

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MIVACRON 2mg/ml-Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml sterile Injektionslösung enthält 2 mg Mivacurium (als Mivacuriumchlorid) in Wasser für Injektionszwecke bei einem pH-Wert von 4,5 – 6,5.

Mivacron-Injektionslösung enthält kein Konservierungsmittel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung: eine klare, farblose bis leicht gelbliche oder grünliche, nahezu partikelfreie Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Mivacuriumchlorid ist indiziert als Unterstützung der Allgemeinanästhesie zur Relaxierung der Skelettmuskulatur, zur Erleichterung der endotrachealen Intubation und der künstlichen Beatmung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Monaten.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Als intravenöse Injektion oder Infusion.

Nur klare, farblose bis schwach gelbliche Lösungen verwenden.

Siehe Abschnitte 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, 6.2. „Inkompatibilitäten“ und 6.6. „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“

Monitoring Richtlinien

Wie bei allen Muskelrelaxantien wird zur individuellen Dosisanpassung eine genaue klinische Überwachung der neuromuskulären Funktion empfohlen.

Während dem Beginn mit Mivacron ist eine signifikante „train-of-four“ Abnahme nicht zu sehen. Es ist oft möglich eine Trachealintubation vorzunehmen, bevor eine vollständige Aufhebung der „train-of-four“ Antwort des Adductor pollicis Muskels auftritt.

Grundsätzlich gilt, dass nur die kleinste Dosis verabreicht werden sollte, mit der die gewünschte Muskelrelaxation erreicht werden kann.

Zur Ermittlung der individuellen Dosis wird bei der Verabreichung von Muskelrelaxantien die Anwendung eines Nervenstimulators zur Überwachung des Relaxationsgrades empfohlen.

Falls hierzu die Möglichkeit nicht besteht, sind die nachfolgenden Dosierungsempfehlungen als allgemeine Richtlinie für Erwachsene und Kinder zu verstehen:

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Anwendung als Injektionslösung

Mivacron wird als intravenöse (i.v.) Injektion verabreicht. Bei Erwachsenen unter Narkose wird die mittlere Dosis von 0,07 mg Mivacurium/kg (Bereich von 0,06 bis 0,09) benötigt, um nach Reizung des Nervus ulnaris eine 95 %ige Suppression der Einzelreizantwort des Musc. adductor pollicis (ED95) zu erreichen.

Intubation

Die folgenden Dosierungsregime werden für die tracheale Intubation empfohlen:

1. Nach i.v.-Injektion von 0,2 mg Mivacurium/kg, das über einen Zeitraum von 30 Sekunden verabreicht werden soll, kann innerhalb von 2 bis 2 ½ Minuten eine Trachealintubation durchgeführt werden.
2. 0,25 mg Mivacurium/kg wird in 2 einzelnen i.v.-Injektionen, nämlich einer Initialdosis von 0,15 mg Mivacurium/kg und einer zweiten Injektion von 0,1 mg Mivacurium/kg 30 Sekunden nach der Initialdosis, verabreicht. Innerhalb von 1 ½ bis 2 Minuten nach der Initialdosis kann eine Trachealintubation durchgeführt werden.

Relaxation

Der empfohlene Dosisbereich für die Initial-Bolusinjektion bei gesunden Erwachsenen beträgt 0,07 bis 0,25 mg Mivacurium/kg. Die Dauer der neuromuskulären Blockade ist dosisabhängig. Nach Verabreichung von 0,07, 0,15, 0,20 bzw. 0,25 mg Mivacurium/kg wird eine klinisch wirksame neuromuskuläre Blockade von etwa 13, 16, 20 bzw. 23 Minuten erreicht.

Dosen bis 0,15 mg/kg werden über einen Zeitraum von 5 bis 15 Sekunden verabreicht. Höhere Dosen sollten über einen Zeitraum von 30 Sekunden verabreicht werden, um ein mögliches Auftreten von kardiovaskulären Zwischenfällen zu minimieren.

Repetitions-Dosen

Die vollständige neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von Mivacron verlängert werden. 0,1 mg Mivacurium/kg verlängern die neuromuskuläre Blockade unter Narkose um jeweils 15 Minuten.

Aufeinanderfolgende Repetitionsdosen haben keine kumulativen Effekte in Bezug auf die neuromuskulär-blockierende Wirkung des Arzneimittels.

Die neuromuskuläre Blockade von Mivacron wird durch eine Isofluran oder Enfluran Anästhesie verstärkt.

Nach Erreichen der Steady-State Anästhesie mit Isofluran bzw. Enfluran soll die empfohlene Initialdosis von Mivacron um bis zu 25 % reduziert werden.

Die Spontanerholung dauert ca. 15 Minuten und ist unabhängig von der verabreichten Dosis. Die neuromuskuläre Blockade durch Mivacurium kann mit einer Standarddosis eines Anticholinesterase Agens schnell aufgehoben werden. Da die Spontanerholung nach Anwendung von Mivacron aber schnell erfolgt, wird eine Aufhebung üblicherweise nicht benötigt, da die Erholungszeit nur um 5-6 Minuten verkürzt wird.

