

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mivacron 10mg/5ml oplossing voor injectie
Mivacron 20mg/10ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mivacron 10 mg/5 ml oplossing voor injectie: elke ampul van 5 ml bevat 10 mg mivacurium (onder vorm van mivacuriumchloride).

Mivacron 20 mg/10 ml oplossing voor injectie: elke ampul van 10 ml bevat 20 mg mivacurium (onder vorm van mivacuriumchloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mivacron wordt in de algemene anesthesie gebruikt om de gestreepte spieren te verslappen, om de endotracheale intubatie te vergemakkelijken en een gecontroleerde beademing mogelijk te maken bij volwassenen, kinderen en zuigelingen van 2 maanden en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Intraveneus gebruik (bolus - infuus)

Monitoring

Zoals met alle neuromusculaire remmers is de monitoring van de neuromusculaire functie aangeraden om de dosering individueel aan te passen.

Het is vaak mogelijk de trachea te intuberen vóór de volledige onderdrukking van de respons op de train of four stimulatie van de musculus adductor pollicis; er werd geen beduidende "fade" (spiermoetheid) vastgesteld tijdens de aanvang ("onset") van de toediening van Mivacron.

VOLWASSENEN:

Intraveneuze injectie

Mivacron wordt als intraveneuze injectie toegediend

De volgende posologieën worden aangeraden voor endotracheale intubatie:

- een dosis van 0,2mg/kg, toegediend binnen een tijdsinterval van 30 seconden, verleent goede tot uitstekende intubatievoorwaarden binnen 2 tot 2,5 minuten.
- een dosis van 0,25 mg/kg toegediend in gefractioneerde dosissen (een eerste administratie van 0,15 mg/kg 30 seconden later gevolgd door een dosis van 0,1mg/kg), verleent goede tot uitstekende intubatievoorwaarden binnen de 1,5 tot 2 minuten na het einde van de toediening van de eerste dosis.

De posologie die wordt aanbevolen bij de gezonde volwassenen onder vorm van bolustoediening bedraagt 0,07 tot 0,25 mg/kg. De duur van de neuromusculaire blok hangt af van de toegediende dosis. Dossissen van 0,07 mg/kg, 0,15 mg/kg, 0,20 mg/kg en 0,25 mg/kg verschaffen een klinisch adequaat blok gedurende respectievelijk 13, 16, 20 en 23 minuten. Dossissen gaande tot 0,15 mg/kg kunnen toegediend worden binnen de 5 tot 15 seconden. Hogere dossissen dienen toegediend te worden over een tijdsduur van 30 seconden teneinde de incidentie van eventuele cardiovasculaire gevolgen te minimaliseren.

Een volledig neuromusculaire blok kan verlengd worden door onderhoudsdossissen van Mivacron toe te dienen. Doses van 0,10 mg/kg toegediend tijdens opiaat anesthesie verlengen een klinisch adequaat blok met ongeveer 15 minuten. Opeenvolgende, aanvullende doses leiden niet tot cumulatie van het neuromusculair blokkerende effect.

De neuromusculaire blokkerende werking van Mivacron 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 tot 25%. Halothaan blijkt slechts een gering potentiërend effect op Mivacron te hebben en dosisvermindering is waarschijnlijk niet noodzakelijk.

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

Het door Mivacron veroorzaakte neuromusculaire blok kan worden geantagoniseerd met standaard doses cholinesteraseremmers. Vermits spontaan herstel evenwel snel optreedt, is het routinematige antagونيسeren van het blok niet noodzakelijk, aangezien de hersteltijd daardoor met slechts 5 tot 6 minuten wordt verkort.

