Gebrauchsinformation und Fachinformation 49B07455 03

Mivacron® 10 mg / 20 mg

Injektionslösung
Mivacuriumchlorid

1000000058356

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Mivacron und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Mivacron beachten?
3. Wie ist Mivacron anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mivacron aufzuwahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST MIVACRON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Mivacron ist ein kurzwirksames, nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans zur Anwendung bei Narkosen, bei der Intubation und bei der künstlichen Beatmung.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON MIVACRON BEACHTEN?

Mivacron darf nicht angewendet werden bei
- Überempfindlichkeit gegen Mivacuriumchlorid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Säuglingen unter 2 Monaten
- Unmöglichkeit der künstlichen Beatmung
- Plasmacholinesterasemangel

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Mivacron ist erforderlich
Mivacron darf nur von Ärzten angewendet werden, die die Methoden und Techniken der Intubation, künstlichen Beatmung und kardio-pulmonalen Reanimation beherrschen und die mit den Wirkungen von Mivacron vertraut sind. Weitere Voraussetzung für die Anwendung von Mivacron ist die Möglichkeit zur künstlichen Beatmung.

Mivacron lähmt die Atem- und Skelettmuskulatur, ohne das Bewusstsein zu beeinträchtigen. Deshalb darf Mivacron erst nach Gabe hypnotisch wirkender Pharmaka angewendet werden. Ein Antidot sollte unmittelbar zur Verfügung stehen.

Mivacron darf nicht intraarteriell appliziert werden.
Die neuromuskuläre Funktion sollte während der Anästhesie mittels eines Nervenstimulators überwacht werden. Die Dosierung kann so den operativen Erfordernissen genau angepasst und das Risiko einer Überdosierung minimal gehalten werden, insbesondere bei neuromuskulären Erkrankungen, bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie bei allen Erkrankungen, die den Arzneistoffwechsel beeinflussen.

Mivacron sollte bei allen Erkrankungen des neuromuskulären Systems mit größter Vorsicht eingesetzt werden, da bei diesen Patienten die Reaktion auf neuromuskulär blockierende Substanzen erheblich verändert sein kann. Ausmaß und Richtung dieser Veränderung können stark variieren.

Bei kachektischen Patienten ist eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff zu erwarten.

Schwere Störungen des Säure-Basen- bzw. des Elektrolythaushaltes können die Empfindlichkeit gegen Mivacurium sowohl steigern als auch herabsetzen.

Mivacron sollte nur mit Vorsicht an Patienten, deren Anamnese auf eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber den Effekten von Histamin hinweist, z. B. Asthma, verabreicht werden. Falls Mivacron bei dieser Patientengruppe zur Anwendung kommt, sollte sich die Verabreichung über einen Zeitraum von 60 Sekunden erstrecken.

Aufgrund der Möglichkeit von allergischen Kreuzreaktionen sollte Mivacron nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber anderen Muskelrelaxanzien auftraten.

Bei Erwachsenen wurde die Verabreichung von 0,2 mg Mivacurium/kg (das Dreifache der ED_{95}) als schnelle Bolusinjektion mit einer Histaminfreisetzung in Zusammenhang gebracht. Diese Dosis entspricht der zweifachen ED_{95} bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren. Deshalb ist bei der Verabreichung von Mivacron bei dieser Altersgruppe Vorsicht geboten. Negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System konnten bei Kindern, die diese Dosis im Rahmen klinischer Studien erhielten, nicht beobachtet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe bzw. Präparategruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit Mivacron beeinflusst werden.

Die Wirkung von Mivacron wird durch die Gabe von Inhalationsnarkotika (z. B. Halothan, Isofluran, Enfluran, Sevofluran und Desfluran) und anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien verstärkt.

Die Verabreichung von Kombinationen von anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien in Verbindung mit Mivacron kann einen Relaxationsgrad hervorrufen, dessen Ausmaß das übertrifft, was nach Gabe einer äquipotenten Mivacron-Dosis zu erwarten wäre. Diese synergistischen Effekte können von einer Arzneistoff-Kombination zur anderen variieren.

Ein mit Mivacron durchgeführter neuromuskulärer Block sollte nicht mit depolarisierenden Muskelrelaxanzien (z. B. Succinylcholin) verlängert werden. Dies kann zu einer verlängerten und komplexen neuromuskulären Blockade, die mit Cholinesterasehemmstoffen nur noch schwer zu antagonisieren ist, führen.