Anwendung als Infusionslösung

Zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade bei operativen Eingriffen von längerer Dauer sollten bei den ersten Anzeichen einer Spontanerholung nach einer initialen Mivacron Dosis 0,008 bis 0,01 mg Mivacurium/kg/min (0,5 bis 0,6 mg Mivacurium/kg/Stunde) als kontinuierliche Infusion verabreicht werden.

Die Höhe der initialen Infusionsrate sollte entsprechend der Reaktion des Patienten auf die periphere Nervenreizung sowie anhand klinischer Kriterien zur Abschätzung der neuromuskulären Blockade gewählt werden.

Einstellungen der Infusionsrate sollten in Stufen von ca. 0,001 mg Mivacurium/kg/min (0,06 mg Mivacurium/kg/Stunde) erfolgen. Im Allgemeinen sollte eine einmal gewählte Infusionsrate über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten gegeben werden, ehe sie geändert wird.

Unter Narkose halten Infusionsraten von 0,006 bis 0,007 mg Mivacurium/kg/min die neuromuskuläre Blockade im Bereich von 89 bis 99 % über hinreichend lange Zeiträume aufrecht. Während einer Steady-State Isofluran- oder Enfluran-Narkose sollte eine Reduktion der Infusionsrate um bis zu 40 % erfolgen. Eine Studie hat gezeigt, dass die Infusionsrate von Mivacurium bei Sevofluran um bis zu 50 % reduziert werden sollte.

Spontanerholung nach der Infusion von Mivacron ist unabhängig von der Dauer der Infusion und vergleichbar zu der Erholung bei Einzeldosen.

Kontinuierliche Infusion von Mivacron wurde nicht mit dem Entstehen von Tachyphylaxie oder kumulativer neuromuskulärer Blockade in Verbindung gebracht.

Mivacron kann entweder unverdünnt (2 mg/ml) oder zur Verabreichung als Infusion mit folgenden Infusionslösungen gemischt werden:

- NaCl i.v. Infusion (0,9% w/v)
- Glukose i.v. Infusion (5% w/v)
- NaCl (0,18% w/v) und Glukose (4% w/v) i.v. Infusion
- Ringer Laktat Lösung, United States Pharmacopoeia (USP).

Bei einer Verdünnung mit o.a. Infusionslösungen (1 Teil Mivacron + 3 Teile Infusionslösung = 0,5 mg/ml) bleibt Mivacron bei einer Temperatur von 30°C mindestens 48 Stunden chemisch und physikalisch stabil.

Da Mivacron kein Konservierungsmittel enthält, soll die Zubereitung der Infusionslösung aseptisch und unmittelbar vor der Anwendung erfolgen; jeder nicht mehr benötigte Rest soll entsorgt werden.

Kinder von 7 Monaten bis 12 Jahren

Mivacurium zeigt bei Kindern und Kleinkindern im Alter von 7 Monaten bis 12 Jahre eine höhere ED₉₅ (etwa 0,1 mg Mivacurium/kg), einen schnelleren Wirkungseintritt, eine kürzere klinisch effektive Wirkungsdauer und eine schnellere Spontanerholung.

Darüber hinaus tritt bei Kindern die Spontanerholung schneller ein als bei erwachsenen Patienten.

Anwendung als Injektionslösung

Die empfohlene Dosis für Bolusinjektionen bei Kleinkindern und Kindern (7 Monate bis 12 Jahre) liegt im Bereich von 0,1 bis 0,2 mg Mivacurium/kg, die über einen Zeitraum von 5 bis 15 Sekunden verabreicht werden sollen. Höhere Dosen sollten nicht verabreicht werden. Bei Gabe während einer stabilen balancierten Narkose mit Narkotika bewirken Dosen von 0,2 mg Mivacurium/kg eine klinisch wirksame neuromuskuläre Blockade für durchschnittlich 9 Minuten.

Für eine Trachealintubation bei Kleinkindern und Kindern (7 Monate bis 12 Jahre) wird eine Mivacurium-Dosis von 0,2 mg/kg empfohlen. Ca. 2 Minuten nach Verabreichung dieser Dosis

wird eine maximale neuromuskuläre Blockade erzielt ($\frac{1}{2}$ bis 1 Minute schneller als bei Erwachsenen).

Eine Intubation sollte innerhalb dieses Zeitraums erfolgen können.

Erhaltungsdosen sind bei Kleinkindern und Kindern im Allgemeinen häufiger erforderlich als bei Erwachsenen. Laut vorhandenen Daten, verlängert eine Erhaltungsdosis von 0,1 mg/kg die klinisch wirksame neuromuskuläre Blockade während einer Narkose mit Narkotika um ca. 6 bis 9 Minuten.

Die Spontanerholung dauert ca. 10 Minuten.

