai mici de perfuzie sau doze de întreținere mai mici și mai puțin frecvente.

- **Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare**

La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare clinic semnificative, doza inițială de Mivacron trebuie administrată pe o perioadă de timp de peste 60 secunde. Mivacron a fost administrat astfel, cu efecte hemodinamice minime, la pacienții care urmează să fie supuși intervențiilor chirurgicale pe cord.

- **Pacienții cu insuficiență renală**

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, durata efectivă clinic a blocului determinat de o doză de 0,15 mg/kg este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. Consecutiv, dozele trebuie ajustate în funcție de răspunsul clinic individual.

Prelungirea și intensificarea blocului neuro-muscular poate apărea, de asemenea, și la pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică, ca rezultat al reducerii activității colinesterazei plasmatice (vezi pct. 4.4).

- **Pacienții cu insuficiență hepatică**

La pacienții cu insuficiență hepatică terminală, durata efectivă clinic a blocului determinat de o doză de 0,15 mg/kg este de aproximativ 3 ori mai mare decât la pacienții cu funcție hepatică normală. Această

prelungire este în relație cu scăderea semnificativă a activității colinesterazei plasmaticе, observată la acești pacienți. Ulterior, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic individual.

- **Pacienți cu activitate scăzută a colinesterazei plasmaticе:**

Mivacuriul este metabolizat de către colinesteraza plasmatică. Activitatea colinesterazei plasmaticе poate fi diminuată în prezența anomaliilor genetice ale colinesterazei plasmaticе (de exemplu, pacienții heterozigoți sau homozigoți pentru gena colinesterazei plasmaticе atipice), în diferite condiții patologice (vezi pct. 4.4) și prin administrarea anumitor medicamente (vezi pct. 4.5).

Posibilitatea prelungirii blocului neuromuscular după administrarea de Mivacron trebuie luată în considerare la pacienții cu activitate scăzută a colinesterazei plasmaticе. Scăderile ușoare (adică sub 20% față de limita inferioară a valorilor normale) nu sunt asociate cu efecte clinice semnificative asupra duratei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

- **Pacienți obezi**

La pacienții obezi (greutate cu peste 30% mai mare decât cea ideală pentru înălțimea lor), doza inițială de Mivacron trebuie să se bazeze pe greutatea ideală și nu pe cea actuală.

Monitorizare:

Similar tuturor blocantelor neuromusculare, monitorizarea funcției neuromusculare este recomandată în timpul utilizării Mivacron, pentru a individualiza doza necesară.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la mivacuriu sau la oricare dintre excipienții produsului.

Pacienții cunoscuți sau suspectați a fi homozigoți pentru gena colinesterazei plasmaticе atipice (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Similar celorlalte blocante neuromusculare, Mivacron paralizează musculatura respiratorie și ceilalți mușchi scheletici, dar nu are efect asupra stării de conștiență. Mivacron trebuie administrat numai de către sau sub supravegherea atentă a unui anestezist cu experiență și cu facilități adecvate pentru intubație endotraheală și ventilație artificială.

Prelungirea și intensificarea blocadei neuro-musculare după administrarea de mivacuriu poate surveni secundar scăderii activității colinesterazei plasmaticе în următoarele stări sau condiții patologice:

- variații fiziologice, cum este cazul sarcinii și în perioada post-partum (vezi pct. 4.6).
- anomalii ale colinesterazei plasmaticе determinate genetic (vezi mai jos și pct. 4.3).
- tetanos sever generalizat, tuberculoză și alte infecții severe sau cronice.
- afecțiuni cronice debilitante, neoplazii, anemie cronică și malnutriție.
- mixedem și boli de colagen
- boli cardiace decompensate
- ulcer peptic
- arsuri (vezi mai jos)
- insuficiență hepatică în stadiu terminal (vezi pct. 4.2)
- insuficiență renală acută, cronică sau în stadiu terminal (vezi pct. 4.2)
- iatrogen: după înlocuirea plasmеi, plasmafereză, by-pass cardio-pulmonar și ca rezultat al tratamentului medicamentos concomitent (vezi pct. 4.5).

