

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MIVACRON™ 20 mg/10 ml Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 10 ml'lik ampul;

Mivakuryum..... 20 mg

(20 mg mivakuryuma eşdeğer mivakuryum klorür)

Her 1 ml çözelti;

Mivakuryum.....2 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul

Hemen hemen partikül içermeyen berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MIVACRON, geriye dönüş profili hızlı, seçiciliği yüksek, kısa etki süreli, non-depolarizan nöromusküler blokördür. MIVACRON, genel anesteziye ek olarak iskelet kaslarını gevşetmek, trakeal entübasyonu sağlamak ve mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak amacıyla yetkişkinler, çocuklar ve 2 aydan büyük bebeklere uygulanır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tüm nöromusküler blokörlerde olduğu gibi, MIVACRON uygulaması sırasında bireysel doz ihtiyacını belirlemek için nöromusküler fonksiyonun izlenmesi önerilir.

MIVACRON ile başlangıç sırasında anlamlı bir dörtlü uyarının sönmesi (train-of-four-fade) görülmez. Genellikle, 'adductor pollicis' kasının dörtlü uyarı cevabı (train-of-four-response) tamamen kalkmadan trakeanın entübasyonu mümkündür.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler;

Enjeksiyon şeklinde: Narkotik anestezi uygulanan erişkinlerde ulnar sinir stimülasyonuna 'adductor pollicis' tek seçirme cevabında %95 süpresyon (ED₉₅) meydana getirecek ortalama doz 0.07 mg/kg'dır (0.06-0.09 mg/kg).

Trakeal entübasyon için aşağıdaki dozlar önerilir:

- I. 0.2 mg/kg'lık doz, 30 saniyede verildiğinde, 2.0-2.5 dakikada trakeal entübasyon için iyi veya mükemmel koşulları sağlar.
- II. 0.25 mg/kg'lık doz, bölünmüş dozlar şeklinde verildiğinde (0.15 mg/kg takiben 30 saniye sonra 0.1 mg/kg), ilk doz kısmının verilmesinin bitişini takiben 1.5-2.0 dakika içinde trakeal entübasyon için iyi veya mükemmel koşulları sağlar.

Sağlıklı yetişkinlerde önerilen bolus dozu 0.07-0.25 mg/kg'dır. Nöromusküler blok süresi doza bağlıdır. 0.07, 0.15, 0.20 ve 0.25 mg/kg'lık dozlar sırasıyla yaklaşık 13, 16, 20 ve 23 dakika süreyle, klinik olarak etkili blok sağlar. 0.15 mg/kg'a kadar olan dozlar 5-15 saniyede verilebilir. Daha yüksek dozlar, kardiyovasküler etkilerin oluşma olasılığını en aza indirmek için 30 saniyenin üzerinde verilmelidir.

Tam blok süresi MİVACRON'un idame dozlarıyla uzatılabilir. Narkotik anestezi sırasında uygulanan 0.1 mg/kg'lık dozların her biri yaklaşık 15 dakikalık ilave klinik olarak etkili blok etkisi sağlar. Artarda uygulanan ek dozlar nöromusküler blok etkisinde birikmeye neden olmaz.

Mivakuryumun nöromusküler blokör etkisi izofluran veya enfluran anestezisiyle kuvvetlendirilir. İzofluran veya enfluran ile kararlı durum anestezisi sağlanmışsa önerilen MİVACRON başlangıç dozu %25 azaltılmalıdır.

Halotan mivakuryumun etkisini sadece minimum ölçüde kuvvetlendirdiği için dozda herhangi bir azaltma gerekli olmayabilir.

Spontan düzelme bir kez başlayınca yaklaşık 15 dakikada tamamlanır ve uygulanan doza bağlı değildir.

Mivakuryumla oluşturulan nöromusküler blok, antikolinesteraz ajanların standart dozlarıyla geriye çevrilebilir. Bununla beraber, mivakuryum sonrasında düzelme hızlı olduğu ve geriye çevrilme (düzelme) süresini sadece 5-6 dakika kısalttığı için rutin olarak antikolinesteraz ilaçlar gerekli olmayabilir.

