

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mivacron oplossing voor injectie 2 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mivacron bevat mivacuriumchloride, overeenkomend met 2 mg mivacurium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De steriele oplossing is waterig en de pH bedraagt ongeveer 4,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mivacron is geïndiceerd als add-on tijdens algehele anesthesie om de skeletspieren te verslappen en om endotracheale intubatie en kunstmatige beademing te vergemakkelijken, bij volwassenen en kinderen van 2 maanden en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het wordt in het algemeen aanbevolen de mate van neuromusculaire blokkade met een monitor te bepalen om de dosering individueel in te stellen en aldus overdosering te voorkomen.

Bij het gebruik van Mivacron wordt bij het intreden van de werking geen significante fading van de 'train-of-four' waargenomen. Het is vaak mogelijk om endotracheaal te intuberen voordat de 'train-of-four-reactie' van de musculus adductor pollicis volledig is verdwenen.

Mivacron is hypotoon. Bij de toediening dient hiermee rekening te worden gehouden.

Dosering bij volwassenen

Toediening als intraveneuze injectie

Mivacron wordt als intraveneuze injectie toegediend. De gemiddelde dosis benodigd voor 95% onderdrukking van de 'single twitch' van de musculus adductor pollicis na stimulatie van de nervus ulnaris (ED_{95}) is 0,07 mg/kg (spreiding 0,06 tot 0,09) bij volwassenen onder gecontroleerde anesthesie.

De volgende doseringen worden aanbevolen voor endotracheale intubatie:

1. Een dosis van 0,2 mg/kg, toegediend in 30 seconden, geeft binnen 2,0 tot 2,5 minuten goede condities voor endotracheale intubatie.
2. Een dosis van 0,25 mg/kg, toegediend als verdeelde dosering (0,15 mg/kg, na 30 seconden gevolgd door 0,1 mg/kg) geeft binnen 1,5 tot 2,0 minuten na volledige toediening van de eerste dosis goede condities voor endotracheale intubatie.

Het aanbevolen dosisbereik als bolusinjectie is voor gezonde volwassenen 0,07 tot 0,25 mg/kg. De duur van de neuromusculaire blokkade is afhankelijk van de hoogte van de gekozen dosis. Doses van 0,07 mg/kg, 0,15 mg/kg, 0,20 mg/kg en 0,25 mg/kg geven een klinisch adequate relaxatie van

respectievelijk 13, 16, 20 en 23 minuten. Doses tot 0,15 mg/kg kunnen in 5 tot 15 seconden worden toegediend. Hogere doses dienen gedurende 30 seconden te worden toegediend teneinde de kans op het optreden van cardiovasculaire effecten te beperken.

Een volledige blokkade kan verlengd worden met aanvullende doses van 0,10 mg/kg Mivacron. Doses van 0,10 mg/kg geven tijdens gebalanceerde anesthesie steeds een verlenging van ongeveer 15 minuten van een klinisch adequate blokkade. Opvolgende, aanvullende doses leiden niet tot cumulatie van het neuromusculair blokkerende effect.

De neuromusculaire blokkerende werking van mivacurium wordt gepotentieerd door anesthesie met isofluraan of enfluraan. Wanneer stabiele anesthesie met isofluraan of enfluraan is verkregen, dient de aanbevolen initiële dosis Mivacron te worden verminderd met maximaal 25%.

Halothaan blijkt slechts een gering potentiërend effect op Mivacron te hebben en dosisvermindering is waarschijnlijk niet noodzakelijk.

Wanneer spontaan herstel is ingetreden, zal dit binnen ongeveer 15 minuten volledig zijn, onafhankelijk van de dosis Mivacron die werd toegediend.

De door mivacurium veroorzaakte neuromusculaire blokkade kan worden opgeheven met standaard doses cholinesteraseremmers. Echter, omdat spontaan herstel snel optreedt, is routinematige opheffing van de blokkade niet noodzakelijk, omdat hierdoor de hersteltijd met slechts 5 tot 6 minuten wordt bekort.