Mivacron ist nach einer mit Succinylcholin erfolgten Intubation sicher angewendet worden. Vor der Verabreichung von Mivacron sollten jedoch Anzeichen einer Spontanerholung von Succinylcholin abgewartet werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien ist eine Verstärkung und/oder Verlängerung der neuromuskulären Blockade durch folgende Arzneimittel nicht ausgeschlossen:
- Antibiotika (z. B. Aminoglykoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracycline, Lincomycin, Clindamycin)
- Antiarrhythmika (z. B. Propranolol, Calcium-Antagonisten, Lidocain, Procainamid, Chinidin)
- Diuretika (z. B. Furosemid, Mannitol, Thiazid-Diuretika, Acetazolamid)
- Magnesiumsulfat, Ketamin und Lithiumsalze
- Ganglienblocker (z. B. Trimethaphan, Hexamethonium)

Ein neuromuskuläres Monitoring ist empfohlen und ggf. eine entsprechende Dosisanpassung aus dem Monitoring abzuleiten.

Die durch Mivacuriumchlorid hervorgerufene neuromuskuläre Blockade kann durch vorhergehende oder begleitende Gabe von Arzneimitteln, die die Plasmacholinesterase-Aktivität reduzieren können, verlängert werden. Hierzu zählen antimitotische Präparate, MAO-Hemmer, Ecothiophat-Jodid, Pancuronium, Organophosphate, bestimmte Hormone und Bambuterol. Die vorhergehende Gabe von Acetylcholinesterasehemmern (Ausnahme: Edrophonium) kann auch die neuromuskuläre Blockade von Mivacurium aufgrund der Hemmung der Plasmacholinesterase verlängern.

In seltenen Fällen können bestimmte Arzneimittel das Krankheitsbild einer bestehenden Myasthenia gravis verschlechtern, einer latenten Myasthenia gravis zum Ausbruch verhelfen oder selbst diese Erkrankung auslösen. In diesen Fällen ist mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Mivacron zu rechnen. Zu diesen Arzneimitteln, die die vorgenannten Ereignisse auslösen können, zählen:
- Betablocker: Propranolol, Oxprenolol
- Antiarrhythmika: Procainamid, Chinidin
- Antirheumatika: Chloroquin, D-Penicillamin
- Verschiedene Antibiotika wie Aminoglykoside, Polymyxine, Spectinomycin, Tetracycline, Lincomycin und Clindamycin
- Trimethaphan
- Chlorpromazin
- Steroide
- Phenytoin
- Lithium

Nach bisheriger Kenntnis sind Wechselwirkungen zwischen Mivacron und den Antikonvulsiva Phenytoin und Carbamazepin in Form einer Verzögerung des Wirkungseintritts bzw. Verkürzung der Wirkungsdauer im Vergleich zu anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien eher unwahrscheinlich.

Schwangerschaft und Stillzeit
Von der Anwendung bei Kaiserschnittentbindungen abgesehen, liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Mivacurium, dem Inhaltsstoff von Mivacron, in der Schwangerschaft vor. Mivacron sollte in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, der erwartete klinische Nutzen für die Mutter übersteigt ein mögliches Risiko für den sich entwickelnden Fötus.

Während der Schwangerschaft sinkt der Cholinesterase-Spiegel im Plasma. Es zeigte sich, dass dadurch eine Dosisanpassung der Infusionsrate bei Anwendung von Mivacurium zur neuromuskulären Blockade beim Kaiserschnitt erforderlich ist. Eine weitere Reduzierung der Infusionsrate während des Kaiserschnitts kann auch bei Patientinnen notwendig sein, die mit Magnesiumsulfat vorbehandelt sind, da Magnesiumsalze einen wirkungsverstärkenden Effekt haben.
Es ist nicht bekannt, ob Mivacurium in die Muttermilch übertritt. Daher sollte nach Anwendung von Mivacron mindestens 24 Stunden auf das Stillen verzichtet werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen
Nach der Gabe von Mivacron im Rahmen einer Allgemeinanästhesie dürfen die Patienten 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen. Diese Warnung bezieht sich eher auf die gleichzeitig verwendeten Narkosemittel als auf das Muskelrelaxans.