Anwendung als Infusionslösung

Kleinkinder und Kinder benötigen im Allgemeinen höhere Infusionsraten von Mivacron als Erwachsene.

Für Kinder von 2 bis 12 Jahren beträgt die entsprechende Infusionsrate im Durchschnitt ca. 0,013 bis 0,014 mg Mivacurium/kg/min (ca. 0,8 mg Mivacurium/kg/Stunde) [im Bereich 0,005 – 0,031 mg Mivacurium/kg/min (ca. 0,3 – 1,9 mg Mivacurium/kg/Stunde)] während einer Narkose mit Narkotika.

Die neuromuskuläre Blockade von Mivacurium wird durch die Anwendung von Inhalationsanästhetika potenziert. Während einer Steady-State Anästhesie mit Isofluran kann eine Reduzierung um bis zu 70 % bzw. 30 % verglichen mit der Infusionsrate während einer Anästhesie mit Narkotika erforderlich sein. Eine Studie hat gezeigt, dass die Infusionsrate von Mivacurium bei Sevofluran bei Kindern von 2 bis 12 Jahren um bis zu 70 % reduziert werden sollte.

Säuglinge im Alter von 2 bis 6 Monaten

Im Vergleich zu Erwachsenen hat Mivacron bei Säuglingen (2 bis 6 Monate) eine ähnliche ED₉₅ (0,07 mg Mivacurium/kg), aber einen schnelleren Wirkungseintritt sowie eine kürzere klinisch effektive Wirkungsdauer. Darüber hinaus tritt bei Säuglingen die Spontanerholung schneller ein als bei erwachsenen Patienten.

Anwendung als Injektionslösung

Initial werden Bolusinjektionen bei Säuglingen (2 bis 6 Monate) im Bereich von 0,1 bis 0,15 mg Mivacurium/kg, die über einen Zeitraum von 5 bis 15 Sekunden verabreicht werden sollen, empfohlen. Höhere Dosen sollten nicht verabreicht werden.

Für eine Trachealintubation bei Säuglingen (2 bis 6 Monate) wird eine Dosis von 0,15 mg Mivacurium/kg empfohlen. Ca. 1,4 Minuten (84 Sekunden) nach Verabreichung dieser Dosis wird eine maximale neuromuskuläre Blockade erzielt.

Eine Intubation sollte innerhalb dieses Zeitraums erfolgen können.

Erhaltungsdosen sind bei Säuglingen (2 bis 6 Monate) im Allgemeinen häufiger erforderlich als bei Erwachsenen.

Die Spontanerholung dauert ca. 10 Minuten.

Anwendung als Infusionslösung

Säuglinge (2 bis 6 Monate) benötigen im Allgemeinen höhere Infusionsraten von Mivacron als Erwachsene.

Während einer Steady-State Anästhesie mit Isofluran kann eine Reduzierung um bis zu 70 % bzw. 30 % verglichen mit der Infusionsrate während einer Anästhesie mit Narkotika erforderlich sein.

Neugeborene und Säuglinge unter 2 Monaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mivacuriumchlorid bei Neugeborenen und Säuglingen unter 2 Monaten ist noch nicht erwiesen. Dosierungsempfehlungen können nicht gemacht werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Anwendung als Injektionslösung

Bei älteren Patienten, die Mivacron als Bolusinjektion erhalten, können die Zeit bis zum Wirkungseintritt sowie die Wirkungsdauer und die Erholungsrate im Vergleich zu jüngeren Patienten um 20 bis 30 % verlängert sein.

Ältere Patienten können darüber hinaus verringerte Infusionsraten oder kleinere bzw. weniger häufige Erhaltungsdosen benötigen.

Anwendung als Infusionslösung

Für ältere Patienten kann eine verringerte Infusionsrate notwendig sein.

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Bei Patienten mit einer klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankung sollte die Anfangsdosis von Mivacron über einen Zeitraum von 60 Sekunden verabreicht werden.

Mivacron wurde auf diese Weise Patienten verabreicht, bei denen ein chirurgischer Eingriff am Herzen durchgeführt wurde und hatte minimale hämodynamische Effekte zur Folge.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Zur Durchführung der Trachealintubation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird initial eine Dosis von 0,15 mg Mivacurium/kg empfohlen. Bei Patienten, die sich im Endstadium der Niereninsuffizienz befinden, ist die klinisch wirksame Dauer der durch die Dosis von 0,15 mg Mivacurium/kg herbeigeführten neuromuskulären Blockade etwa 1,5-mal länger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Höhe nachfolgender Mivacron-Dosen sollte entsprechend den individuellen klinischen Erfordernissen gewählt werden.