Intraveneus 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 infuusdebiet van 8-10 mcg/kg/min. (0,5-0,6 mg/kg/uur) aanbevolen. Het initiële infuusdebiet dient te worden aangepast in functie van de respons van de patiënt op stimulatie van een perifere zenuw en in functie van klinische criteria. Verhogingen van het infuusdebiet dienen te geschieden in stappen van ongeveer 1 mcg/kg/min. (0,06 mg/kg/uur). In het algemeen dient een gekozen infuusdebiet gedurende tenminste 3 minuten te worden gehandhaafd voordat deze gewijzigd wordt. In het algemeen zal bij volwassenen onder opiaat anesthesie met een infuusdebiet van 6-7 mcg/kg/min. een neuromusculaire blokkade van 89-99 % gedurende langere tijd kunnen worden gehandhaafd. Verlaging van het infuusdebiet met maximaal 40 % kan noodzakelijk zijn bij stabiele anesthesie met isofluraan of enfluraan. Een studie heeft aangetoond dat het infuusdebiet van Mivacron tot 50% zou moeten verlaagd worden met sevofluraan. Onder halothaan anesthesie kunnen geringere verlagingen van het infuusdebiet van Mivacron volstaan.

Het spontane herstel is onafhankelijk van de duur van de infusie van Mivacron en vergelijkbaar met het herstel na toediening van herhaalde injecties.

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

KINDEREN VAN 7 MAANDEN TOT 12 JAAR:

Intraveneuze injectie

De aanbevolen dosissen bij zuigelingen en kinderen van 7 maanden tot 12 jaar liggen tussen 0,1 en 0,2 mg/kg toegediend als bolus binnen een tijdsinterval van 5 tot 15 seconden. Dosering bij toediening tijdens een opiaat anesthesie of een anesthesie met halothaan: wanneer stabiele anesthesie is verkregen, verleent een dosis van 0,2 mg/kg een klinisch adequaat blok gedurende gemiddeld 9 minuten.

Een dosis van 0,2 mg/kg is aanbevolen voor endotracheale intubatie. Men bekomt een maximaal neuromusculair blok waarbij intubatie kan plaatsvinden binnen ongeveer 2 minuten na het toedienen van deze dosis.

In het algemeen dienen de onderhoudsdosissen frequenter te worden toegediend bij zuigelingen en kinderen dan bij volwassenen. De beschikbare gegevens tonen aan dat een onderhoudsdosis van 0,1mg/kg een klinisch adequaat blok tijdens een opiaat anesthesie of een anesthesie met halothaan met 6 tot 9 minuten verlengt.

Intraveneus infuus

In het algemeen zijn bij kinderen hogere infuusdebieten nodig dan bij volwassenen. Tijdens anesthesie met halothaan, bedraagt het gemiddelde infuusdebiet noodzakelijk om een neuromusculair blok van 89 tot 99% te handhaven ongeveer 11 mcg/kg/min (zijnde 0,7 mg/kg/uur) bij zuigelingen van 7 tot 23 maanden (uiterste waarden: 3 tot 26 mcg/kg/min of 0,2 tot 1,6 mg/kg/uur).

Voor kinderen van 2 tot 12 jaar bedraagt het corresponderende gemiddelde infuusdebiet ongeveer 13 tot 14 mcg/kg/min, hetzij 0,8 mg/kg/uur, (uiterste waarden: 5 tot 31 mcg/kg/min, hetzij 0,3 tot 1,9 mg/kg/uur) voor opiaat anesthesieën of anesthesie met halothaan.

De neuromusculaire blokkerende werking van mivacurium wordt gepotentieerd door inhalatie-anesthetica. Een studie heeft aangetoond dat het infuusdebiet van Mivacron tot 70% moest verlaagd worden met sevofluraan bij kinderen van 2 tot 12 jaar.

Het spontane herstel is gewoonlijk compleet in ongeveer 10 minuten.

ZUIGELINGEN VAN 2 TOT 6 MAANDEN:

Intraveneuze injectie

De aanbevolen dosissen voor zuigelingen van 2 tot 6 maanden liggen tussen 0,1 en 0,15 mg/kg bij bolustoediening in 5 tot 15 seconden. Dosering bij toediening tijdens anesthesie met halothaan wanneer stabiele anesthesie is verkregen, verleent een dosis van 0,15 mg/kg een klinisch adequaat blok gedurende gemiddeld 9 minuten.

Een dosis van 0,15 mg/kg is aanbevolen voor endotracheale intubatie. Men bekomt een maximaal neuromusculair blok waarbij intubatie kan plaatsvinden binnen ongeveer 1,4 minuten na het toedienen van deze dosis.

In het algemeen dienen de onderhoudsdosissen frequenter te worden toegediend bij zuigelingen van 2 tot 6 maanden dan bij volwassenen. De beschikbare gegevens tonen aan dat een onderhoudsdosis van 0,1mg/kg een klinisch adequaat blok tijdens een anesthesie met halothaan met 7 minuten verlengt.

Intraveneus infuus

In het algemeen hebben zuigelingen van 2 tot 6 maanden infuussnelheden nodig die hoger liggen dan deze voor volwassenen. Tijdens een anesthesie met halothaan, bedraagt het gemiddelde infuusdebiet nodig om een neuromusculair blok van 89 tot 99% te handhaven ongeveer 11mcg/kg/min, hetzij 0,7 mg/kg/uur (uiterste waarden : 4 tot 24 mcg/kg/min, hetzij 0,2 tot 1,5 mg/kg/uur).

Het spontane herstel is gewoonlijk compleet in ongeveer 10 minuten.

PASGEBOREN KINDEREN EN ZUIGELINGEN JONGER DAN 2 MAANDEN:

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

OUDERE PATIËNTEN

Bij oudere patiënten die herhaalde injecties Mivacron ontvangen, kan t.o.v. jongere patiënten een vertraging optreden van 20-30% m.b.t. het ogenblik waarop de werking intreedt, de werkingsduur en de hersteltijd.

Bij oudere patiënten kan het nodig zijn het infuusdebiet te verlagen of kleinere of minder frequente bolus onderhoudsdoses toe te dienen.

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 werd aldus toegediend aan patiënten die een coronaire bypass en hartklepoperatie ondergingen met minimale hemodynamische effecten.

PATIËNTEN MET VERMINDERDE NIERFUNCTIE

Bij patiënten met een nierinsufficiëntie in een eindstadium is de klinisch effectieve duur van het blok bij toediening van een dosis van 0,15 mg/kg ongeveer 1,5 x langer dan bij controle patiënten. De dosering zal zodoende aangepast worden in functie van de individuele klinische respons.

Bij patiënten met acute of chronische nierinsufficiëntie kan ook een verlengd en versterkt neuromusculair blok optreden ten gevolge van een verlaagd cholinesterasegehalte in het plasma; (zie rubriek 4.4).

PATIËNTEN MET VERMINDERDE LEVERFUNCTIE

Bij patiënten met leverinsufficiëntie in een eindstadium is de klinisch effectieve duur van een blok bij toediening van een dosis van 0,15 mg/kg ongeveer 3 x langer dan bij controle patiënten. Deze verlenging gaat gepaard met de aanzienlijk verminderde plasmacholinesterase activiteit bij dergelijke patiënten. De dosering zal zodoende aangepast worden in functie van de individuele klinische respons.

PATIËNTEN MET VERMINDERDE PLASMACHOLINESTERASE ACTIVITEIT

Mivacron wordt door plasmacholinesterase gemetaboliseerd. De plasmacholinesterase activiteit kan verminderd zijn bij genetische afwijkingen van plasmacholinesterase (bv. bij patiënten die heterozygoot of homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterase gen), bij diverse pathologische toestanden (zie rubriek 4.4) en door 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 Mivacron. Een geringe vermindering (d.w.z. ongeveer binnen 20 % van de ondergrens van de normaalwaarde) gaat niet gepaard met klinisch significante effecten op de werkingsduur. (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.4 voor informatie over homozygote en heterozygote patiënten)

PATIËNTEN MET OBESITAS

Bij patiënten met obesitas (30 % of meer overgewicht t.o.v. 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 gecontraïndiceerd bij patiënten waarvan gekend is dat zij homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterase gen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals alle andere neuromusculaire blokkers, ontspant Mivacron zowel de ademhalings- als de gestreepte spieren en heeft het geen invloed op het bewustzijn. Mivacron mag uitsluitend worden toegediend door of onder het directe toezicht van een ervaren anesthesist op voorwaarde dat adequate faciliteiten voor endotracheale intubatie en gecontroleerde beademing aanwezig zijn.