3. WIE IST MIVACRON ANZUWENDEN?

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 Muskelrelaxanzien 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:

I. Dosierungsempfehlungen für Erwachsene

a) Anwendung als Injektionslösung

Relaxation
Mivacron wird über einen Zeitraum von 5 bis 15 Sekunden verabreicht. Unter Allgemeinnarkose führt eine Dosis von 0,06 bis 0,09 mg Mivacurium/kg (mittlere Dosis 0,07 mg Mivacurium/kg) nach Reizung des Nervus ulnaris zu einer 95 %igen Suppression der Einzelreizantwort des Musc. adductor pollicis (ED_{95}).

Der empfohlene Dosisbereich für die Initial-Bolusinjektion 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.

Intubation
1. Nach i.v.-Injektion von 0,20 mg Mivacurium/kg, die über einen Zeitraum von 30 Sekunden verabreicht werden sollen, 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 0,10 mg Mivacurium/kg 30 Sekunden nach der Initialdosis, verabreicht. Innerhalb von 1 ½ bis 2 Minuten nach der Initialdosis kann eine Trachealintubation durchgeführt werden.

Repetitions-Dosen
Die vollständige neuromuskuläre Blockade kann mit Erhaltungsdosen von Mivacron verlängert werden. 0,1 mg Mivacurium/kg verlängern die neuromuskuläre Blockade unter Allgemeinnarkose um jeweils 15 Minuten. Aufeinanderfolgende Repetitionsdosen haben keine kumulativen Effekte in Bezug auf die neuromuskulär-blockierende Wirkung des Arzneimittels.

Nach Erreichen der Steady-State Anästhesie mit Isofluran bzw. Enfluran soll die empfohlene Initialdosis von Mivacron um bis zu 25 % reduziert werden. Halothan verstärkt die Wirkung von Mivacron offenbar nur geringfügig, so dass eine Senkung der Mivacron-Dosis hier nicht erforderlich zu sein scheint.

b) Anwendung als Infusionslösung
Zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Blockade bei operativen Eingriffen von längerer Dauer sollten bei den ersten Anzeichen einer Spontanerholung 8 bis 10 µg 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. 1 µg 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 Allgemeinnarkose halten Infusionsraten von 6 bis 7 µg 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. Bei Halothan können geringere Senkungen der Infusionsrate erforderlich sein.

II. Dosierungsempfehlungen für Säuglinge, Kleinkinder, Kinder von 2 Monaten bis 12 Jahren, ältere Patienten, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion, Patienten mit eingeschränkter Plasmacholinesterase-Aktivität, adipöse Patienten, Patienten mit Verbrennungen sowie maligner Hyperthermie

1.) Altersgruppen von 7 Monaten bis 12 Jahren
Die ED_{95} von Mivacron beträgt bei Halothan-Narkose bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern (7 Monate bis 12 Jahre) zwischen 0,07 bis 0,1 mg Mivacurium/kg. Kinder haben einen schnelleren Wirkungseintritt sowie eine kürzere klinisch effektive Wirkungsdauer. Darüber hinaus tritt bei Kindern die Spontanerholung schneller ein als bei erwachsenen Patienten.

a) Anwendung als Injektionslösung
Initial werden Bolusinjektionen im Bereich von 0,1 bis 0,2 mg Mivacurium/kg, die über einen Zeitraum von 5 bis 15 Sekunden verabreicht werden sollen, empfohlen. Höhere Dosen sollten nicht verabreicht werden. Bei Gabe während einer stabilen balancierten Narkose mit Narkotika oder Halothan bewirken Dosen von 0,2 mg Mivacurium/kg eine klinisch wirksame neuromuskuläre Blockade von ca. 9 Minuten.

Für eine Trachealintubation wird eine Mivacron-Dosis von 0,2 mg/kg empfohlen. Ca. 2 Minuten nach Verabreichung dieser Dosis wird eine maximale neuromuskuläre Blockade erzielt (½ 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. Eine Erhaltungsdosis von 0,1 mg/kg verlängert die klinisch wirksame neuromuskuläre Blockade während einer Narkose mit Narkotika oder Halothan um ca. 6 bis 9 Minuten.

b) Anwendung als Infusionslösung
Kinder benötigen im Allgemeinen höhere Infusionsraten von Mivacron als Erwachsene.