Verlängerte und verstärkte neuromuskuläre Blockaden können bei Patienten mit akuter oder chronischer Niereninsuffizienz vorkommen, aufgrund der reduzierten Aktivität der Plasmacholinesterase (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Zur Durchführung der Trachealintubation bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird ebenfalls eine Initialdosis von 0,15 mg Mivacurium/kg empfohlen. Bei Patienten, die sich im Endstadium der Leberinsuffizienz befinden, ist die klinisch wirksame Dauer der durch diese Dosis herbeigeführten neuromuskulären Blockade etwa 3-mal so lang wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Diese Verlängerung ist auf die bei diesen Patienten beobachtete, deutlich reduzierte Plasmacholinesterase-Aktivität zurückzuführen.

Die Höhe nachfolgender Mivacron-Dosen sollte entsprechend den individuellen klinischen Erfordernissen gewählt werden.

Patienten mit reduzierter Plasmacholinesterase-Aktivität

Mivacurium wird durch die Plasmacholinesterase metabolisiert. Die Aktivität der Plasmacholinesterase kann beim Vorliegen von genetischen Plasmacholinesterase-Anomalien (z. B. heterozygote oder homozygote Patienten für das atypische Plasmacholinesterase-Gen), bei verschiedenen pathologischen Zuständen (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) und bei Verabreichung bestimmter Arzneimittel (siehe Abschnitt "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen") verringert sein. Bei Patienten mit reduzierter Plasmacholinesterase-Aktivität muss die Möglichkeit einer verlängerten neuromuskulären Blockade nach der Verabreichung von Mivacron in Betracht gezogen werden. Eine geringe Reduktion der Plasmacholinesterase-Aktivität (innerhalb von 20 % der unteren Grenze des Normbereichs) hat noch keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Dauer der neuromuskulären Blockade. Bei Patienten, die für das atypische Plasmacholinesterase-Gen heterozygot sind, ist die klinisch wirksame Dauer der neuromuskulären Blockade durch 0,15 mg Mivacurium/kg gegenüber Kontrollpatienten um etwa 10 Minuten verlängert.

Homozygote Genträger für die atypische Pseudocholinesterase (1 von 2.500 Patienten) reagieren auf die Gabe von Mivacron mit einer wesentlich verlängerten neuromuskulären Blockade. So führte bei 3 erwachsenen Patienten eine Dosis von 0,03 mg Mivacurium/kg (etwa die ED10-20 bei genotypisch normalen Patienten) zu einer 26 bis 128 Minuten andauernden vollständigen neuromuskulären Blockade. Nach Beginn der Spontanerholung wurde die neuromuskuläre Blockade bei diesen Patienten mit üblichen Dosen von Neostigmin aufgehoben.

Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten (deren Gewicht 30 % oder mehr über dem Idealgewicht für ihre Größe liegt) ist die Anfangsdosis von Mivacron entsprechend dem Idealgewicht und nicht dem tatsächlichen Körpergewicht zu wählen.

Patienten mit Verbrennungen

Patienten mit Verbrennungen können gegen nicht depolarisierende Muskelrelaxantien resistent werden und erhöhte Dosen benötigen. Solche Patienten können jedoch auch eine herabgesetzte Plasmacholinesterase-Aktivität aufweisen, die eine Dosisreduzierung erforderlich macht. Patienten mit Verbrennungen sollte deshalb zuerst eine Testdosis von 0,015 bis 0,020 mg Mivacurium/kg verabreicht werden. Die sich daran anschließenden Dosen sollten unter neuromuskulärem Monitoring mit einem Nervenstimulator ermittelt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit bekannter Homozygotie für das atypische Plasmacholinesterasegen (siehe Abschnitt 4.4.)
- Mivacron soll Neugeborenen und Säuglingen unter 2 Monaten nicht gegeben werden, da noch keine ausreichenden klinischen Studien vorliegen.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie alle anderen Muskelrelaxantien lähmt Mivacron auch die Atemmuskulatur, hat aber keinen Einfluss auf das Bewusstsein des Patienten. Mivacron soll daher nur unter adäquater

Allgemeinanästhesie und durch einen erfahrenen Anästhesisten verabreicht werden, wobei die Voraussetzungen für eine endotracheale Intubation und künstliche Beatmung gegeben sein müssen.

Eine verlängerte und verstärkte neuromuskuläre Blockade kann nach der Mivacurium-Gabe bei verminderter Plasmacholinesteraseaktivität bei nachfolgenden Zuständen oder pathologischen Bedingungen sekundär auftreten:

- Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft und im Wochenbett (siehe Abschnitt 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)
- Genetisch bestimmte Abweichungen der Plasma-Cholinesterase (siehe unten und Abschnitt 4.3. Gegenanzeigen)
- Schwerer generalisierter Tetanus, Tuberkulose und andere schwere oder chronische Infektionen
- Chronisch schwächende Erkrankung, Malignom, chronische Anämie und Mangelernährung
- Myxödem und Kollagenerkrankungen
- dekompensierte Herzerkrankung
- Magengeschwür
- Verbrennungen (siehe unten)
- Endstadium einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2. Dosierung und Art der Anwendung)
- Akute, chronische oder Endstadium einer Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2. Dosierung und Art der Anwendung)
- Iatrogen: nach einem Plasmaaustausch, Plasmapherese, kardiopulmonalem Bypass und infolge einer begleitenden Arzneimitteltherapie (siehe Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Wie bei Suxamethonium/Succinylcholin sind Patienten mit Homozygotie für das atypische Plasmacholinesterasegen (1 von 2500 Patienten) extrem sensitiv auf den blockierenden Effekt von Mivacron. Bei 3 erwachsenen Patienten mit atypischer Plasmacholinesterase wurde eine vollständige neuromuskuläre Blockade nach einer geringen Dosis von 0,03 mg Mivacurium/kg (ca. ED₁₀₋₂₀ bei genotypisch normalen Patienten) für 26 bis 128 Minuten erreicht.

Bei Patienten mit Heterozygotie für das atypische Plasmacholinesterasegen ist die klinisch wirksame Dauer der Blockade von Mivacurium 0,15 mg/kg um ungefähr 10 Minuten länger als bei den Kontrollpatienten.

Nach Beginn der Spontanerholung konnte der neuromuskuläre Block bei diesen Patienten mit üblichen Dosen von Neostigmin aufgehoben werden.

Mivacurium soll bei Patienten mit erhöhter Sensitivität auf Histaminwirkungen (z.B. Asthma) mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Mivacurium soll bei diesen Patienten über einen Zeitraum von ca. 60 Sekunden gegeben werden.

Vorsicht bei der Verabreichung von Mivacurium an Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber anderen neuromuskulär blockierenden Substanzen zeigten, da über eine hohe Rate von Kreuz-Allergien (über 50%) zwischen derartigen Substanzen berichtet wurde.

Patienten, die möglicherweise für einen plötzlichen Blutdruckabfall ungewöhnlich anfällig sind, wie z.B. hypovolämische Patienten, sollte Mivacurium über einen Zeitraum von 60 Sekunden gegeben werden.

Bei Erwachsenen führten Bolusdosen von $\geq 0,2$ mg/kg ($\geq 3 \times \text{ED}_{95}$) nach einer raschen Verabreichung zu einer Histaminfreisetzung. Eine langsame Verabreichung von

0,20 mg Mivacurium/kg bzw. von 0,25 mg Mivacurium/kg in geteilten Dosen (siehe Abschnitt 4.2.) bewirkte, dass die kardiovaskulären Wirkungen dieser Dosen minimiert werden konnten. Eine rasche Verabreichung einer initialen Bolusdosis von 0,20 mg Mivacurium/kg hatte bei Kindern in klinischen Studien keine Auswirkung auf die kardiovaskuläre Sicherheit gezeigt.

Mivacron hat in den empfohlenen Dosen keine signifikanten vagushemmenden oder ganglienblockierenden Eigenschaften, beeinflusst daher nicht die Herzfrequenz bzw. wirkt einer Bradykardie, die durch verschiedene Anästhetika oder Vagusstimulation während einer Operation hervorgerufen wird, nicht entgegen.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis oder anderen Formen neuromuskulärer Erkrankungen sowie bei kachektischen Patienten, ist besondere Vorsicht geboten, da sie eine erhöhte Sensitivität gegenüber nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Mivacron erwarten lassen.

Gravierende Störungen des Elektrolythaushaltes oder des Säure-Basengleichgewichts erhöhen oder vermindern die Wirkung von Mivacron.

Die Mivacron-Lösung hat einen pH-Wert von ungefähr 4,5 und soll nicht in der gleichen Injektionsspritze oder über die gleiche Nadel gleichzeitig mit alkalischen Lösungen (wie z.B. Barbituraten) gegeben werden. Mivacron ist mit folgenden Substanzen, die im Laufe von Operationen verwendet werden und als saure Lösung vorliegen, kompatibel: Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl, Droperidol, Midazolam. Wenn andere Anästhetika durch dieselbe Kanüle wie Mivacron injiziert werden, soll die Kanüle nach jeder Substanz mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.

Mivacron ist hypoton und darf daher nicht in die Schlauchleitung einer Bluttransfusion verabreicht werden.

Siehe Abschnitt 6.2. „Inkompatibilitäten“ und Abschnitt 6.6. „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

In Studien an für maligne Hyperthermie anfälligen Schweinen wurde gezeigt, dass Mivacron keinen Auslöser für dieses Syndrom darstellt. Diesbezügliche Studien beim Menschen wurden nicht durchgeführt.

Über die Langzeitanwendung von Mivacron bei Intensivpatienten, die künstlich beatmet werden, liegen keine Daten vor.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade: Wie bei anderen neuromuskulär blockierenden Substanzen sollte vor Verabreichung von Cholinesterasehemmern wie z.B. Neostigmin auf Hinweise einer Spontanerholung geachtet werden. Es wird empfohlen, die Erholung der neuromuskulären Blockade vor und nach Rückbildung mit Hilfe eines peripheren Nervenstimulators zu monitieren.