Ca și în cazul suxametoniuului/succinilcolinei, pacienții adulți sau copii homozigoți pentru gena colinesterazei plasmaticе atipice (1 la 2500 pacienți) sunt extrem de sensibili la efectul blocant neuromuscular al Mivacron. La trei astfel de pacienți adulți, o doză mică de 0,03 mg/kg (ce reprezintă

aproximativ DE_{10-20} la pacienții genotipic normali), a determinat un bloc neuromuscular complet timp de 26 – 128 minute.

La pacienții heterozigoți pentru gena colinesterazei plasmatică atipice, durata clinic eficientă a blocului neuromuscular indus de mivacurium în doză de 0,15 mg/kg este cu aproximativ 10 minute mai lungă decât în grupul pacienților de control.

Odată ce a început revenirea spontană, blocul neuromuscular la acești pacienți a fost antagonizat utilizând doze convenționale de neostigmină.

Pacienții cu arsuri pot dezvolta rezistență la blocantele neuromusculare și pot necesita doze crescute. Totuși, acești pacienți pot avea și o activitate redusă a colinesterazei plasmatică, necesitând scăderea dozei. În consecință, la pacienții cu arsuri trebuie administrată o doză test de 0,015 până la 0,020 mg/kg mivacurium, urmată de doze adecvate obținute în urma monitorizării blocului cu un stimulator nervos.

La adulți, doze $\geq 0,2$ mg mivacurium/kg ($\geq 3 \times DE_{95}$) a fost asociată cu eliberarea de histamină, când se administrează *in bolus*, rapid. Totuși, administrarea lentă a unei doze de 0,2 mg/kg mivacurium și administrarea fracționată a dozei de 0,25 mg/kg mivacurium, minimizează efectele cardiovasculare ale acestor doze. În studiile clinice, siguranța cardiovasculară nu pare a fi compromisă la copiii cărora le-a fost administrat un bolus rapid de 0,2 mg/kg.

Administrarea Mivacron la pacienți cu antecedente sugestive de sensibilitate crescută la histamină, de exemplu pacienți cu astm bronșic, se va face cu precauție. Administrarea Mivacron la acești pacienți se va face pe o perioadă mai mare de 60 secunde.

De asemenea, trebuie dovedită precauție la administrarea Mivacron la pacienții care au arătat hipersensibilitate la alte blocante neuromusculare, deoarece a fost raportată o rată ridicată de sensibilitate încrucișată (mai mare de 50%) între substanțe blocante neuromusculare.

Mivacron se va administra pe o perioadă de 60 secunde la pacienții cu sensibilitate neobișnuită la scăderi ale tensiunii arteriale, de exemplu cei hipovolemici.

Mivacron nu are proprietăți blocante ganglionare sau vagale semnificative, la dozele recomandate. Dozele recomandate de Mivacron nu au consecutiv efecte clinice semnificative asupra frecvenței cardiace și nu contracarează bradycardia determinată de numeroase anestezice sau prin stimulare vagală în timpul operației.

Similar altor blocante neuromusculare antidepolarizante, sensibilitatea crescută la mivacurium este posibilă la pacienții cu miastenia gravis, cu alte forme de afecțiuni neuromusculare și la pacienții cașectici. Tulburările acido-bazice și electrolitice severe pot crește sau scădea sensibilitatea la mivacurium.

Soluția de Mivacron este acidă (pH de aproximativ 4,5) și nu trebuie amestecată în aceeași seringă sau administrată simultan prin același ac cu soluții puternic alcaline (de exemplu soluții conținând barbiturice). A fost dovedită compatibilitatea cu unele medicamente utilizate perioperator frecvent cum sunt soluții acide, de exemplu fentanil, alfentanil, sufentanil, droperidol și midazolam. Atunci când alte anestezice sunt administrate prin același ac sau canula folosite pentru Mivacron, iar compatibilitatea n-a fost demonstrată, se recomandă ca fiecare medicament să fie administrat după ce acul sau canula au fost spălate cu ser fiziologic.

Studiile efectuate la porci susceptibili de a dezvolta hipertermie malignă au indicat faptul că Mivacron nu este trigger (declanșator) pentru acest sindrom. Mivacron nu a fost studiat la pacienții susceptibili de a dezvolta hipertermie malignă.