BU İLAÇ SADECE HASTANEDE VE DENETİM ALTINDA KULLANILMALIDIR.

İnfüzyon şeklinde: Başlangıç MİVACRON dozundan sonra erken bir spontan düzelme belirtisinde 8-10 mikrogram/kg/dak'lık (0.5-0.6 mg/kg/saat) bir infüzyon hızı önerilir. Başlangıç infüzyon hızı, hastanın periferik sinir stimülasyonuna cevabı ve klinik kriterlere göre ayarlanmalıdır. İnfüzyon hızı ayarlamaları yaklaşık 1 mikrogram/kg/dak'lık (0.06 mg/kg/saat) artışlarla yapılmalıdır. Genellikle, bir hız değişikliği yapılmadan önce belli bir hız en az 3 dakika idame ettirilmelidir. Narkotik anestezi uygulanan erişkinlerde ortalama olarak 6-7 mikrogram/kg/dak'lık bir infüzyon hızı, uzatılan anestezi sürelerinde nöromusküler bloğu %89-99 aralığında idame ettirecektir. Kararlı durum izofluran veya enfluran anestezisi sırasında infüzyon hızının %40 kadar düşürülmesi düşünülmelidir. Halotan anestezisinde infüzyon hızında daha küçük azaltmalar gerekebilir. Yapılan bir çalışmada sevofluran ile birlikte MİVACRON verildiğinde, MİVACRON infüzyon hızında %50'ye kadar azaltma gerektiği gösterilmiştir.

MİVACRON infüzyonundan sonra spontan düzelme infüzyon süresine bağımlı değildir ve tek doz uygulaması sonrasında bildirilen düzelme ile karşılaştırılabilir.

MİVACRON'un sürekli infüzyonuna bağlı olarak taşiflaksi veya kümülatif nöromusküler blok gelişimi görülmemektedir.

Enjeksiyonluk MİVACRON (2 mg/ml) infüzyon için seyreltilmeden kullanılabilir.

Enjeksiyonluk MİVACRON aşağıdaki infüzyon sıvılarıyla geçimlidir:

- Sodyum klorür intravenöz infüzyon (%0.9 a/h)
- Glukoz intravenöz infüzyon (%5 a/h)
- Sodyum klorür (%0.18 a/h) ve glukoz (%4 a/h) intravenöz infüzyon
- Laktatlı Ringer solüsyonu, Amerikan Farmakopesi (USP)

Yukarıdaki infüzyon solüsyonlarıyla 1'e 3 oranıyla (örn. 0.5 mg/ml elde edilecek şekilde) seyreltildiğinde MİVACRON enjeksiyonun 30°C'de en az 48 saat kimyasal ve fiziksel olarak

stabil kaldığı gösterilmiştir. Bununla beraber ürün hiçbir antimikrobiyal koruyucu madde içermediği için seyreltme hemen kullanım öncesinde yapılmalı ve uygulamaya mümkün olduğu kadar erken başlanmalı ve artan solüsyon atılmalıdır.

Uygulama şekli:

MİVACRON intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır. Nöromusküler bloğun idame ettirilmesi için sürekli MİVACRON infüzyonu uygulanabilir.

MİVACRON kesinlikle intramusküler uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Son dönem hepatik yetersizlik görülen hastalarda 0.15 mg/kg'lık dozla meydana gelen klinik etkili blok süresi hepatik fonksiyonu normal olan hastalara nazaran yaklaşık 3 kez daha uzundur. Bu uzama bu hastalarda görülen azalmış plazma kolinesteraz aktivitesine bağlıdır. Bu nedenle doz hastaların bireysel klinik cevaplarına göre ayarlanmalıdır.