Die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen unter 2 Monaten wird aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2.).

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die durch Mivacron hervorgerufene neuromuskuläre Blockade kann durch die gleichzeitige Gabe von Inhalationsanästhetika wie Enfluran, Isofluran und Sevofluran verstärkt werden.

Im Anschluss an endotracheale Intubationen, die durch Suxamethonium eingeleitet wurden, soll Mivacron erst gegeben werden, wenn Anzeichen einer Spontanerholung vorliegen.

Allen nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien ist gemeinsam, dass die Intensität und/oder Dauer der neuromuskulären Blockade durch Interaktionen mit den unten angeführten Substanzen erhöht und eine Dosisreduktion erforderlich sein kann. Dazu zählen:

- Antibiotika, einschließlich Aminoglykosidantibiotika, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracycline, Lincomycin und Clindamycin.
- Antiarrhythmika wie Propranolol, Calciumantagonisten, Lidocain, Procainamid und Chinidin.
- Diuretika wie Furosemid und möglicherweise Thiazide, Mannitol und Acetazolamid.
- Magnesiumsalze
- Ketamin
- Lithiumsalze
- Ganglienblocker wie Trimetaphan, Hexamethonium.

Substanzen, die die Plasmacholinesteraseaktivität reduzieren können, können die neuromuskulär blockierende Wirkung von Mivacron verlängern. Dazu gehören: antimotisch wirksame Substanzen, MAO-Hemmer, Ecothiopatjodid, Pancuronium, Organophosphate, Cholinesterasehemmer, bestimmte Hormone, Bambuterol und selektive Serotonin-Wiederaufnahme Inhibitoren.

In seltenen Fällen können Substanzen eine latente Myasthenia gravis verstärken, demaskieren oder ein myasthenisches Syndrom induzieren und dadurch zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber Mivacurium führen. Dazu gehören: diverse Antibiotika, Beta-Blocker (Propranolol, Oxprenolol), Antiarrhythmika (Procainamid, Chinidin), Antirheumatika (Chloroquin, D-Penicillamin), Trimetaphan, Chlorpromazin, Steroide, Phenytoin und Lithium-Verbindungen.

Die Verabreichung von Kombinationen nicht depolarisierender neuromuskulärer Blockern gemeinsam mit Mivacurium kann eine neuromuskuläre Blockade bewirken, die größer ist, als man von einer gleichstarken Mivacurium-Dosis erwarten könnte. Die synergistische Wirkung kann zwischen den unterschiedlichen Arzneimittelkombinationen variieren.

Depolarisierende Muskelrelaxantien, wie z.B. Suxamethoniumchlorid, sollen nicht zur Verlängerung einer durch nicht depolarisierende Muskelrelaxantien bewirkten Muskelrelaxation angewendet werden, weil dadurch eine verlängerte neuromuskuläre Blockade entstehen könnte, die durch Cholinesterasehemmer nur schwer antagonisierbar ist.

Wie bei anderen nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien ist es wahrscheinlich, dass bei Patienten, die eine chronische Phenytoin- oder Carbamazepin-Therapie erhalten, die Anschlagzeit verlängert und die Dauer der neuromuskulären Blockade verkürzt ist.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

Schwangerschaft:

Von der Anwendung bei Kaiserschnittentbindungen abgesehen, liegen über die Anwendung von Mivacron bei Schwangeren bisher keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3.).

Mivacron sollte während der Schwangerschaft nicht angewandt werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das potentielle Risiko für das Kind.

Im Verlauf einer Schwangerschaft sind die Plasmacholinesterase-Blutspiegel reduziert. Mivacron wurde zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade während eines Kaiserschnittes angewendet, jedoch war durch die erniedrigten Plasmacholinesterasewerte eine Reduktion der Infusionsrate erforderlich. Bei Patienten, die zusätzlich mit Magnesiumsulfat vorbehandelt sind, kann auf Grund des potenzierenden Effektes von Magnesium eine weitere Reduktion der Infusionsraten während eines Kaiserschnittes erforderlich sein.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Mivacurium / Metabolite in die Muttermilch übergehen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieser Warnhinweis ist für die Anwendung von Mivacron nicht relevant.

Mivacurium wird immer in Kombination mit einem generellen Anästhetikum verabreicht und deshalb gelten die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Durchführung von Aufgaben nach einer generellen Anästhesie.

4.8. Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (MedDRA) und Häufigkeit geordnet. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10\ 000$) unter Einbeziehung von Einzelberichten.