Nu există informații despre utilizarea pe termen lung a Mivacron la pacienții ventilați mecanic în secția de terapie intensivă.

Reversibilitatea blocului neuromuscular: la fel ca și pentru alte blocante neuromusculare, semnele de revenire spontană trebuie urmărite înaintea administrării de anticolinesterazice (de exemplu: neostigmină). Utilizarea unui stimulator nervos periferic pentru a evalua revenirea înainte și după dispariția blocului neuromuscular este strict recomandată.

Precauții farmaceutice

Deoarece nu conține nici un conservant antimicrobian, Mivacron trebuie utilizat în condiții aseptice și diluarea să se facă imediat înainte de administrare. Orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Soluția de Mivacron este acidă (pH-ul aproximativ 4,5) și nu trebuie amestecată în aceeași seringă sau administrată simultan prin același ac cu soluții puternic alcaline (de exemplu, soluții de barbiturice). A fost dovedită compatibilitatea cu unele medicamente sub formă de soluții acide utilizate perioperator în mod frecvent. Când alte anestezice sunt administrate prin același ac sau canulă folosite pentru Mivacron, iar compatibilitatea n-a fost demonstrată, se recomandă ca fiecare medicament să fie administrat după ce acul sau canula au fost spălate cu ser fiziologic.

Nu se recomandă administrarea la nou-născuți sau copii cu vârstă mai mică de 2 luni, deoarece există informații limitate privind administrarea la această grupă de vârstă. (a se vedea și pct. 4.2)

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Blocul neuromuscular determinat de Mivacron poate fi crescut prin utilizarea concomitentă a anesteziilor inhalatorii cum ar fi enfluran, izofluran, sevofluran și halotan.

Mivacron a fost administrat în siguranță după intubația traheală facilitată cu succinilcolină. Revenirea spontană după succinilcolină trebuie observată înainte de administrarea de Mivacron.

Similar tuturor blocantelor neuromusculare antidepolarizante, amplitudinea și/sau durata blocului neuromuscular antidepolarizant pot fi crescute, iar necesarul de mivacurii poate fi scăzut ca rezultat al interacțiunii cu:

- antibiotice, inclusiv aminoglicozide, polimixine, spectinomycină, tetraciline, lincomicina și clindamicina;
- medicamente antiaritmice: propranolol, blocante ale canalelor de calciu, lidocaină, procainamidă și chinidină;
- diuretice: furosemidă și posibil tiazide, manitol și acetazolamidă;
- săruri de magneziu;
- ketamină;
- săruri de litiu;
- ganglioplegice: trimetofan, hexametoni.

Medicamentele care pot să scadă activitatea colinesterazei plasmatică pot, de asemenea, să prelungească blocul neuromuscular indus de Mivacron. Acestea includ medicamente anti-mitotice, inhibitori de MAO, iodura de ecotiopat (iodura de fosfolină), pancuroniu, substanțe organofosforice, anticolinesteraze, anumiți hormoni, bambuterol și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

Rareori, anumite medicamente pot agrava sau demasca miastenia gravis latentă sau pot induce un sindrom miastenic; sensibilitatea crescută la Mivacron va fi consecutivă acestui fenomen. Astfel de medicamente includ diferite antibiotice, beta-blocante (propranolol, oxprenolol), medicamente antiaritmice

(procainamidă, chinidină), medicamente antireumatice (clorochină, D-penicilamină), trimetafan, clorpromazină, steroizi, fenitoină și litiu.

Administrarea de blocante neuromusculare antidepolarizante concomitent cu Mivacron, poate determina un bloc neuromuscular mai mare față de cel care poate fi de așteptat cu o doză totală echivalentă de Mivacron. Orice efect sinergic poate varia în funcție de diferitele asocieri de medicamente.

Un relaxant muscular depolarizant, cum ar fi clorura de suxametoniu, nu trebuie administrat pentru a prelungi efectul de bloc neuromuscular al blocantelor antidepolarizante, deoarece aceasta poate avea drept rezultat un bloc prelungit și complex ce poate fi greu reversibil cu anticolinesterazice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate.

Sarcina

Studiile la animale au arătat că mivacuriul nu are efecte asupra dezvoltării fetale.

Mivacron nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât în cazul în care beneficiul clinic asupra mamei depășește orice risc potențial pentru făt.