Son dönem böbrek yetersizliği görülen hastalarda 0.15 mg/kg'lık dozla meydana gelen klinik etkili blok süresi böbrek fonksiyonu normal olan hastalara nazaran yaklaşık 1.5 kez daha uzundur. Bu nedenle doz hastaların bireysel klinik cevaplarına göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

7 ay-12 yaş arası çocuklarda doz: MİVACRON'un yetişkinlere nazaran 7 ay-12 yaş bebek ve çocuklarda ED₉₅ değeri daha yüksek (yaklaşık 0.1 mg/kg), etkinin başlaması hızlı, klinik etkinlik olarak etki süresi daha kısa ve spontan düzelme daha hızlıdır. Önerilen bolus dozu 7 ay-12 yaş arası bebek ve çocuklarda 5-15 saniyede uygulanan 0.1-0.2 mg/kg'dır. Stabil narkotik ve halotan anestezisi altında uygulandığında 0.2 mg/kg ortalama 9 dakikalık klinik olarak etkin blok oluşturur. 7 ay -12 yaş arası bebek ve çocuklarda trakeal entübasyon için 0.2 mg/kg'lık MİVACRON dozu önerilir. Bu dozun uygulanmasından 1,7 dakika sonra maksimum bloğa ulaşılır ve bu süre içinde entübasyon yapılması mümkün olabilir.

Çocuklarda ve bebeklerde genellikle erişkinlerde olduğundan daha sık idame dozları gereklidir. Mevcut veriler 0.1 mg/kg'lık idame dozlarının narkotik veya halotan anestezisi sırasında yaklaşık 6-9 dakikalık, klinik olarak etkili ek blok sağlayabileceğini göstermektedir.

Spontan düzelme bir kez başlayınca yaklaşık 10 dakikada tamamlanır.

İnfüzyon şeklinde kullanım:

Çocuklarda ve bebeklerde genellikle erişkinlerdekinden daha yüksek infüzyon hızları gerekir. Halotan anestezisi sırasında 7-23 aylık hastalarda %89-99 nöromusküler bloğun idame ettirilmesi için gereken infüzyon hızı ortalama 11 mikrogram/kg/dakikadır (Yaklaşık 0.7 mg/kg/saat) [3-26 mikrogram/kg/dakika aralığında] (yaklaşık 0.2-1.6 mg/kg/saat)].

2-12 yaşındaki çocuklarda halotan veya narkotik anestezi altında eşdeğer ortalama infüzyon hızı 13-14 mikrogram/kg/dakikadır (yaklaşık 0.8 mg/kg/saat) [5-31 mikrogram/kg/dakika aralığında] (yaklaşık 0.3-1.9 mg/kg/saat). MİVACRON'un nöromusküler blokör etkisi inhalasyon ajanlarla kuvvetlendirilir. Yapılan bir çalışmada 2-12 yaş arasındaki çocuklarda sevofluran ile kullanıldığında infüzyon hızında %70'e kadar azaltılması gerektiği gösterilmiştir.

2-6 aylık bebeklerde dozaj: 2-6 aylık bebeklerde MİVACRON ED₉₅ değeri yetişkinlerdekine benzer (0.07 mg/kg), fakat etki başlaması daha hızlıdır ve klinik olarak etkili süre daha kısadır ve spontan düzelme daha hızlıdır.

Önerilen bolus doz yayılımı 2-6 aylık bebek ve çocuklarda 5-15 saniyede uygulanan 0.1-0.15 mg/kg'dır. Stabil halotan anestezisi sırasında uygulandığında 0.15 mg/kg'lık doz ortalama 9 dakikalık klinik olarak etkili blok oluşturur.

2-6 aylık bebeklerde intratrakeal entübasyon için 0.15 mg/kg'lık bir MİVACRON dozu önerilir. Bu dozun uygulanmasını takiben yaklaşık 1.4 dakikada maksimum bloğa ulaşılır ve bu süre için entübasyon mümkün olabilir.

2-6 aylık bebeklerde yetişkinlere nazaran daha sık idame dozları gerekebilir. Mevcut veriler, halotan anestezisi sırasında 0.1 mg/kg'lık bir idame dozunun yaklaşık 7 dakikalık ilave klinik olarak etkili blok vereceğini göstermektedir.

Spontan düzelme bir kez başlayınca, yaklaşık 10 dakikada tamamlanır.

İnfüzyon şeklinde kullanım: 2-6 aylık bebeklerde genellikle erişkinlerden daha yüksek infüzyon hızları gerekir. Halotan anestezisi sırasında %89-99 nöromusküler blok için gerekli

ortalama infüzyon hızı 11 mikrogram/kg/dakikadır (yaklaşık olarak 0.7 mg/kg/saat (4-24 mikrogram/kg/dakika aralığında - yaklaşık 0.2-1.5 mg/kg/saat).