Das Sicherheitsprofil bei Kindern ist dem Erwachsener ähnlich.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion. In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Mivacurium in Kombination mit einem oder mehreren Anästhetika erhielten, über schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: vorübergehende Tachykardie*

Gefässerkrankungen

Sehr häufig: Hautrötung*

Gelegentlich: Hypotonie*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Bronchospasmus*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Erythem*, Urticaria*

*) Im Zusammenhang mit der Anwendung von Mivacron wurde, wahrscheinlich als Folge einer Histaminfreisetzung, über Hautrötung, Erythem, Urtikaria, Blutdruckabfall, vorübergehende Tachykardie sowie Bronchospasmus berichtet. Diese Effekte sind dosisabhängig und traten öfter bei rascher Verabreichung von 0,2 mg/kg und höheren Dosen auf, während bei langsamer Verabreichung über 30-60 Sekunden oder bei Verabreichung von geteilten Dosen über 30 Sekunden die Nebenwirkungen reduziert werden konnten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN, ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Verlängerte Blockade und daraus resultierende Konsequenzen sind die wichtigsten Symptome einer Überdosierung mit neuromuskulär blockierenden Substanzen. Das Risiko hämodynamischer Nebenwirkungen, insbesondere eines Blutdruckabfalls, kann erhöht sein.

Behandlung

Bis zum Einsetzen der Spontanatmung ist die Aufrechterhaltung der künstlichen Beatmung erforderlich.

Volle Sedierung des Patienten ist erforderlich, da das Bewusstsein des Patienten nicht beeinträchtigt wird.

Sobald Anzeichen einer Spontanerholung vorhanden sind, kann durch Verabreichung von Cholinesterasehemmern mit Atropin oder Glycopyrrolat die Erholung des Patienten beschleunigt werden. Kreislaufunterstützende Maßnahmen, wie richtige Lagerung des Patienten und Zufuhr von Flüssigkeit oder gefäßverengenden Substanzen, können erforderlich sein.

Weitere Maßnahmen sollten wie klinisch indiziert oder gemäß Empfehlung der nationalen Vergiftungsinformationszentralen getroffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: peripher wirkende Muskelrelaxantien, andere quaternäre Ammoniumkomponenten, ATC-Code: M03AC10

Wirkmechanismus

Mivacron ist ein hochselektives, kurzwirksames, nicht depolarisierendes Muskelrelaxans mit raschem Erholungsprofil.

Pharmakodynamische Wirkungen

Mivacurium bindet an die cholinergen Rezeptoren der motorischen Endplatte und antagonisiert dort die Wirkung von Acetylcholin, woraus eine kompetitive Blockade der neuromuskulären Übertragung resultiert. Diese Wirkung ist mit Cholinesterasehemmern leicht reversibel. Mivacuriumchlorid ist ein Gemisch von 3 Stereoisomeren. Das trans-trans und das cis-trans Isomer zusammen bilden 92-96% von Mivacuriumchlorid. Man fand keinen signifikanten Unterschied in der Blockadewirkung, als man die reinen Isomere gegeneinander oder gegen Mivacuriumchlorid verglich.

Das als dritte Komponente enthaltene cis-cis Isomer jedoch zeigte nur ein Zehntel der neuromuskulär blockierenden Aktivität, verglichen mit den anderen beiden Stereoisomeren.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer von Mivacurium sind dosisabhängig.

Verteilung

Nach Gabe einer Bolusinjektion von 0,15 mg Mivacurium/kg an 8 sonst gesunde erwachsene Patienten wurde ein Verteilungsvolumen von $0,112 \pm 0,072$ l/kg, eine Plasmaeliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta} = 1,75 \pm 1,13$ min sowie eine Plasmaclearance von $70,4 \pm 28,1$ ml/kg/min ermittelt. 60 Sekunden nach der Injektion wurden Plasmaspitzenkonzentrationen von ca. 1 µg/ml gemessen. Für die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve (AUC) wurden Werte von 2273 ± 864 ng/ml x min ermittelt.

Plasmaproteinbindung

Aufgrund der schnellen Hydrolyse durch im Plasma vorhandene Esterasen, die auch für die kurze Halbwertszeit des Arzneimittels verantwortlich sind, kann die Plasmaproteinbindung nicht bestimmt werden. Aufgrund der vorliegenden Erfahrungen mit dem Arzneimittel ist jedoch nicht zu erwarten, dass Plasmaproteine ein Depot für das Arzneimittel darstellen.

Biotransformation und Elimination

Der Abbau des Mivacuriums wird unter klinischen Bedingungen von der Geschwindigkeit der Injektion, dem Verteilungsvolumen sowie der Aktivität der Plasmacholinesterasen abhängig sein.

Die Inaktivierung von Mivacurium erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse der im menschlichen Plasma in hoher Konzentration vorhandenen Pseudocholinesterase, wobei als Metaboliten ein quarternärer Aminoalkohol, ein quarternärer Monoester und Dicarbonsäure entstehen.

Pharmakologische Untersuchungen bei Katzen und Hunden haben ergeben, dass ein quarternärer Alkohol und ein quarternärer Monoester in höheren als bei Menschen beobachteten Konzentrationen eine geringe neuromuskuläre, autonome oder kardiovaskuläre Aktivität besitzen.