Valoarea colinesterazei plasmatică scade în timpul sarcinii. Mivacuriul a fost utilizat în timpul intervenției chirurgicale de tip cezariană pentru a menține blocul neuromuscular dar, datorită valorilor scăzute de colinesterază plasmatică, a fost necesară ajustarea dozei la rata de perfuzie. O scădere ulterioară a ratei de perfuzie poate fi necesară în timpul operației cezariene la pacientele tratate anterior cu sulfat de magneziu, datorită efectului de potențare al magneziului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Mivacron este excretat în laptele uman.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Aceste precauții nu sunt relevante în cazul utilizării mivacuriului. Mivacuriu va fi întotdeauna folosit concomitent cu un anestezic general, prin urmare vor fi urmate precauțiile uzuale referitoare la desfășurarea de activități după o anestezie generală.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt listate mai jos în funcție de sistem, organ, clasă și frecvență. Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate după cum urmează : foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții severe anafilactice sau anafilactoide.

Reacțiile severe anafilactice sau anafilactoide au fost raportate la pacienții care au primit Mivacron în asociere cu unul sau mai multe anestezice.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: tahicardie tranzitorie*

Tulburări vasculare

*Foarte frecvente: senzație de căldură **

*Mai puțin frecvente: hipotensiune**

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

*Mai puțin frecvente: bronhospasm**

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: eritem, urticarie**

* În asociere cu utilizarea de Mivacron au fost raportate înroșirea pielii cu senzație de căldură, eritem, urticarie, hipotensiune arterială ușoară și tranzitorie, tahicardie tranzitorie sau bronhospasm, care au fost atribuite eliberării de histamină. Aceste reacții sunt dependente de doză și, cel mai frecvent, urmează după doze inițiale de 0,2 mg/kg sau mai mari, când se administrează rapid și sunt reduse când Mivacron este administrat în 30 până la 60 secunde sau în doze fracționate în 30 secunde.

Profilul de siguranță la copii este similar cu cel al adulților.

4.9 Supradozaj

Paralizia prelungită a musculaturii și consecințele ei sunt principalele semne ale supradozajului cu blocante neuromusculare. Totuși, riscul efectelor secundare hemodinamice, în special scăderea tensiunii arteriale, poate fi crescut.

Este esențială menținerea căilor respiratorii permeabile, împreună cu o ventilație asistată cu presiune pozitivă până când respirația spontană devine adecvată. Sedarea completă va fi necesară deoarece conștiința nu este afectată. Revenirea poate fi accelerată prin administrarea de anticolinesterazice, concomitent cu atropină sau glicopirilat la apariția revenirii spontane. Susținerea cardiovasculară prin poziționarea corectă a pacientului și administrarea de fluide sau medicamente vasopresoare ce asigură circulația cardiovasculară, poate fi necesară.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: relaxante musculare cu acțiune periferică; alți compuși cuaternari de amoniu.
Cod ATC: M03A C10

Mivacuriul este un relaxant antidepolarizant al musculaturii scheletice, cu o durată de acțiune scurtă care este hidrolizat de colinesteraza plasmatică. Mivacuriul se leagă competitiv de receptorii colinergici ai plăcii motorii pentru a preveni acțiunea acetilcolinei. Aceasta inhibă activitatea contractilă la nivelul mușchilor scheletici, conducând la paralizie musculară. Această acțiune este reversibilă prin administrarea de inhibitori de colinesterază, cum ar fi neostigmina și edrofoniu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Mivacuriul este un amestec de 3 stereoizomeri. Stereoizomerii trans-trans și cis-trans reprezintă 92% până la 96% din clorura de mivacuriu și, după cum s-a constatat în urma studiilor la pisică, potențialul lor de a determina bloc neuromuscular nu este semnificativ diferit între ele sau față de clorura de mivacuriu. Din studiile efectuate la pisică a rezultat faptul că izomerul cis-cis are o zecime din potențialul de a determina bloc neuromuscular al celorlalți doi stereoizomeri. Hidroliza enzimatică de către colinesteraza plasmatică reprezintă mecanismul primar pentru inactivarea mivacuriului și formează un metabolit de tip alcool

cuaternar și monoester cuaternar. Studiile de farmacologie la pisică și câine au arătat că metaboliții au o activitate neuromusculară, nervos-vegetativă sau cardiovasculară ne semnificativă la concentrații mai mari decât cele întâlnite la om.