Während einer Allgemeinnarkose mit Narkotika oder Halothan beträgt die zur Aufrechterhaltung einer 89 bis 99 %igen neuromuskulären Blockade erforderliche Infusionsrate für Säuglinge/Kleinkinder (7 bis 23 Monate) im Durchschnitt ca. 11 µg Mivacurium/kg/min (ca. 0,7 mg Mivacurium/kg/Stunde).

Für Kinder von 2 bis 12 Jahren beträgt die entsprechende Infusionsrate ca. 13 bis 14 µg Mivacurium/kg/min (ca. 0,8 mg Mivacurium/kg/Stunde) während einer Allgemeinnarkose mit Halothan oder Narkotika.

Die neuromuskuläre Blockade von Mivacurium wird durch die Anwendung von Inhalationsanästhetika potenziert. Während einer Steady-State Anästhesie mit Isofluran oder Halothan 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.

2.) Säuglinge im Alter von 2 bis 6 Monaten
Im Vergleich zu Erwachsenen hat Mivacron bei Säuglingen (2 bis 6 Monate) eine ähnliche ED_{95} (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.

a) Anwendung als Injektionslösung
Initial werden Bolusinjektionen 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. Bei Gabe während einer stabilen balancierten Narkose mit Halothan bewirken Dosen von 0,15 mg Mivacurium/kg eine klinisch wirksame neuromuskuläre Blockade von ca. 9 Minuten.

Für eine Trachealintubation wird eine Mivacron-Dosis von 0,15 mg/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 im Allgemeinen häufiger erforderlich als bei Erwachsenen. Eine Erhaltungsdosis von 0,1 mg/kg verlängert die klinisch wirksame neuromuskuläre Blockade während einer Narkose mit Halothan um ca. 7 Minuten.

b) Anwendung als Infusionslösung
Säuglinge benötigen im Allgemeinen höhere Infusionsraten von Mivacron als Erwachsene. Während einer Allgemeinnarkose mit Halothan beträgt die zur Aufrechterhaltung einer 89 bis 99 %igen neuromuskulären Blockade erforderliche Infusionsrate im Durchschnitt ca. 11 µg Mivacurium/kg/min (ca. 0,7 mg Mivacurium/kg/Stunde).

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

3.) Ältere Patienten
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.

4.) 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.

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

6.) 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.

7.) 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 (z. B. bei eingeschränkter Leberfunktion) und bei Verabreichung bestimmter anderer 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 Mivacron-Dosis von 0,03 mg/kg (etwa die ED_{10-20} 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.

8.) 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.

9.) Patienten mit Verbrennungen
Patienten mit Verbrennungen können gegen nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien resistent werden und erhöhte Dosen benötigen. Solche Patienten können jedoch auch eine herabgesetzte Plasmacholinesterase-Aktivität aufweisen, die eine Dosissenkung 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.

10.) Maligne Hyperthermie
Untersuchungen an für das Auftreten der malignen Hyperthermie empfindlichen Schweinen ergaben, dass Mivacron dieses Syndrom nicht auslöst. Ausreichende klinische Untersuchungen bei entsprechend empfindlichen Patienten liegen nicht vor.

Art und Dauer der Anwendung

Zur i.v.-Injektion und -Infusion
Mivacron kann unverdünnt verabreicht werden.

Die Mivacron-Injektionslösungen sind mit folgenden Infusionslösungen kompatibel:

0,9 %ige NaCl-Lösung (G/V = Gewicht/Volumen),
Ringer-Lactat-Lösung,
5 %ige Glukose-Lösung (G/V = Gewicht/Volumen).

Dosierungen bis zu 0,15 mg/kg sind über einen Zeitraum von 5 bis 15 Sekunden, höhere Dosierungen über einen Zeitraum von 30 Sekunden zu verabreichen, um die Möglichkeit von auftretenden kardiovaskulären Nebenwirkungen zu minimieren.

Bei Patienten, die besonders empfindlich auf einen Abfall des arteriellen Blutdrucks reagieren können, wie z. B. Patienten mit Hypovolämie, sollte Mivacron über einen Zeitraum von 60 Sekunden verabreicht werden.

Die Dauer der Anwendung von Mivacron wird durch die Erfordernisse des operativen Eingriffs bestimmt.

Über die Langzeitanwendung von Mivacron im intensivmedizinischen Bereich liegen keine Erfahrungen vor.