Na toediening van Mivacron kan een verlengd en versterkt neuromusculair blok optreden wegens een verminderde activiteit van de plasmacholinesterasen in geval van de volgende toestanden of ziekten:

- in geval van een fysiologische wijziging zoals zwangerschap of de puerperale periode (zie rubriek 4.6),
- in geval van geïdentificeerde genetische afwijkingen van de plasmacholinesterasen (zie hieronder en rubriek 4.3),
- in geval van ernstige gegeneraliseerde tetanus, tuberculose of andere ernstige of chronische infecties,
- tijdens een verzwakkende chronische ziekte, kwaadaardige tumoren, chronische anemie of ondervoeding,
- in geval van myxo-oedeem of een collageenziekte,
- in geval van gedecompenseerd hartfalen,
- in geval van een ulcus ventriculi,
- bij brandwondenpatiënten (zie hieronder),
- in geval van terminaal leverfalen (zie rubriek 4.2),
- in geval van acuut, chronisch of terminaal nierfalen (zie rubriek 4.2),
- bij een iatrogene oorzaak: na een plasma-uitwisseling, een plasmaferese, een extracorporale circulatie of na gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Zoals geldt voor suxamethonium/succinylcholine, zijn patiënten die homozygoot zijn voor het atypische plasmacholinesterase gen (1 op 2.500 patiënten) uiterst gevoelig voor het neuromusculair blokkerende effect van Mivacron. Bij 3 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 plasmacholinesterase gen is de klinisch effectieve werkingsduur met een dosis van 0,15 mg/kg ongeveer 10 minuten langer dan bij controle patiënten.

Wanneer het spontane herstel was ingetreden, werd de neuromusculaire blokkade geantagoniseerd met gebruikelijke doses neostigmine.

Bij patiënten met brandwonden kan zich resistentie voor niet-depolariserende neuromusculair blokkerende middelen ontwikkelen en kunnen hogere doses nodig zijn. Dergelijke patiënten kunnen echter een verminderde plasmacholinesterase activiteit vertonen, hetgeen dosisreductie noodzakelijk maakt. Derhalve dient aan patiënten met brandwonden een testdosis van 0,015-0,020 mg/kg toegediend te worden, gevolgd door aangepaste doses, in functie van een monitoring van de relaxatie met behulp van een perifere zenuwstimulator.

Zoals bij andere neuromusculair blokkerende middelen, is het mogelijk dat bij gevoelige patiënten histamine vrijkomt gedurende de toediening van Mivacron. Voorzichtigheid is geboden wanneer Mivacron wordt toegediend aan patiënten bij wie men een verhoogde gevoeligheid voor de effecten van histamine vermoedt op basis van de anamnese, of bij patiënten met gekende allergie of asthma. Als Mivacron gebruikt wordt bij deze groep patiënten, dient Mivacron binnen een tijdspanne van 60 seconden te worden toegediend.

Grote voorzichtigheid is geboden bij toediening van Mivacron aan patiënten die een allergische overgevoeligheid vertoonden op andere neuromusculaire blokkers aangezien een kruisovergevoeligheid (meer dan 50%) tussen neuromusculaire blokkers werd gemeld.

Bij patiënten die abnormaal gevoelig kunnen zijn voor dalingen van de arteriële bloeddruk, bijv. bij hypovolemie, dient Mivacron over een tijdspanne van 60 seconden te worden toegediend.

Bij volwassenen veroorzaakt snelle toediening van een bolus dosis Mivacron van 0,2 mg/kg (3 x ED₉₅) of hoger, vrijzetting van histamine. Tragere toediening van een dosis van 0,2mg/kg en de gefractioneerde toediening van een dosis van 0,25 mg/kg (zie rubriek 4.2) vermindert evenwel de cardiovasculaire bijwerkingen. Bij kinderen werd de cardiovasculaire tolerantie niet beïnvloed bij snelle toediening van een bolus dosis van 0,2mg/kg tijdens klinische studies.

In het aanbevolen doseringsgebied heeft Mivacron géén significante vagaal- of ganglionblokkerende eigenschappen. Bijgevolg heeft Mivacron geen klinisch significante effecten op de hartfrequentie en zal een bradycardie tengevolge van vagale stimulatie gedurende de chirurgische ingreep of van de toegepaste anesthetica niet gemaskeerd worden.