Toediening als infuus

Mivacron kan worden toegepast als continu infuus om de neuromusculaire blokkade te onderhouden. Het infuus wordt gestart bij de eerste tekenen van spontaan herstel van de neuromusculaire functie na een initiële injectie. Hierbij wordt een infuussnelheid van 8-10 µg/kg/min (0,5-0,6 mg/kg/uur) aanbevolen. De initiële infuussnelheid moet worden aangepast aan de respons van de patiënt op stimulatie van een perifere zenuw en aan klinische criteria. Verhogingen van de infuussnelheid dienen te geschieden in stappen van ongeveer 1 µg/kg/min (0,06 mg/kg/uur). In het algemeen dient een gekozen infuussnelheid gedurende ten minste 3 minuten te worden gehandhaafd voordat deze gewijzigd wordt. In het algemeen zal bij volwassenen onder gebalanceerde anesthesie met een infuussnelheid van 6-7 µg/kg/min een neuromusculaire blokkade van 89-99% gedurende langere tijd kunnen worden gehandhaafd. Verlaging van de infuussnelheid met maximaal 40% moet worden overwogen bij stabiele anesthesie met isofluraan of enfluraan en met 50% bij sevofluraan. Onder halothaan anesthesie kunnen geringere verlagingen van de infuussnelheid volstaan.

Het spontane herstel is onafhankelijk van de duur van de infusie van Mivacron en vergelijkbaar met het herstel na enkelvoudige dosis.

Continue infusie van Mivacron tijdens chirurgische ingrepen gaat niet gepaard met het ontstaan van tachyfylixie of met cumulatie van het neuromusculair blokkerend effect.

Dosering bij kinderen van 7 maanden tot 12 jaar

Mivacron heeft bij kinderen van 7 maanden tot 12 jaar een hogere ED₉₅ (ongeveer 0,1 mg/kg), een sneller intredende werking, een kortere klinisch effectieve werkingsduur en een sneller optredend spontaan herstel dan bij volwassenen.

Voor kinderen van 7 maanden tot 12 jaar is de aanbevolen initiële dosis als bolusinjectie 0,10 tot 0,20 mg/kg als bolusinjectie toegediend in 5 tot 15 seconden. Bij toepassing gedurende stabiele gebalanceerde anesthesie of anesthesie met halothaan geeft een dosis van 0,20 mg/kg een klinisch effectieve blokkade gedurende een periode van gemiddeld 9 minuten.

Een dosis van 0,2 mg/kg wordt aanbevolen voor endotracheale intubatie bij kinderen van 7 maanden tot 12 jaar. Binnen 2 minuten na toediening van deze dosis wordt gewoonlijk een maximale neuromusculaire blokkade bereikt en binnen deze periode zal intubatie mogelijk zijn.

Onderhoudsdoses moeten bij kinderen in het algemeen frequenter worden toegediend dan bij volwassenen. De beschikbare gegevens wijzen erop dat bij toepassing gedurende gebalanceerde anesthesie of anesthesie met halothaan een onderhoudsdosis van 0,1 mg/kg een verlenging van ongeveer 6 tot 9 minuten van een klinische adequate relaxatie geeft.

Toediening als infuus

In het algemeen vereisen kinderen hogere infuussnelheden dan volwassenen. De gemiddelde infuussnelheid die vereist is om 89 tot 99% neuromusculaire blokkade te handhaven bij patiënten van 7 tot 23 maanden onder halothaananesthesie, is ongeveer 11 µg/kg/min (ongeveer 0,7 mg/kg/uur) (spreiding 3 tot 26 µg/kg/min; ongeveer 0,2 tot 1,6 mg/kg/uur).

Voor kinderen van 2 tot 12 jaar is de overeenkomstige gemiddelde infuussnelheid ongeveer 13 tot 14 µg/kg/min. (ongeveer 0,8 mg/kg/uur) (spreiding 5 tot 31 µg/kg/min.; ongeveer 0,3 tot 1,9 mg/kg/uur) bij toepassing van halothaan of gebalanceerde anesthesie.

De neuromusculaire blokkerende werking van mivacurium wordt gepotentieerd door inhalatie-anesthetica. Een verlaging van de infuussnelheid van mivacurium met maximaal 70% dient te worden overwogen bij stabiele anesthesie met sevofluraan bij kinderen van 2 tot 12 jaar.

Dosering bij kinderen van 2 tot 6 maanden

Mivacron heeft bij kinderen van 2 tot 6 maanden eenzelfde ED₉₅ als bij volwassenen (0,07 mg/kg), maar een sneller intredende werking, een kortere klinisch effectieve werkingsduur en een sneller optredend spontaan herstel dan bij volwassenen.

De aanbevolen dosis als bolusinjectie voor kinderen van 2 tot 6 maanden is 0,1 tot 0,15 mg/kg toegediend in 5 tot 15 seconden. Wanneer een dosis van 0,15 mg/kg wordt toegediend onder toepassing van stabiele halothaan anesthesie geeft deze een klinisch effectieve blokkade gedurende gemiddeld 9 minuten.

Een dosis van 0,15 mg/kg wordt aanbevolen voor endotracheale intubatie bij kinderen van 2 tot 6 maanden. Een maximale blokkade wordt binnen ongeveer 1,4 minuten na toediening van deze dosis bereikt en binnen deze periode zal intubatie mogelijk zijn.

Onderhoudsdoses moeten bij kinderen van 2 tot 6 maanden in het algemeen frequenter worden toegediend dan bij volwassenen. De beschikbare gegevens wijzen erop dat een onderhoudsdosis van 0,1 mg/kg een verlenging van ongeveer 7 minuten van een klinische adequate blokkade geeft bij halothaananesthesie.

Wanneer spontaan herstel is ingetreden, is dit binnen ongeveer 10 minuten volledig.

Toediening als infuus

In het algemeen vereisen kinderen van 2 tot 6 maanden hogere infuussnelheden dan volwassenen. Gedurende halothaananesthesie is de gemiddelde infuussnelheid die vereist is om 89 tot 99% neuromusculaire blokkade te handhaven ongeveer 11 µg/kg/min (ongeveer 0,7 mg/kg/uur) (spreiding 4 tot 24 µg/kg/min.; ongeveer 0,2 tot 1,5 mg/kg/uur).

Wanneer spontaan herstel is ingetreden, zal dit binnen ongeveer 10 minuten volledig zijn.

Dosering bij neonaten en kinderen jonger dan 2 maanden

De veiligheid en werkzaamheid van Mivacron bij neonaten en zuigelingen jonger dan 2 maanden is nog niet vastgesteld. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Dosering bij ouderen

Bij oudere patiënten die enkelvoudige bolusdosis Mivacron ontvangen, kunnen ten opzichte van jongere patiënten de duur tot het intreden van het effect, de werkingsduur en de hersteltijd met 20-30% verlengd zijn. Bij oudere patiënten kan verlaging van de infuussnelheid of kunnen kleinere of minder frequente bolus onderhoudsdosis nodig zijn.

Dosering bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen

Bij patiënten met een klinisch significante cardiovasculaire aandoening dient de initiële dosis Mivacron over een periode van 60 seconden te worden toegediend. Mivacron is op deze wijze met minimale hemodynamische effecten toegediend aan patiënten die hartchirurgie ondergingen.

Dosering bij verminderde nierfunctie

Bij patiënten met nierziekte in een eindstadium is de klinisch effectieve duur van de blokkade ten gevolge van een dosis van 0,15 mg/kg ongeveer 1,5 keer langer dan bij vergelijkbare patiënten met een normale nierfunctie. Op basis van de individuele klinische respons, de diepte en duur van de bereikte blokkade (bepaald door de 'train-of-four' met behulp van een perifere zenuwstimulator), moet de dosis aangepast worden.

Verlengde en versterkte neuromusculaire blokkade kan voorkomen bij patiënten met acute of chronische nieruitval met als gevolg lagere activiteit van plasmacholinesterase enzym (zie rubriek 4.4).

Dosering bij verminderde leverfunctie

Bij patiënten met leverziekte in een eindstadium is de klinisch effectieve duur van een blok ten gevolge van een dosis van 0,15 mg/kg ongeveer drie keer langer dan bij vergelijkbare patiënten met een normale leverfunctie. Deze verlenging hangt samen met de aanzienlijk verminderde plasmacholinesterase-activiteit bij dergelijke patiënten. Op basis van de individuele klinische respons, de diepte en duur van de bereikte blokkade (bepaald door de 'train-of-four' met behulp van een perifere zenuwstimulator), moet de dosis aangepast worden.

Dosering bij patiënten met verminderde plasmacholinesterase activiteit

Mivacurium wordt gemetaboliseerd door plasmacholinesterase. De activiteit hiervan kan verlaagd zijn in de aanwezigheid van genetische afwijkingen van plasmacholinesterase (zoals bij patiënten die heterozygoot of homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterasegen) en onder diverse pathologische condities (zie rubriek 4.4) alsmede door de toediening van bepaalde geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met verminderde plasmacholinesterase-activiteit dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van verlengde duur van de neuromusculaire blokkade na toediening van mivacurium. Geringe vermindering (cholinesterasespiegel in plasma niet lager dan 80% van de ondergrens van de normale range) gaat niet gepaard met klinisch significante effecten op de werkingsduur (zie rubriek 4.4).

Dosering bij patiënten met obesitas

Bij patiënten met obesitas (30% of meer overgewicht voor hun lengte) dient de initiële dosis Mivacron te worden gebaseerd op hun ideale gewicht en niet op het werkelijke gewicht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Mivacron is tevens gecontra-indiceerd bij patiënten die homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterase gen (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals alle neuromusculair blokkerende stoffen, verlamt mivacurium zowel de respiratoire als andere skeletspieren en heeft het geen invloed op het bewustzijn. Mivacron mag uitsluitend worden toegepast door of onder het directe toezicht van een ervaren anesthesist. Adequate faciliteiten voor endotracheale intubatie en kunstmatige beademing moeten beschikbaar zijn.

Verlengde en versterkte neuromusculaire blokkade kan voorkomen als gevolg van lagere activiteit van plasma-cholinesterase enzym bij patiënten met (rubriek 4.4).

- fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap en het kraambed (zie rubriek 4.6)
- genetisch bepaalde lage expressie van plasma-cholinesterasespiegels (zie hieronder in rubriek 4.4)
- ernstige gegeneraliseerde tetanus, tuberculose of andere ernstige of chronische infecties
- langdurige ernstige aandoeningen zoals kanker, chronische anemie en cachexie
- myxoedeem en collageenziekten
- gedecompenseerd hartfalen
- brandwonden (zie hieronder in rubriek 4.4)
- eindstadium leverfalen (zie rubriek 4.2)
- acuut, chronische of eindstadium nierfalen (zie rubriek 4.2)
- als gevolg van medisch ingrijpen zoals plasma-uitwisseling, plasmaferese, cardiopulmonaire bypass
- gelijktijdig gebruik van medicatie (zie rubriek 4.5)

Zoals geldt voor suxamethonium/succinylcholine, zijn patiënten die homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterase gen (1 op de 2.500 personen) uiterst gevoelig voor de neuromusculair blokkerende effecten van mivacurium. Bij 3 van dergelijke volwassen patiënten gaf een geringe dosis van 0,03 mg/kg (ongeveer de ED₁₀₋₂₀ bij genotypisch normale patiënten) een volledige neuromusculaire blokkade gedurende 26 tot 128 minuten. Bij patiënten die heterozygoot zijn voor het atypische plasma-cholinesterasegen is de klinisch effectieve duur van de blokkade door mivacurium 0,15 mg/kg ongeveer 10 minuten langer dan bij controlepatiënten. Wanneer eenmaal het spontane herstel was ingezet, werd de neuromusculaire blokkade opgeheven met de gebruikelijke dosis neostigmine.

Bij patiënten met brandwonden kan zich resistentie voor niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen ontwikkelen en kunnen hogere doses nodig zijn. Bij dergelijke patiënten kan echter tevens sprake zijn van verminderde plasmacholinesterase-activiteit, hetgeen dosisreductie noodzakelijk maakt. Derhalve dient aan patiënten met brandwonden een testdosis van 0,015 tot 0,020 mg/kg gegeven te worden, gevolgd door aangepaste doses, waarbij controle van de mate van relaxatie met behulp van een perifere zenuwstimulator noodzakelijk is.

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer mivacurium wordt toegediend aan patiënten met een vermoedelijk verhoogde gevoeligheid voor de effecten van histamine in de anamnese, bijvoorbeeld astma. Wanneer Mivacron wordt toegepast bij dergelijke patiënten moet de toediening geschieden over een periode van 60 seconden.