Die Dauerinfusion von Mivacron ist weder mit der Entwicklung einer Tachyphylaxie noch mit kumulativen Effekten bezüglich der neuromuskulären Blockade in Zusammenhang gebracht worden.

Bei Erwachsenen ist die Spontanerholung, gemessen als der Zeitraum T1 einer 5 bis 95 %igen Erholung, nach i.v.-Injektion ca. 15 Minuten nach ihrem Einsetzen unabhängig von der verabreichten Dosis vollständig abgeschlossen. Bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern beträgt dieser Zeitraum ca. 10 Minuten.

Die Spontanerholung nach der Infusion von Mivacron ist ebenfalls von der Dauer der Infusion unabhängig und mit der Erholung nach Verabreichung einer Einzeldosis vergleichbar.

Die Wirkung von Mivacurium kann durch übliche Dosen von Cholinesterasehemmstoffen aufgehoben werden. Die Gabe von Cholinesterasehemmstoffen ist jedoch nicht routinemäßig erforderlich, da die Spontanerholung von Mivacurium rasch erfolgt und die Erholungsphase nur um 5 bis 6 Minuten verkürzt werden würde.

Aufhebung der neuromuskulären Blockade:
Wie bei anderen Muskelrelaxanzien sollten Anzeichen einer Spontanerholung vorhanden sein, bevor ein Cholinesterasehemmstoff (z. B. Neostigmin) verabreicht wird. Der Gebrauch eines peripheren Nervenstimulators zur Bestimmung der Erholung vor und während der Aufhebung der neuromuskulären Blockade wird sehr empfohlen.

Hinweise zum Öffnen der Ampulle
Die Ampullen sind mit dem OPC(One Point Cut)-System ausgestattet und müssen entsprechend der folgenden Anweisungen geöffnet werden:
- Halten Sie den unteren Teil der Ampulle in der Hand, wie in Bild 1 gezeigt.
- Legen Sie den Daumen der anderen Hand auf den farbigen Punkt auf dem Ampullenspieß und brechen Sie den Ampullenspieß nach unten ab, wie in Bild 2 gezeigt.

Bild 1:

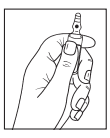

Bild 2:

Überdosierung
Überdosierung führt zu verlängerter Muskelrelaxation und verlängerter peripherer Ateminsuffizienz. Das Risiko hämodynamischer Nebenwirkungen, besonders von Blutdruckabfall, kann erhöht sein. Bis zum Wiedereintritt ausreichender Spontanatmung ist eine künstliche Beatmung unter Sedierung erforderlich. Das Herz-Kreislaufsystem kann je nach Erfordernissen durch richtige Lagerung des Patienten und die Verabreichung von Flüssigkeiten oder die Gabe von blutdrucksteigernden Arzneimitteln (Kreislaufmitteln) unterstützt werden. Zusätzlich kann ein Cholinesterasehemmstoff, z. B. Neostigmin (gemeinsam mit Atropin), eingesetzt werden, vorausgesetzt, es sind bereits erste Anzeichen einer beginnenden Spontanerholung der neuromuskulären Funktion erkennbar.
Der Gebrauch eines peripheren Nervenstimulators zur Bestimmung der Erholung vor und während der Aufhebung der neuromuskulären Blockade wird sehr empfohlen.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Mivacron Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig: weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich: weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
Selten: weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten: weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Tachykardie

Gefäßerkrankungen
Sehr häufig: Hautrötungen (Flush)
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Gelegentlich: Bronchospasmus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Erytheme, Urtikaria

Hinweis:
Die auf eine Histaminfreisetzung zurückzuführenden Nebenwirkungen (Flush, Erythem, Urtikaria, Hypotonie, Tachykardie, Bronchospasmus) sind dosisabhängig. Sie wurden häufiger bei rascher Verabreichung von ≥ 0,2 mg Mivacurium/kg beobachtet. Die Anfangsdosis Mivacron sollte deshalb über einen Zeitraum von 30 bis 60 Sekunden verabreicht werden.
Innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs weist Mivacron keine signifikanten Vagus- oder Ganglien-blockierenden Effekte auf. Infolgedessen hat Mivacron innerhalb dieses Bereichs keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Herzfrequenz. Bradykardien nach Gabe anderer bei der Anästhesie verwendeter Arzneimittel oder nach Vagusreizung im Laufe von chirurgischen Eingriffen werden durch Mivacron nicht maskiert.

5. WIE IST MIVACRON AUFZUBEWAHREN?

Nicht über 25°C lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
Dauer der Haltbarkeit:Die Dauer der Haltbarkeit von Mivacron-Injektionslösungen beträgt 18 Monate.
Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.
Die im Abschnitt Art und Dauer der Anwendung genannten Infusionslösungen sind in Konzentrationen von 0,5 mg Mivacurium/ml mindestens 12 Stunden nach Herstellung haltbar.
Restmengen bzw. angebrochene Ampullen sind zu verwerfen!

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Mivacron enthält
Der Wirkstoff ist:

Mivacron 10 mg
Eine Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 10,7 mg Mivacuriumchlorid entsprechend 10 mg Mivacurium.

Mivacron 20 mg
Eine Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 21,4 mg Mivacuriumchlorid entsprechend 20 mg Mivacurium.

Die sonstigen Bestandteile sind:
Salzsäure 36 %, Wasser für Injektionszwecke.

Inhalt der Packung
Mivacron ist in Packungen mit 5 Ampullen zu je 5 ml Injektionslösung Mivacron 10 mg (N1) und in Packungen mit 5 Ampullen zu je 10 ml Injektionslösung Mivacron 20 mg (N1) erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
e-mail: produkt.info@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

Hersteller
GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Via Alessandro Fleming, 2
37135 Verona
Italien

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im:
März 2008

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig.

Inkompatibilitäten
Die Mivacron-Lösung hat einen pH von etwa 4,5 und sollte nicht mit stark alkalischen Lösungen (z.B. Barbitursäurelösung) gemischt bzw. gleichzeitig durch denselben venösen Zugang verabreicht werden. Mit den Injektionslösungen folgender Anästhetika erwies sich Mivacron als verträglich: Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Droperidol und Midazolam.

In Fällen, in denen andere Anästhetika durch die gleiche Verweilkanüle verabreicht werden sollen, sollte vor oder nach der Verabreichung von Mivacron eine Spülung des venösen Zugangs mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgen.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, ATC-Code: M03AC10

Mivacron ist ein kurzwirksames Muskelrelaxans vom kompetitiven oder nichtdepolarisierenden Typ. In Konkurrenz mit Acetylcholin besetzt es die cholinergen Rezeptoren an der motorischen Endplatte, unterbricht die physiologische Impulsübertragung von der Nerven- auf die Muskelzelle und führt zu einer schlaffen Lähmung (neuromuskuläre Blockade).

Pharmakokinetische Eigenschaften
Der Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer von Mivacurium sind dosisabhängig.

Nach Gabe einer Bolusinjektion von 0,15 mg Mivacurium/kg an 8 sonst gesunde erwachsene Patienten wurde ein Verteilungsvolumen von 0,112±0,072 l/kg, eine Plasmaeliminationshalbwertzeit $t_{1/2\beta}$ = 1,75±1,13 min sowie eine Plasmaclearance von 70,4±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 Halbwertzeit 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.

Elimination und Metabolisierung
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 %

Präklinische Daten zur Sicherheit
Bedingt durch die pharmakologische Wirkungsweise (neuromuskuläre Blockade) führte Mivacuriumchlorid bei der Ratte bereits in humantherapeutischer Dosierung ohne gleichzeitige Beatmung zum Tod durch Atemstillstand.

In Studien mit wiederholter intravenöser Verabreichung innerhalb eines Zeitraumes von 3 Wochen an künstlich beatmeten Hunden und Affen wurden keine toxischen Effekte festgestellt.

Bei Mäusen ist eine embryotoxische Wirkung (vermehrtes Auftreten einer rudimentären 14. Rippe) bei Dosen unterhalb einer muskelrelaxierenden Dosis beobachtet worden. An Ratten wurden keine Effekte festgestellt.

Mögliche Einflüsse auf Fertilität und Peri-Postnatalentwicklung wurden nicht untersucht.

Standarduntersuchungen zur genetischen Toxikologie verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen zur Abklärung des kanzerogenen Potentials wurden nicht durchgeführt.

Zulassungsnummern
Mivacron 10 mg: 31178.00.00
Mivacron 20 mg: 31178.01.00

Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung
22.10.1996 / 20.03.2006

Ein Originalprodukt der GlaxoSmithKline Forschung

GlaxoSmithKline

10000000058356