Există căi multiple de degradare/eliminare pentru mivacuriu (cum ar fi hidroliza cu ajutorul esterazelor hepatice, eliminarea prin bilă și excreția renală).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mivacuriul a fost evaluat prin patru teste de mutagenitate pe termen scurt. Mivacuriul nu s-a dovedit mutagenic la testul Ames pe Salmonella, testul limfomului la șoarece, testul pe limfocite umane și testul citogenic *in vivo* pe măduvă osoasă de șobolan.

Nu există date despre potențialul carcinogen al mivacuriului.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate.

Studiile la animale au arătat că mivacuriul nu are efecte asupra dezvoltării fetale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Soluția de Mivacron are caracter acid (pH de aproximativ 4,5) și nu trebuie amestecată cu soluții foarte alcaline, cum ar fi barbituricele.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mivacron 20 mg/10 ml, soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră a câte 10 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Mivacron este compatibil cu o serie de medicamente (furnizate ca și soluții acide), care se utilizează în mod obișnuit în medicația pre- și postoperatorie.

Atunci când alți agenți anestezici sunt administrați prin același ac sau canula folosite pentru Mivacron, iar compatibilitatea n-a fost demonstrată, se recomandă ca fiecare medicament să fie administrat după ce acul sau canula au fost spălate cu ser fiziologic.

Deoarece nu conține nici un conservant antimicrobian, Mivacron trebuie utilizat în condiții aseptice și diluarea să se facă imediat înainte de administrare. Orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Mivacron este compatibil cu următoarele soluții perfuzabile:

- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,9% m/v).
- soluție perfuzabilă de glucoză 5%.
- soluție perfuzabilă de clorură de sodiu (0,18% m/v) și glucoză (4% m/v).
- Soluție injectabilă Ringer Lactat (USP).

Când este diluat cu soluțiile perfuzabile enumerate, în proporție de 1 la 3 (pentru a obține o concentrație de 0,5 mg/ml), Mivacron s-a dovedit a fi stabil din punct de vedere chimic și fizic timp pentru cel puțin 48 ore la 30°C. Totuși, deoarece produsul nu conține conservanți antimicrobieni, trebuie administrat imediat după diluare. Orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Instrucțiuni pentru deschiderea fiolei:

Fiolele sunt prevăzute cu punct de rupere (One Point Cut) și trebuie deschise urmând instrucțiunile de mai jos:

- se ține cu mâna partea inferioară a fiolei așa cum se indică în figura 1.
- se plasează cealaltă mână pe partea superioară a fiolei, cu degetul arătător pe punctul colorat și se apasă – așa cum este indicat în figura 2.

Figura 1

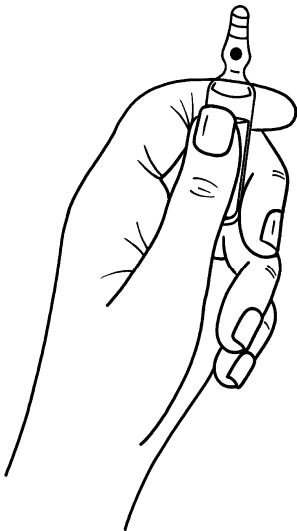
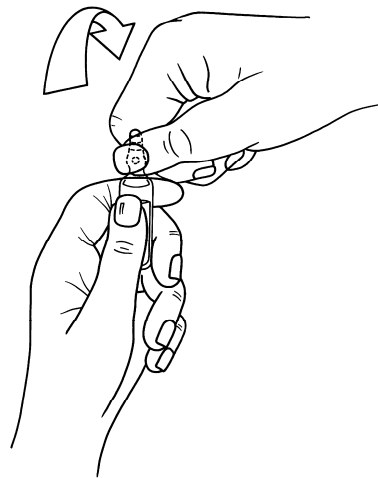


Figura 2



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus 24, Dublin, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mivacron 20 mg/10 ml, soluție injectabilă/soluție perfuzabilă:
2317/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REINNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Decembrie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2017