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer mivacurium wordt toegediend aan patiënten die overgevoelig hebben gereageerd op andere neuromusculaire blokkers, aangezien een hoog percentage van kruisovergevoeligheid (meer dan 50%) tussen de neuromusculaire blokkers is gerapporteerd.

Bij patiënten die ongewoon gevoelig kunnen zijn voor dalingen van de arteriële bloeddruk, bijvoorbeeld bij hypovolemie, moet Mivacron over een periode van 60 seconden worden toegediend.

Wanneer mivacurium aan volwassenen wordt toegediend in doses van $\geq 0,2$ mg/kg ($\geq 3x$ ED₉₅) als snelle bolusinjectie, kan dit gepaard gaan met de afgifte van histamine. Echter, de langzamere toediening van de 0,2 mg/kg dosis en de toediening van 0,25 mg/kg dosis in verdeelde doses (zie rubriek 4.2) verminderen de cardiovasculaire effecten van deze doses. In klinisch onderzoek bleek de cardiovasculaire veiligheid bij kinderen niet nadelig beïnvloed te worden door de toediening van 0,2 mg/kg als snelle bolusinjectie.

In het aanbevolen doseringsbereik heeft Mivacron geen significante vagus- of ganglionblokkerende eigenschappen. Hierdoor heeft Mivacron geen klinisch significante effecten op de hartfrequentie en zal het niet een bradycardie ten gevolge van vagale stimulatie gedurende de chirurgische ingreep of van de toegepaste anesthetica maskeren.

Zoals bij andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen, kan een verhoogde gevoeligheid voor mivacurium worden verwacht bij patiënten met myasthenia gravis en andere neuromusculaire aandoeningen en bij cachectische patiënten. Ernstige verstoringen van het zuur-base-evenwicht of de elektrolytenbalans kunnen de gevoeligheid voor mivacurium zowel vergroten als verkleinen.

Mivacurium veroorzaakte geen maligne hyperthermie in studies bij daarvoor gevoelige varkens. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toepassing van mivacurium bij patiënten met een gevoeligheid voor maligne hyperthermie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over langdurige toepassing van mivacurium bij patiënten die kunstmatig beademd worden op de intensivere-afdeling.

Opheffen van de neuromusculaire blokkade: zoals ook bij andere neuromusculaire blokkerende middelen, moet voor een antagonist (bijvoorbeeld neostigmine) wordt toegediend, eerst onderzocht worden of spontaan herstel optreedt. Ter beoordeling van de opheffing van het neuromusculaire blok wordt het gebruik van een perifere zenuwstimulator, zowel voor als na het herstel, ten sterkste aangeraden. Hernieuwd optreden van symptomen die duiden op spierverslapping na aanvankelijk herstel is gemeld. Aangezien beperkte data beschikbaar zijn, is een oorzakelijk verband niet duidelijk vastgesteld. Het lijkt onwaarschijnlijk dat het opnieuw optredende effect van mivacurium de oorzaak van deze symptomen is, gezien de korte halfwaardetijd van mivacurium.

Het gebruik bij neonaten en zuigelingen jonger dan 2 maanden wordt niet aanbevolen omdat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van de volgende middelen is vastgesteld dat zij de mate en/of de duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen kunnen beïnvloeden:

Versterkt effect

- inhalatie-anesthetica, zoals halothaan, isofluraan, sevofluraan en enfluraan
- antibiotica: met inbegrip van aminoglycosiden, polymyxines, spectinomycine, tetracyclines, lincomycine en clindamycine
- anti-arrhythmica, zoals propranolol, calciumantagonisten, lidocaïne, procaïnamide en kinidine
- diuretica, zoals furosemide, en mogelijk mannitol, thiazide-diuretica en acetazolamide
- magnesiumzouten
- ketamine
- lithiumzouten
- ganglionblokkers, zoals trimetafan, hexamethonium

Sommige stoffen kunnen in zeldzame gevallen een reeds bestaande myasthenia gravis verergeren, dan wel een latente vorm manifest doen worden. Soms veroorzaken zij een myasthenia-achtig syndroom. In een dergelijk geval zou dit kunnen resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor mivacurium. Voornoemde stoffen zijn o.a.: sommige antibiotica, bètablokkers (propranolol, oxprenolol), anti-arrhythmica (procaïnamide, kinidine), antirheumatica (chloroquine, d-penicillamine), trimetafan, chloorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

Door toediening van niet-depolariserende neuromusculaire blokkers in combinatie met Mivacron kan een mate van neuromusculaire blokkade veroorzaakt worden die groter is dan verwacht mag worden van een equipotente dosis Mivacron. Een mogelijk synergistisch effect kan variëren voor verschillende combinaties van geneesmiddelen.

Wisselend effect

Depolariserende spierverslappers die na toediening van mivacurium worden gegeven, kunnen het neuromusculair blokkerende effect ofwel versterken, ofwel verzwakken.

Mivacron is veilig toegepast na endotracheale intubatie met behulp van suxamethonium. Voordat mivacurium wordt toegediend, dient te worden gelet op tekenen van spontaan herstel van de blokkade ten gevolge van suxamethonium.

Door geneesmiddelen, die de plasmacholinesterase activiteit kunnen verlagen, kan eveneens de neuromusculair blokkerende werking van mivacurium worden verlengd. Dit zijn o.a. antimetabole stoffen, monoamineoxydaseremmers, ecothiopaatiodide, pancuronium, organische fosfaten, cholinesteraseremmers, bepaalde hormonen, bambuterol en selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's).

Een depolariserende spierverslapper, zoals suxamethoniumchloride, moet niet worden toegepast om de neuromusculair blokkerende werking van niet-depolariserende middelen te verlengen, aangezien dit leidt tot een langdurige en gemengde blokkade die moeilijk met cholinesteraseremmers kan worden geantagoneerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van mivacurium tijdens de zwangerschap bij de mens. Beperkte gegevens over het gebruik van mivacurium tijdens keizersneden laten geen schadelijke effecten zien voor de pasgeborene. Mivacurium kan de placenta in kleine hoeveelheden passeren. Op basis van gegevens uit dierstudies kan een schadelijk effect op de foetale ontwikkeling niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Mivacurium moet alleen gedurende de zwangerschap worden gebruikt indien strikt noodzakelijk.

Plasmacholinesterasespiegels zijn tijdens de zwangerschap verlaagd en een reductie van de infuussnelheid kan noodzakelijk zijn. Een verdere reductie van infuussnelheid moet overwogen worden indien patiënten al voorbehandeld zijn met $MgSO_4$, door het potentiërend effect van Mg^{2+} .

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van mivacurium in moedermelk. Echter, vanwege het feit dat mivacurium een lage oplosbaarheid in vet en een korte halfwaardetijd heeft, is het niet waarschijnlijk dat relevante hoeveelheden in de moedermelk zullen komen. Na behandeling met mivacurium is het mogelijk om borstvoeding te geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mivacurium zal altijd worden gebruikt in combinatie met een algemeen anestheticum en daarom zijn de gebruikelijke voorzorgen na algehele anesthesie van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel bij kinderen is vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteemklasse en frequentie gegeven. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($>1/10$), vaak ($\geq 1/100$ - $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ - $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ - $<1/1.000$) en zeer zelden ($<1/10.000$) met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: ernstige anafylactische of anafylactoïde reactie*

Hartaandoeningen

Soms: voorbijgaande tachycardie

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: overmatig blozen

Soms: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: bronchospasmen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: erytheem, urticaria

*Zeer zelden is melding gemaakt van ernstige anafylactische of anafylactoïde reacties bij patiënten die met Mivacron behandeld werden in combinatie met een of meerdere anesthetica.

Er is melding gemaakt van flushing, erytheem, urticaria, hypotensie, voorbijgaande tachycardie en bronchospasmen; deze verschijnselen zijn in verband gebracht met vrijzetting van histamine. Deze effecten zijn dosisafhankelijk en treden met name op na snelle toediening van initiële doses van 0,2 mg/kg of meer. De effecten worden verminderd door toediening gedurende 30 tot 60 seconden of in verdeelde doses gedurende 30 seconden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Langdurige verlamming van de spieren en de daarmee samenhangende consequenties zijn de belangrijkste gevolgen van overdosering met neuromusculair blokkerende middelen. Het risico van hemodynamische bijwerkingen, met name bloeddrukdalingen, kan echter verhoogd zijn.

Het is essentieel in dergelijke gevallen de luchtwegen vrij te houden en kunstmatige beademing toe te passen totdat de spontane ademhaling terugkeert. Aangezien het bewustzijn niet is gedaald, kan volledige sedatie noodzakelijk zijn. Wanneer tekenen van spontaan herstel aanwezig zijn, kan dit

herstel worden versneld door de toediening van cholinesteraseremmers, samen met toediening van atropine of glycopyrrolaat.

Ondersteuning van de circulatie kan worden gegeven door de patiënt in de juiste houding te plaatsen en zo nodig vloeistoffen of vasopressoren toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierverslappers, perifeer werkende stof, ATC-code M03A C10

Het werkzame bestanddeel in Mivacron, mivacurium, is een selectieve, kortwerkende, niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stof met een korte herstelfase.

Mivacurium bindt competitief aan de cholinerge receptoren op de motorische eindplaat en antageeert aldus de werking van acetylcholine, hetgeen resulteert in een blokkade van de neuromusculaire prikkeloverdracht. De neuromusculaire blokkade ten gevolge van mivacurium wordt geantagoneerd door cholinesteraseremmers, zoals neostigmine.

In het aanbevolen doseringsbereik heeft mivacurium géén significante vagus- of ganglionblokkerende eigenschappen. Hierdoor heeft het geen klinisch significante effecten op de hartfrequentie en zal het niet een bradycardie ten gevolge van vagale stimulatie gedurende de chirurgische ingreep of van de toegepaste anesthetica maskeren.

De gemiddelde ED₉₅ (de dosis vereist voor 95% onderdrukking van de 'single twitch' respons van de musculus adductor pollicis na stimulatie van de nervus ulnaris) van mivacurium is 0,07 mg/kg (spreiding 0,06 tot 0,09) bij volwassenen onder gecontroleerde anesthesie.

Wanneer spontaan herstel is ingetreden, zal dit binnen ongeveer 15 minuten volledig zijn, onafhankelijk van de dosis Mivacron die werd toegediend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Mivacuriumchloride bestaat uit drie stereo-isomeren. De trans-trans en de cis-trans isomeer vormen samen 92 tot 96% van het totaal en in onderzoek bij katten blijkt hun neuromusculair blokkerende werkzaamheid niet significant van elkaar of van mivacuriumchloride te verschillen. De cis-cis isomeer blijkt bij katten ongeveer 10% van de neuromusculair blokkerende werking van de twee andere isomeren te bezitten. Enzymatische hydrolyse door plasmacholinesterase is de belangrijkste wijze van inactivering van mivacurium en er ontstaan een quaternaire alcohol en een mono-ester metaboliet. Farmacologisch onderzoek bij katten en honden met concentraties die hoger zijn dan de concentraties welke bij de mens worden bereikt, heeft aangetoond dat de metabolieten niet significant werkzaam zijn op het neuromusculaire, autonome of cardiovasculaire systeem.

De eliminatiehalfwaardetijd van de trans-trans en van de cis-trans isomeer is resp. 2,3 en 2,1 minuten. De verdelingsvolumina zijn resp. 0,15 en 0,27 l/kg. De cis-cis isomeer heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 50 minuten. Dit leidt niet tot klinisch relevante effecten.

Het herstel van de neuromusculaire functie is voornamelijk afhankelijk van de hydrolyse van mivacurium door plasma-pseudocholinesterase. Dit enzym is in ruime mate aanwezig in menselijk plasma.

Er blijken ook meerdere wijzen van afbraak en eliminatie van mivacurium te bestaan, zoals hydrolyse door esterasen in de lever, uitscheiding in de gal en renale uitscheiding. Zie ook 'Dosering bij verminderde nierfunctie' en 'Dosering bij verminderde leverfunctie'.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mivacurium bleek niet mutageen in meerdere korte-termijn-mutageniteitsstudies.

In een reproductietoxiciteitsstudie bij ratten is bij voldoende hoge doseringen geen reproductie-toxiciteit gezien. In muizen zijn bij een systemische blootstelling die mogelijk lager was dan die bij de toepassing bij de mens minimale skeletvariaties gevonden in het nageslacht (verhoogd aantal rudimentaire 14^e ribben). De relevantie van deze waarneming voor de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hulpstoffen:

water voor injectie

zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Mivacron oplossing voor injectie is zuur (pH ongeveer 4,5) en dient niet met sterk alkalische oplossingen (bijvoorbeeld van barbituraten) in eenzelfde injectiespuit te worden gemengd of hiermee gelijktijdig door dezelfde naald te worden toegediend.

Mivacron is verenigbaar met oplossingen van de volgende geneesmiddelen:

- fentanylcitraat 0,05 mg/ml
- alfentanylhydrochloride 0,5 mg/ml
- sufentanylcitraat 0,05 mg/ml
- droperidol 25 mg/ml
- midazolamhydrochloride 5 mg/ml

Deze mengsels zijn gedurende 4 uur houdbaar bij 15-25°C.

Wanneer andere middelen via dezelfde verblijfsnaald of -canule worden toegediend als Mivacron of wanneer verenigbaarheid niet is aangetoond, is het van belang dat na ieder middel met een fysiologische zoutoplossing wordt doorgespoeld.

6.3 Houdbaarheid

1,5 jaar

Aangebroke ampullen Mivacron moeten dadelijk na beëindiging van de operatie worden vernietigd.

Verdunningen zoals vermeld in rubriek 6.6 zijn 48 uur houdbaar bij 2-30°C.

Mengsels zoals vermeld in rubriek 6.2 zijn 4 uur houdbaar bij 15-25°C.

Aangezien Mivacron niet geconserveerd is, moet het gebruik onder aseptische omstandigheden gebeuren en moet verdunning dadelijk voor gebruik geschieden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

Niet in de vriezer bewaren
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning en eerste opening, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampul (kleurloos glas (type 1)):

- verpakking met 5 ampullen à 5 ml (10 mg = 5 ml)
- verpakking met 5 ampullen à 10 ml (20 mg = 10 ml)
- verpakking met 2 ampullen à 25 ml (50 mg = 25 ml)

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Mivacron kan als infuusvloeistof worden toegepast in combinatie met de volgende infuusvloeistoffen:

- natriumchloride 0,9% g/v
- glucose 5% g/v
- natriumchloride 0,18% g/v en glucose 4% g/v
- Ringer lactaat

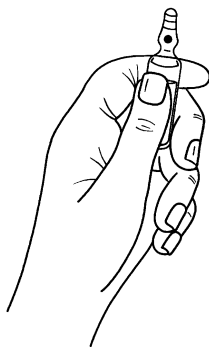
Verdunningen in de verhouding van 1 deel Mivacron oplossing voor injectie op 3 delen infuusvloeistof, waaruit een concentratie van 0,5 mg/ml resulteert, zijn gedurende 48 uur bij 2 tot 30°C chemisch en fysisch stabiel. Aangezien Mivacron niet geconserveerd is, wordt aanbevolen verdunningen dadelijk voor gebruik te bereiden en de toediening ervan zo spoedig mogelijk hierna te beginnen. Restanten moeten niet worden bewaard.

Desgewenst kan Mivacron oplossing voor injectie onverdund (2 mg/ml) worden geïnfundieerd.

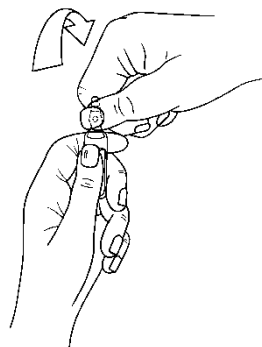
Gebruikersaanwijzing ampullen

De ampullen zijn van het 'One point Cut' type en kunnen als volgt worden geopend:

- Houd met uw hand de onderkant van de ampul vast zoals in figuur 1.
- Houd met uw andere hand de bovenkant van de ampul vast met uw duim op de gekleurde punt en breek de ampul zoals aangegeven in figuur 2.



Figuur 1



Figuur 2

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,

City West Business Campus,
Dublin 24,
Ierland
Tel: +31 207 095 007

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 16146

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Goedgekeurd: 2 augustus 1994

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 18 juli 2017