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

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

Inversie van neuromusculair blokkade : zoals dit het geval is voor andere neuromusculaire blokkers moeten tekenen van spontane recuperatie worden waargenomen alvorens een antagonist (bijv. neostigmine) toe te dienen. Het wordt sterk aanbevolen een perifere neurostimulator te gebruiken om de recuperatie te evalueren vóór en na inversie van het neuromusculair blok.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over langdurige toepassing van Mivacron bij patiënten met gecontroleerde beademing op de intensieve zorgafdeling.

Gebruik van Mivacron bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 2 maanden is niet aanbevolen omwille van de beperkte gegevens (zie ook rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Inhalatie-anesthetica : het gelijktijdig gebruik van halothaan, isofluraan, sevofluraan en enfluraan kan de neuromusculaire blok versterken. Mivacron wordt veilig toegediend na intubatie met behulp met suxamethonium/succinylcholine. Vooraleer Mivacron toe te dienen zal er gelet worden op spontaan herstel van de blok ten gevolge van suxamethonium/succinylcholine. Zoals met andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers kunnen de volgende middelen de diepte en de duur van het blok versterken :
- Antibiotica: nl. 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.

De neuromusculair blokkerende werking van Mivacron kan verlengd worden door geneesmiddelen die de plasmacholinesterase activiteit kunnen verlagen. Dit zijn onder andere : antimitotische stoffen, mono-amine-oxydase remmers, ecothiopaat iodide, pancuronium, organofosfaten, anticholinesterasen, bepaalde hormonen, bambuterol en selectieve serotonineheropnameremmers.

In zeldzame gevallen kunnen sommige stoffen een bestaande myasthenia gravis verergeren of een latente vorm aan het licht brengen. Soms veroorzaken zij ook een myasthenia-achtig syndroom. Dit zou kunnen resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor Mivacron.

Het gaat met name over de volgende stoffen : sommige antibiotica, bèta-blokkers (propranolol, oxprenolol) anti-arrhythmica (procaïnamide, kinidine), antirheumatica (chloroquine, d-penicillamine), trimetafan, chloorpromazine, steroïden, fenytoïne en lithium.

Gelijktijdige toediening van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers in combinatie met Mivacron kan een hogere graad van neuromusculaire blokkade voortbrengen dan deze die verwacht wordt voor een equipotente totale dosis Mivacron. De synergetische effecten kunnen variëren in functie van de verschillende geneesmiddelencombinaties.

Men zal geen depolariserende spierverslapper zoals suxamethonium/succinylcholine toedienen teneinde de neuromusculaire blok bekomen via het toedienen van niet depolariserende middelen te verlengen, vermits dit kan leiden tot het ontstaan van een complex en verlengd blok dat moeilijk met cholinesterase-inhibitoren te antagoniseren is.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dierstudies geven aanwijzingen dat Mivacron geen nadelig effect heeft op de foetale ontwikkeling.

Mivacron mag niet tijdens de zwangerschap toegediend worden, behalve als het verwachte klinisch voordeel voor de moeder opweegt tegen het eventuele risico voor de foetus.

De concentratie plasmacholinesterasen daalt tijdens de zwangerschap. Mivacron werd gebruikt om de neuromusculaire blokkade te behouden tijdens een keizersnede, maar door de concentratiedaling van de plasmacholinesterasen was het noodzakelijk het infuusdebiet aan te passen. Een vermindering van het infuusdebiet kan eveneens vereist zijn tijdens een keizersnede bij patiënten die werden voorbehandeld met magnesiumsulfaat omwille van het potentialiserend effect van magnesium.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van Mivacron in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Er werd geen enkele reproductiestudie uitgevoerd.

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

Deze voorzorgsmaatregel is niet relevant aangezien Mivacron in combinatie met andere anesthetica wordt gebruikt. De gebruikelijke voorzorgen betreffende de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen na algehele anesthesie moeten daarom steeds in acht worden genomen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties hieronder werden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$) inclusief geïsoleerde gevallen.

Stoornissen van het immuunstelsel

Zeer zelden Anafylactische of ernstige anafylactoïde reacties

Er werden anafylactische of ernstige anafylactoïde reacties gemeld bij patiënten die Mivacron kregen in associatie met één of meerdere anesthetica.

Hartstoornissen

Soms Voorbijgaande tachycardie

Vaatstoornissen

Zeer vaak Roodheid van de huid

Soms Hypotensie

Stoornissen van de ademhaling, de thorax en het mediastinum

Soms Bronchospasme

Stoornissen van de huid en de onderhuidse weefsels

Soms Erytheem, urticaria

Gevalen van roodheid van de huid, erytheem, urticaria, hypotensie voorbijgaande tachycardie en bronchospasme worden in verband gebracht met de vrijzetting van histamine. Deze komen vaker voor wanneer in korte tijd initiële dosissen worden toegediend die 0,2 mg/kg of meer bedragen; de effecten nemen af wanneer Mivacron gedurende een tijdsspanne van 30 tot 60 seconden wordt toegediend of in gefractioneerde dosissen wordt toegediend binnen een tijdsinterval van 30 seconden.

Het veiligheidsprofiel bij kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

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 nationale meldsysteem :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxemburg
Website:
<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Overdosering

Symptomen:

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

Behandeling:

Het is essentieel in dergelijke gevallen de luchtwegen vrij te houden en gecontroleerde beademing te verzekeren tot wanneer de spontane ademhaling terugkeert. Volledige sedatie is noodzakelijk aangezien het bewustzijn niet wordt gewijzigd. Wanneer tekenen van spontaan herstel aanwezig zijn, kan dit herstel worden versneld door de toediening van cholinesteraseremmers, samen met toediening van atropine of glycopyrrolaat. De bloedcirculatie kan verbeterd worden 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: perifeer werkende spierontspanners, andere quaternaire ammoniumverbindingen, ATC-code : M03AC10.

Mivacron is een kortwerkende, zeer selectieve, niet-depolariserende, neuromusculaire blokker met een snel herstel.

De gemiddelde ED₉₅ (de dosis vereist voor 95 % onderdrukking van de single twitch respons van de musculus adductor pollicis na stimulatie van de nervus cubitalis) van Mivacron is 0,07 mg/kg (uiterste waarden 0,06-0,09 mg/kg) bij volwassenen onder opiaat anesthesie.

Bij zuigelingen en bij kinderen van 7 maanden tot 12 jaar heeft Mivacron een hogere ED₉₅ (0,1 mg/kg), treedt de werking sneller in, is de werkingsduur korter en treedt het spontane herstel sneller op dan bij volwassenen. Bij zuigelingen van 2 tot 6 maanden heeft Mivacron een ED₉₅ die gelijkaardig is aan de ED₉₅ bij volwassenen (0,07mg/kg), maar de werking treedt sneller in, de werkingsduur is korter en de spontane recuperatie treedt sneller op als bij volwassenen.

Onder de aanbevolen posologieën bekomt men goede tot uitstekende intubatievoorwaarden binnen 1,5 tot 2,5 minuten bij volwassenen en binnen 1,4 tot 2 minuten bij zuigelingen en kinderen van 7 maanden tot 12 jaar.

De onderhoudsdosissen verlengen een klinisch adequaat blok zonder cumulatief effect.

Bij volwassenen is het spontane herstel volledig bereikt binnen ongeveer 15 minuten; bij zuigelingen en kinderen van 7 maanden tot 12 jaar is het spontaan herstel volledig bereikt binnen een tijdsspan van 10 minuten, onafhankelijk van de toegediende dosis Mivacron.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Mivacron wordt voornamelijk afgebroken via enzymatische hydrolyse door de plasmacholinesterases met vorming van de metabolieten quaternaire alcohol en monoester.

Farmacologische studies uitgevoerd bij katten en honden hebben aangetoond dat deze metabolieten geen neuromusculair effect hebben, noch autonoom noch cardiovasculair bij concentraties hoger dan deze bij de mens geobserveerd.

Het verdwijnen van de neuromusculaire blokkerende werking en de daaruit voortvloeiende recuperatie van de neuromusculaire functie hangt voornamelijk af van de hydrolyse van Mivacron door pseudocholinesterase die in grote hoeveelheid in het plasma aanwezig is.

Mivacron blijkt op meerdere wijzen te worden afgebroken en geëlimineerd, waaronder hydrolyse door esterasen in de lever, eliminatie in de gal en renale uitscheiding.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit:

Mivacurium bleek niet mutageen in 4 kortdurende mutageniciteitstesten: in de Ames Salmonella test, de muis lymfoomtest, de humane lymfocytentest en in een in vivo beenmergcytogenetische test bij de rat.

Carcinogeniciteit:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over eventuele carcinogene eigenschappen van mivacurium.

Teratogeniciteit:

Dierstudies geven aanwijzingen dat mivacurium geen nadelig effect heeft op de foetale ontwikkeling.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over een eventuele invloed op de fertiliteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur.

Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Mivacron is verenigbaar met bepaalde gebruikte producten tijdens een operatie zoals fentanyl, alfentanyl, sufentanyl, droperidol en midazolam.

Wanneer andere producten via dezelfde verblijfsnaald of -canule worden toegediend als Mivacron, is het van belang dat ieder product met fysiologische zoutoplossing wordt doorgespoeld.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Aangezien Mivacron geen bewaarmiddel bevat zal het gebruik onder aseptische condities gebeuren en iedere verdunning zal onmiddellijk vòòr het gebruik klaar gemaakt worden.

De niet gebruikte open ampullen dienen vernietigd te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C, ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 ampullen van 5ml.

Doos met 5 ampullen van 10ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding en houdbaarheid van het infuus:

Mivacron kan als infuusoplossing worden toegediend in combinatie met de volgende infuusvloeistoffen:

- natriumchloride oplossing 0,9 % g/v;
- glucose oplossing 5 % g/v;
- natriumchloride oplossing 0,9 % g/v en glucose oplossing 5 % g/v;
- Ringer's lactaat oplossing.

Verdunningen in de verhouding van 1 deel Mivacron injectievloeistof op 3 delen infuusvloeistof, waaruit een concentratie van 0,5 mg/ml resulteert, zijn gedurende tenminste 48 uur bij 30°C chemisch en fysisch stabiel. Aangezien Mivacron geen bewaarmiddel bevat, is het aanbevolen de verdunningen onmiddellijk voor het gebruik klaar te maken en de niet gebruikte vloeistof te elimineren.

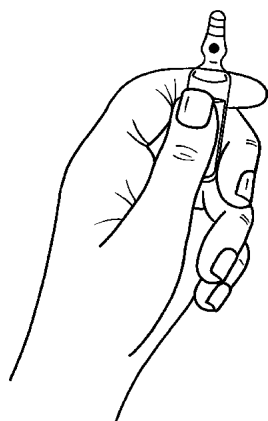
Mivacron oplossing voor injectie mag ook onverdund voor infuus gebruikt worden.

Gebruiksaanwijzing voor het openen van de ampullen

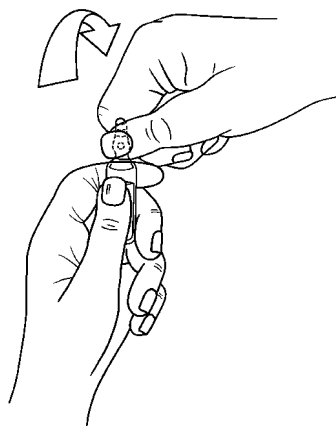
Ampullen voorzien van een OPC-opening (One Point Cut) moeten als volgt geopend worden:

- ♦ Met de ene hand de onderkant van de ampul vasthouden, zoals aangegeven in figuur 1,
- ♦ De bovenkant van de ampul met de andere hand vastnemen, met de duim op de gekleurde stip en druk uitoefenen zoals aangegeven in figuur 2.

Figuur 1



Figuur 2



7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mivacron 10mg/5ml oplossing voor injectie	BE172076
Mivacron 20mg/10ml oplossing voor injectie	BE172067

Afleveringswijze: op medisch voorschrift

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

Datum van de eerste vergunning: 27/11/1995.
Datum van hernieuwing van de vergunning: 10/05/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2017

Datum van goedkeuring: 11/2017

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Luxemburg

Aspen Pharma Trading Limited
Tel: +32 24 009 864 (BE)/+35 227 861 279 (LU)