Yenidoğan ve 2 ayın altındaki bebeklerde doz: Yeterli klinik bilgi elde edilinceye kadar yenidoğan ve 2 ayın altındaki bebeklerde herhangi bir doz önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: MİVACRON'un tek bolus dozları uygulanan yaşlı hastalarda etki başlangıç süresi, etkinin devam süresi ve düzelme hızı genç hastalara nazaran %20-%30 daha uzayabilir. Yaşlı hastalara daha küçük veya daha seyrek uygulanan idame bolus dozları gerekebilir.

İnfüzyon şeklinde kullanım: Yaşlı hastalarda infüzyon hızının azaltılması gerekebilir.

Diğer:

Kardiyovasküler hastalığı olanlar: Klinik bakımdan önemli kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda MİVACRON'un başlangıç dozu 60 saniye içinde uygulanmalıdır. Bu şekilde MİVACRON, kalp cerrahisi uygulanmakta olan hastalara minimal hemodinamik etkiyle uygulanmaktadır.

Plazma kolinesteraz aktivitesi azalmış hastalar: Mivakuryum, plazma kolinesterazı tarafından metabolize edilir. Plazma kolinesteraz aktivitesi, plazma kolinesterazın genetik anormallikleri mevcudiyetinde (örn. atipik plazma kolinesteraz geni için heterozigot veya homozigot hastalarda) ve çeşitli patolojik durumlarda (Bkz. Böbrek/Karaciğer yetmezliği) ve bazı ilaçlarla birlikte uygulanması (Bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) durumunda azalabilir. Plazma kolinesteraz aktivitesi azalmış hastalarda MİVACRON uygulamasını takiben nöromusküler blokta uzama göz önüne alınmalıdır. Plazma kolinesteraz aktivitesinde hafif azalmalara (Öörn. normal aralığın alt limitinin %20'si içinde) bağlı olarak etki süresinde klinik önemi olan etkiler görülmez. Atipik plazma kolinesteraz geni için heterozigot hastalarda 0.15 mg/kg'lık MİVACRON'la sağlanan klinik bakımdan etkili blok süresi kontrol grubu hastalara göre yaklaşık 10 dakika daha uzundur.

Obez hastalar: Obez hastalarda (boylarına göre ideal vücut ağırlıkları %30 veya daha fazla olanlar) MİVACRON başlangıç dozu için gerçek ağırlık değil ideal ağırlık esas alınmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

MİVACRON, mivakuryuma veya yardımcı maddelerine aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalara uygulanmamalıdır.

MİVACRON, atipik plazma kolinesteraz geni için homozigot olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda kontrendikedir.

MİVACRON gebe kadınlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bütün diğer nöromusküler blokörleri gibi, MİVACRON da diğer iskelet kasları ile birlikte solunum kaslarında da felç oluşturur, ancak şuur üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

MİVACRON, sadece uygun genel anestezi ile birlikte, endotrakeal entübasyon ve yapay solunum için uygun olanakların mevcudiyetinde uygulanmalıdır.

Mivakuryum uygulaması ardından aşağıdaki durum ya da patolojik olaylarda plazma kolinesteraz aktivitesi azalmasına bağlı olarak uzamış ve yoğun nöromusküler blokaj ortaya çıkabilir:

- Gebelik ve puerperium gibi fizyolojik değişiklikler (bkz. Gebelik ve Laktasyon).
- Genetik plazma kolinesteraz anormallikleri (aşağıya ve Kontrendikasyonlara bakınız).
- Şiddetli yaygın tetanoz, tüberküloz ve diğer şiddetli/kronik enfeksiyonlar.
- Kronik yıkıcı hastalık, malignite, kronik anemi ve malnütrisyon.
- Miksödem ve kollajen hastalıklar.
- Dekompanze kalp hastalığı.
- Peptik ülser.
- Yanıklar (aşağıya bakınız).
- Son evre karaciğer hastalığı (bkz. Pozoloji ve Uygulama Şekli).
- Akut, kronik ya da son evre böbrek yetmezliği (bkz. Pozoloji ve Uygulama Şekli).
- İyatrojenik: plazma değişimi, plazmaferez, kardiyopulmoner bypass, eşzamanlı ilaç tedavisi (bkz. Etkileşimler) ardından.

Atipik plazma kolinesteraz geni için homozigot olan hastalar (2500 hastada 1 hasta) süksametyum/süksinilkoline olduğu gibi mivakuryumun nöromusküler bloke edici etkisine de fazla duyarlıdır. Böyle üç hastada 0.03 mg/kg'lık küçük bir MİVACRON dozu (genotipik bakımdan normal hastalarda yaklaşık ED10-20) 26-128 dakikalık tam

nöromusküler blok oluşturmuştur. Bu hastalarda bir kez spontan düzelme başladığında nöromusküler blok neostigminin konvansiyonel dozlarıyla antagone edilmektedir.

Histamine duyarlılığı akla getiren bazı durumlarda (örn. astımlılar gibi) MIVACRON uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Bu gruptaki hastalarda MIVACRON kullanılırsa uygulama süresi 60 saniye olmalıdır.

Diğer nöromusküler blokör ajanlara aşırı duyarlılık gösteren hastalara MIVACRON uygularken nöromusküler blokör ajanlar arasında çapraz-duyarlılık (% 50'den fazla) bildirildiğinden dikkatli olmalıdır. Duyarlı hastalarda mivakuryum kesinlikle gerekli olduğu zaman kullanılmalıdır. Genel anestezi altında aşırı duyarlılık reaksiyonu geçiren hastalar diğer nöromusküler blokörlere karşı aşırı duyarlılıkları var mı diye test edilmelidir.

Hipovolemik hastalar gibi arteriyel kan basıncı düşmelerine fazla duyarlı hastalarda MIVACRON 60 saniyelik bir sürede uygulanmalıdır.

Yetişkinlerde, MIVACRON > 0.2 mg/kg (> 3xED₉₅) dozlarında hızlı bolus enjeksiyon şeklinde verildiğinde histamin salıverilmesi olabilir. Ancak, 0.2 mg/kg MIVACRON'un daha yavaş uygulanması ve 0.25 mg/kg MIVACRON dozunun bölünmüş dozlarda verilmesi (Bkz. Pozoloji ve uygulama şekli) bu dozlardaki kardiyovasküler etkileri en aza indirir. Klinik çalışmalarda 0.2 mg/kg'lık hızlı bolus doz ile çocuklarda kardiyovasküler güvenilirliğin tehlikeye girdiği görülmemiştir.

Yeni doğanlarda ve 2 aydan küçük bebeklerde sınırlı verilerden dolayı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

Önerilen dozlarda MIVACRON önemli vagal veya gangliyon bloke edici özellikler göstermez. Önerilen dozlarda MIVACRON'un kalp atış hızı üzerinde önemli hiçbir etkisi yoktur ve birçok anestezi ilaç veya ameliyat sırasında vagal stimülasyonla meydana gelen bradikardiye karşı etkili olmaz.

Diğer nondepolarizan nöromusküler blokörlerle olduğu gibi miyastenia gravis hastalarında, diğer nöromusküler hastalıkları olan hastalarda ve kaşektik hastalarda mivakuryuma karşı duyarlılığın artması beklenebilir. Ciddi asit-baz veya elektrolit anormallikleri, mivakuryuma duyarlılığı artırabilir veya azaltabilir.

MİVACRON solüsyonu asidiktir (pH yaklaşık 4.5) ve yüksek alkali solüsyonlarla (örn. barbitürat solüsyonları) aynı enjektörde karıştırılmamalı veya aynı iğneden birlikte uygulanmamalıdır. Yaygın şekilde kullanılan bazı asidik perioperatif solüsyonlarla (örn. fentanil, alfentanil, sufentanil, droperidol ve midazolam) geçimli olduğu gösterilmiştir.

MİVACRON için kullanılan yerleşik iğne veya kanül diğer anestezi ajanlarının uygulanması için kullanılacaksa ve geçimlilikleri kanıtlanmamışsa her ilacın serum fizyolojik ile tamamen yıkanması önerilir.

Yanıklı hastalarda nondepolarizan nöromusküler blokörlere direnç gelişebilir ve nöromusküler blokör dozunun artırılması gerekebilir. Bununla beraber, bu hastalarda dozun azaltılmasını gerektiren plazma kolinesteraz aktivitesi azalması da olabilir. Bu nedenle, yanıklı hastalara 0.015-0.020 mg/kg'lık bir MİVACRON test dozunun arkasından bir periferik sinir stimulanıyla bloğun izlenmesine göre ayarlanan uygun dozlama yapılır.

Malign hipertermiye duyarlı domuzlarda yapılan çalışmalar MİVACRON'un bu sendromu tetiklemediğini göstermiştir. MİVACRON, malign hipertermiye duyarlı insanlarda araştırılmamıştır.

Nöromusküler bloğun geri dönmesi: Diğer nöromusküler blokör ajanlarda olduğu gibi geri döndürücü bir ajanın (neostigmin gibi) verilmesinden önce spontan düzelme belirtileri gözlenmelidir. Nöromusküler bloğun geri dönüşünü değerlendirmek için, öncesinde ve düzelmeyi takiben periferik sinir stimülasyonu kullanılması kuvvetle önerilmektedir.

Yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda MİVACRON'un uzun süreli kullanımı üzerinde veri mevcut değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Mivakuryum tarafından oluşturulan nöromusküler blok, enfluran, izofluran ve halotan gibi inhalasyon anesteziikleri ile birlikte verildiğinde uzatılabilir. MİVACRON, süksametyumla kolaylaştırılan trakeal entübasyon sonrasında emniyetli şekilde uygulanmıştır. MİVACRON uygulamasından önce süksametyumdan spontan düzelme görüldüğü mutlaka gözlenmelidir. Bütün nondepolarizan nöromusküler blokörlerle olduğu gibi nondepolarizan nöromusküler bloğun şiddet ve/veya süresi aşağıdakilerle etkileşim nedeniyle artabilir ve infüzyon gereksinimleri azalabilir:

Antibiyotikler: Aminoglikozidler, polimiksinler, spektinomisin, tetrasiklinler, linkomisin ve klindamisin

Anti-aritmik ilaçlar: Propranolol, kalsiyum kanal blokörleri, lidokain, prokainamid ve kinidin

Diüretikler: Furosemid ve muhtemelen tiazidler, mannitol ve asetazolamid, magnezyum tuzları, ketamin, lityum tuzları

Gangliyon blokörü ilaçlar: Trimetafan, hekzametonyum

Plazma kolinesteraz aktivitesini azaltabilen ilaçlar aynı zamanda MİVACRON'un nöromusküler blokör aktivitesini de uzatabilir. Bu ilaçlar arasında antimitotik ilaçlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, ekotiyopat iyodür, pankuronyum, organofosfatlar, antikolinesterazlar, bazı hormonlar, bambuterol ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri bulunur.

Nadiren bazı ilaçlar Miyastenia Gravis şiddetlendirebilir veya gizli Miyastenia Gravis ortaya çıkarabilir veya gerçekten bir Miyastenik sendromu indükleyebilir; böyle bir gelişme sonrasında MİVACRON'a karşı artmış duyarlılık görülebilir. Bu gibi ilaçların arasında antibiyotikler, beta-blokörler (propranolol, oksprenolol), anti-aritmik ilaçlar (prokainamid, kinidin), antiromatizmal ilaçlar (klorokin, D-pensillamin), trimetafan, klorpromazin, steroidler, fenitoin ve lityum bulunur. MİVACRON diğer nondepolarizan nöromusküler blokörlerle kombinasyon halinde verildiğinde, nöromusküler blokaj etkisinde artma görülür. Bu artış, MİVACRON'un total dozundan beklenen etki gücünden daha fazladır. Değişik ilaç kombinasyonlarında bu sinerjik etki çeşitlilik gösterir.

Süksametonyum klorür gibi depolarizan bir kas gevşeticinin birlikte uygulanması uzun ve antikolinesteraz ilaçlarla tersine çevrilmesi güç, kompleks bir bloğa neden olabileceği için nondepolarizan nöromusküler blokörlerin nöromusküler blok etkilerini uzatmak için bu gibi depolarizan kas gevşetici ilaçlar uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MİVACRON'un kontraseptifler ile etkileşime girdiğini kanıtlayan veriler yoktur. Ayrıca kontraseptifleri metabolize eden CYP3A4 benzeri enzimleri indüklemek gibi in vitro bir potens söz konusu olsa da, klinik ilaç etkileşimi için olasılığın, çok düşük doz ve kısa yarılanma ömrü düşünüldüğünde düşük olması beklenmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmaları mivakuryumun fetal gelişim üzerinde olumsuz etkileri olmadığını göstermiştir.

Gebelik sırasında plazma kolin esteraz düzeyleri azalır. MİVACRON sezaryende nöromusküler blokajı sürdürmek için kullanılmıştır. Fakat plazma kolin esteraz düzeylerindeki azalma nedeniyle infüzyon hızında doz ayarlaması gerekmiştir. Sezaryen sırasında önceden magnezyum sülfat ile tedavi edilen hastalarda magnezyumun potansiyalize edici etkisi nedeniyle infüzyon hızında daha da azaltma gerekebilir.

MİVACRON gebelikte anneye sağlaması beklenen potansiyel yararları fetüs üzerinde olası risklerinden fazla ise kullanılabilir. MİVACRON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sezaryen sırasında MİVACRON kullanımıyla ilgili bir tecrübe yoktur.

Laktasyon dönemi

Mivakuryumun anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

MİVACRON'nun üreme yeteneği ve fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu uyarı, MİVACRON kullanımı ile ilgili değildir. MİVACRON her zaman genel anestezi ile kombinasyon halinde kullanılır ve bu nedenle genel anesteziyi takiben araç ve makine kullanımı ile ilgili genel tedbirler geçerlidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şu şekildedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000 - < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$); Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: MİVACRON'u bir ya da daha fazla anestezi ajanla birlikte kullanan hastalarda çok nadir olarak ciddi anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Geçici taşikardi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Deride kızarıklık

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem, ürtiker

MİVACRON uygulaması ile ilgili olarak, deri kızarması, eritem, ürtiker, hipotansiyon, geçici taşikardi veya bronkospazm görüldüğü bildirilmiş ve bu durum histamin salınımıyla ilişkilendirilmiştir. Bu etkiler doza bağlıdır ve 0.2 mg/kg veya daha yüksek başlangıç dozlarının hızlı verilmesiyle daha sık görülür. Eğer MİVACRON 30-60 saniyede verilirse veya 30 saniyenin üzerinde bölünmüş dozlarda verilirse bu etkiler azalır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Uzun süreli kas paralizisi ve buna bağlı olarak görülen olaylar nöromusküler blokörler için temel doz aşımı bulgularıdır. Bununla beraber, özellikle kan basıncının düşmesi olmak üzere hemodinamik yan etkilerin riski de artabilir. Spontan solunum yeterli olana kadar hava yolunun açık tutulması ve pozitif basınçlı ventilasyon uygulanması zorunludur. Bilinç yerinde

olduğu için tam sedasyon gerekir. Düzeltme, spontan düzeltme bulgularının görülmesi üzerine atropin veya glikopirolat ile birlikte antikolinesteraz ilaçların uygulanmasıyla hızlandırılabilir. Hastanın pozisyonunun uygun şekilde ayarlanması ve sıvı uygulanması veya gereğine göre, vazopresör ilaçların uygulanmasıyla kardiyovasküler destek sağlanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Periferik etkili kas gevşetici ajanlar, Diğer kuvaterner amonyum bileşikleri

ATC-kodu: M03AC10

Mivakuryum, kısa etki süreli, geriye dönüş profili hızlı, seçiciliği yüksek, nondepolarizan nöromusküler blokördür. Mivakuryum asetilkolinin etkisini önlemek üzere motor son plak kolinerjik reseptörlere yarışmalı olarak bağlanır ve bu nöromusküler geçişin bloke edilmesi ile sonuçlanır. Bu etki kolinesteraz inhibitörleri, neostigmin ve edrofonyum uygulaması ile hızla tersine döndürülebilir.

Mivakuryum üç stereoizomerin bir karışımıdır. Trans-trans ve cis-trans stereoizomerleri mivakuryum klorürün % 92-96'sını oluşturur. Yapılan araştırmalarda bunların nöromusküler blok oluşturma gücü birbirinden veya mivakuryum klorüründen önemli ölçüde farklı bulunmamıştır. Çalışmalarda cis-cis izomerinin nöromusküler blok oluşturma gücünün, diğer iki stereoizomerin onda biri kadar olduğu hesaplanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim: Mivakuryum intravenöz yoldan uygulanır. Etkisi yaklaşık 3-6 dk. başlar ve 15-30 dk. sürer.

Dağılım: Esas olarak ekstrasellüler sıvıya dağılır plazmada çok hızlı hidroliz olduğu için proteinlere bağlanması araştırılmamıştır.

Biyotransformasyon:

Plazma kolinesterazıyla enzimatik hidroliz mivakuryumun inaktive edilmesi için primer mekanizmadır ve bir kuarterner alkol ve bir kuarterner monoester metabolit oluşur. Mivakuryumun nöromusküler blokör aktivitesinin sonlanması esas olarak insan plazmasında yüksek seviyelerde bulunan plazma psödokolinesteraz ile hidrolizine bağlıdır.

Eliminasyon:

Mivakuryumun (örn. karaciğer esterazları ile hidroliz, safra içinde eliminasyon ve böbrek yoluyla atılım gibi) çeşitli eliminasyon yollarının olduğu görülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenite:

Mivakuryum kısa dönem mutajenite testlerinde değerlendirilmiştir. Ames Salmonella tayini, fare lenfoma tayini, insan lenfosit tayini ve *in vitro* sıçan kemik iliği sitogenetik tayininde mutajenik değildi.

Karsinojenite:

Mivakuryumun karsinojenik olup olmadığı hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

pH ayarı için yeterli miktarda hidroklorik asit çözeltisi, 10ml'ye tamamlanacak miktarda enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

MİVACRON asidiktir (yaklaşık pH 4.5) ve barbitüratlar gibi yüksek derecede alkalik olan çözeltiler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda otopul renksiz cam ampullerde 10 ml * 5 adetlik ambalajlarda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma hazırlama ve imha talimatları:

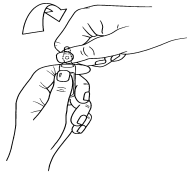
Hiçbir koruyucu madde içermediği için MİVACRON tam aseptik koşullarda kullanılmalı ve seyreltme hemen kullanım öncesinde yapılmalıdır. Açık ampullerde kalan kullanılmamış solüsyon atılmalıdır. MİVACRON solüsyonu asidiktir ve yüksek alkali solüsyonlar ile

kariştirilmamalıdır. MİVACRON enjeksiyonun, asidik solüsyonlar şeklinde, yaygın şekilde kullanılan peri-operatif ilaçlarla geçimli olduğu kanıtlanmıştır. Bu gibi ilaçlar MİVACRON için kullanılan yerleşik iğne veya kanülle uygulanacaksa ve geçimlilikleri kanıtlanmamışsa her ilacın serum fizyolojik ile tamamen yıkanması önerilir.

Ampul açma talimatları:

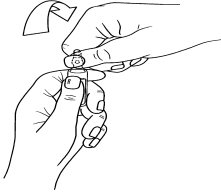
Ampuller OPC (Tek Kıрма Noktası) açma sistemi ile donatılmışlardır ve aşağıdaki talimatlar doğrultusunda açılmalıdırlar:

- Ampul, Resim 1’de gösterildiği gibi alt kısmından tutulur.



Resim 1

- Resim 2’de gösterildiği gibi diğer elinizin başparmağı ampuldeki renkli noktaya bastırılır.



Resim 2

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
Büyükdere Cad. No:127 Astoria İş Merkezi A Blok K8 Esentepe, Şişli-İstanbul
Tel no : 0 212 – 3407684

8. RUHSAT NUMARASI

2018/148

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 12/03/2018

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB’ün YENİLEME TARİHİ