Für den Abbau bzw. die Ausscheidung von Mivacurium gibt es offenbar mehrere Wege, z. B. Hydrolyse durch Esterasen in der Leber, Ausscheidung mit der Galle bzw. Ausscheidung über die Nieren. So werden 4 bis 8 % der Substanz unverändert, 29 bis 52 % als quarternärer Monoester und 20 bis 31 % als quarternärer Alkohol über die Nieren ausgeschieden.

Bioverfügbarkeit

100

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder (2 Monate bis 12 Jahre)

Die Dosierungserfordernisse sind beim pädiatrischen Patienten höher als bei Erwachsenen, sodass ungefähr doppelt so viel Mivacurium notwendig ist, um 50 % der Muskelzuckungen zu unterdrücken.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Die Wirkungsdauer von Mivacurium ist bei älteren Patienten verlängert, sodass fortgeschrittenes Alter mit einer reduzierten Clearance der Trans-Trans und der Cis-Trans Isomere verbunden wird. Diese ist vergesellschaftet mit einer verlängerten Erholungsphase und einer Verminderung des Infusionsbedarfs.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Nierenversagen im Endstadium oder moderat eingeschränkter Nierenfunktion unterschieden sich die Cis-Trans und die Trans-Trans-Isomere nicht wesentlich von den Werten bei gesunden Probanden. Die Clearance des Cis-Cis-Isomers war allerdings im Vergleich zu gesunden Probanden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion signifikant reduziert.

Es ist bekannt, dass Leberfunktionsstörungen und im Besonderen Leberzirrhose zu einer Verminderung der Plasmacholinesteraseaktivität führen. Nach einer Mivacurium-Infusion von 0,015 mg/kg während 10 Minuten waren die Plasmakonzentrationen des Cis-Trans, Trans-Trans und Cis-Cis Isomers höher bei Patienten mit Leberzirrhose als bei gesunden Probanden.

Patienten mit veränderter Plasmacholinesteraseaktivität

Die kurze Dauer der durch Mivacurium induzierten neuromuskulären Blockade ist bedingt durch dessen schnelle Hydrolyse durch die Plasmacholinesterase. Die Hydrolyse beginnt mit Eintritt des Mittels in die Blutzirkulation. Jede Änderungen der Cholinesteraseaktivität ändert daher die Wirkungsstärke und -dauer von Mivacurium. Drei primäre Mechanismen verändern die normalen Aktivitätsniveaus:

1. Physiologische Unterschiede: Männer und übergewichtige Personen haben höhere Cholinesterasewerte
2. Erkrankungen: Patienten mit Organversagen oder Krebs haben niedrigere Werte
3. Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5.).

Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen

Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wie z. B. Myasthenia gravis oder myasthenischem Syndrom ist die von Mivacurium induzierte neuromuskuläre Blockade verlängert.

Patienten mit Verbrennungen

Die Reaktion der Patienten auf Mivacurium ist unterschiedlich wobei manche Patienten auf normale Dosen von Mivacurium reagieren während andere eine verlängerte Wirkungsdauer zeigten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure zur Einstellung des pH-Wertes.

6.2. Inkompatibilitäten

Mivacron-Injektionslösung hat einen pH-Wert von 4,5 und soll nicht in der gleichen Injektionsspritze oder über die gleiche Nadel zusammen mit alkalischen Lösungen (wie z.B. Barbituraten) gegeben werden.

Mivacron ist hypoton und darf daher nicht in die Schlauchleitung einer Bluttransfusion verabreicht werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6. aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Restmengen verwerfen.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit jeweils 5 Klarglasampullen Typ I zu je 5 ml, 10 ml oder 25 ml.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Mivacron ist mit folgenden Substanzen, die im Laufe von Operationen verwendet werden und als saure Lösung vorliegen, **kompatibel**: Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl, Droperidol, Midazolam. Wenn andere Anästhetika durch dieselbe Kanüle wie Mivacron injiziert werden, soll die Kanüle nach jeder Substanz mit physiologischer Kochsalzlösung gespült werden.

Anwendungshinweise für die Zubereitung als Infusion:

Mivacron kann entweder unverdünnt (2 mg/ml) oder zur Verabreichung als Infusion mit folgenden Infusionslösungen gemischt werden:

NaCl i.v. Infusion (0,9% g/v)

Glukose i.v. Infusion (5% g/v)

NaCl (0,18% g/v) und Glukose (4% g/v) i.v. Infusion

Ringer Laktat Lösung, United States Pharmacopoeia (USP).

Bei einer Verdünnung mit o.a. Infusionslösungen (1 Teil Mivacron + 3 Teile Infusionslösung = 0,5 mg/ml) bleibt Mivacron bei einer Temperatur von 30°C mindestens 48 Stunden chemisch und physikalisch stabil.

Da Mivacron kein Konservierungsmittel enthält, soll die Zubereitung der Infusionslösung aseptisch und unmittelbar vor der Anwendung erfolgen; jeder nicht mehr benötigte Rest soll entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irland
Tel: +43 (0) 1928 4015

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-21455

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Mai 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig