



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3718

BUENOS AIRES, 08 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017976-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto MIVACRON / CLORURO DE MIVACURIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, CLORURO DE MIVACURIO 2 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 43.144.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 135 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

RF.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 3718**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 180 a 134, desglosando de fojas 108 a 116, para la Especialidad Medicinal denominada MIVACRON / CLORURO DE MIVACURIO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, CLORURO DE MIVACURIO 2 mg/ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.


ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.144 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-017976-14-9

DISPOSICIÓN N° **3718**

nc

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



08 MAY 2015

3718



PROYECTO DE PROSPECTO

**Mivacron®**  
**Cloruro de Mivacurio**  
Inyectable

VENTA BAJO RECETA

Industria Italiana

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada ml contiene:

Cloruro de Mivacurio 2,14 mg (Mivacurio 2 mg).

Excipientes: Ácido clorhídrico c.s., Agua para inyectables 1 ml.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Código ATC: M03AC10. Relajante muscular de acción periférica, otros compuestos de amonio cuaternario.

**INDICACIONES:**

Cloruro de Mivacurio es un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante, altamente selectivo, de corta duración y con un perfil de recuperación rápida. Cloruro de Mivacurio se utiliza como auxiliar de la anestesia general para relajar los músculos esqueléticos, facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica en adultos y niños a partir de los 2 meses de edad.

Cloruro de Mivacurio carece de preservativos antimicrobianos, y está destinada para su uso en pacientes en forma individual.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**Propiedades farmacodinámicas:**

Cloruro de Mivacurio es un relajante del músculo esquelético, no despolarizante, de acción corta que se hidroliza por la colinesterasa plasmática. Cloruro de Mivacurio se une competitivamente a los receptores colinérgicos de la placa motora para evitar la acción de la acetilcolina, resultando en un bloqueo de la transmisión neuromuscular. Esto se revierte rápidamente con la administración de inhibidores de la colinesterasa, neostigmina y edrofonio.

**Propiedades farmacocinéticas:**

El cloruro de mivacurio es una mezcla de tres estereoisómeros. Los estereoisómeros trans-trans y cis-trans comprenden el 92% al 96% del cloruro de mivacurio y cuando se estudiaron en gatos, sus potencias bloqueadoras neuromusculares no fueron significativamente diferentes entre ellos o con respecto al cloruro de mivacurio. De estudios en gatos se ha estimado que el isómero cis-cis tiene un décimo de la potencia bloqueadora neuromuscular respecto de los otros dos estereoisómeros. La hidrólisis enzimática por la colinesterasa plasmática es el mecanismo primario de inactivación del mivacurio y produce un alcohol cuaternario y un metabolito monoéster cuaternario. Los estudios farmacológicos en gatos y perros han demostrado que los metabolitos poseen actividad neuromuscular, autonómica o cardiovascular insignificante a concentraciones superiores que las observadas en el hombre.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

**Uso en inyección en Adultos:**

Cloruro de Mivacurio se administra mediante inyección intravenosa. La dosis media requerida para producir una supresión del 95% de la contracción simple del aductor pollicis en respuesta a la estimulación del nervio cubital (DE<sub>95</sub>) es de 0,07 mg/kg (rango 0,06-0,09) en adultos que recibieron anestesia narcótica.

El rango de dosis inicial en bolo recomendado para adultos sanos es de 0,07-0,25 mg/kg. La duración del bloqueo neuromuscular se relaciona con la dosis. Las dosis de 0,07; 0,15; 0,20 y 0,25 mg/kg producen un bloqueo clínicamente efectivo de aproximadamente 13, 16, 20 y 23 minutos, respectivamente.

CA  
Rf.

Dosis hasta 0,15 mg/kg pueden ser administradas durante 5 a 15 segundos. Dosis mayores deben ser administradas en más de 30 segundos para reducir la posibilidad de que ocurran efectos cardiovasculares.

Los siguientes regímenes de dosis están recomendados para intubación traqueal:

I- Una dosis de 0,2 mg/kg, administrada por más de 30 segundos, produce condiciones de buenas a excelentes para la intubación traqueal dentro de los 2 a 2,5 minutos.

II- Una dosis de 0,25 mg/kg administrada en forma dividida (0,15 mg/kg y 30 segundos después 0,1 mg/kg), produce condiciones de buenas a excelentes para la intubación dentro de los 1,5 a 2 minutos luego de completar la administración de la primera parte de la dosis.

Con Cloruro de Mivacurio, no se observa una disminución del tren de cuatro al inicio. Es posible, a menudo, intubar la tráquea antes que se haya manifestado la abolición completa de la respuesta de tren de cuatro del aductor pollicis.

El bloqueo completo puede ser prolongado por medio de dosis de mantenimiento de Cloruro de Mivacurio. Cada dosis de 0,1 mg/kg administradas durante la anestesia con narcóticos provee aproximadamente 15 minutos de bloqueo adicional clínicamente efectivo. Las dosis suplementarias sucesivas no producen efectos acumulativos del efecto bloqueante neuromuscular.

La acción de bloqueo neuromuscular de Cloruro de Mivacurio se potencia por la anestesia con isoflurano o enflurano. Si se obtuvo un estado estable de anestesia con isoflurano o enflurano, la dosis inicial recomendada de Cloruro de Mivacurio debe reducirse hasta un 25%. El halotano parece tener solamente un efecto potenciador mínimo sobre Cloruro de Mivacurio y probablemente no es necesaria una reducción de la dosis de Cloruro de Mivacurio.

Una vez que la recuperación espontánea está en progreso, ésta se completa en aproximadamente 15 minutos y es independiente de la dosis administrada.

El bloqueo neuromuscular producido por Cloruro de Mivacurio puede revertirse con dosis estándares de agentes anticolinesterasa. Sin embargo, dado que la recuperación espontánea después de Cloruro de Mivacurio es rápida, puede no requerirse una reversión en forma rutinaria dado que acorta el tiempo de recuperación en sólo 5-6 minutos.

#### **Uso como Infusión en Adultos:**

La infusión continua de Cloruro de Mivacurio puede utilizarse para mantener el bloqueo neuromuscular. Se recomienda una velocidad de infusión de 8 a 10 mcg/kg/min (0,5 a 0,6 mg/kg/hr) ante la primera evidencia de una recuperación espontánea a partir de una dosis inicial de Cloruro de Mivacurio.

La velocidad inicial de infusión deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta del paciente a la estimulación nerviosa periférica y al criterio clínico. Los ajustes de la velocidad de infusión deberán hacerse en incrementos aproximados de 1 mcg/kg/min (0,06 mg/kg/hr). En general, deberá mantenerse una velocidad determinada por lo menos durante tres minutos antes de cambiarla. En promedio, una velocidad de infusión de 6 a 7 mcg/kg/minuto mantendrá el bloqueo neuromuscular dentro del rango de 89% a 99% durante períodos extendidos en adultos que reciben anestesia narcótica. Se debe considerar una reducción en la velocidad de infusión de hasta un 40%, durante la fase estable de la anestesia con isoflurano o enflurano. Un estudio demostró que la velocidad de infusión con mivacurio se debería reducir hasta en un 50% con sevoflurano. Pueden requerirse pequeñas reducciones en la velocidad de infusión con halotano.

La recuperación espontánea luego de la infusión de Cloruro de Mivacurio es independiente de la duración de la infusión y es comparable con la recuperación reportada para dosis únicas.

La infusión continua de Cloruro de Mivacurio no ha sido asociada con el desarrollo de taquiflaxia o bloqueo neuromuscular acumulativo.

Cloruro de Mivacurio (2 mg/ml) puede ser usado sin diluir para infusión.

Cloruro de Mivacurio es compatible con las siguientes soluciones inyectables:



3718



Infusión intravenosa de cloruro de sodio (0,9% P/V).  
 Infusión intravenosa de glucosa (5% P/V).  
 Infusión intravenosa de cloruro de sodio (0,18% P/V) y glucosa (4% P/V).  
 Inyección de Ringer-Lactato (USP).

Cuando se diluye con las soluciones de infusión mencionadas en la proporción de 1 más 3 (es decir, para dar 0,5 mg/ml) se ha demostrado que Cloruro de Mivacurio inyectable es química y físicamente estable por lo menos 48 horas a 30°C. Sin embargo, dado que el producto no contiene conservantes antimicrobianos, la dilución deberá llevarse a cabo inmediatamente antes de usar; la administración deberá comenzar tan pronto como sea posible a partir de entonces y cualquier solución sobrante deberá ser descartada.

#### **Dosis en niños entre 2 meses y 12 años de edad:**

Cloruro de Mivacurio tiene un efecto inicial más rápido, una duración clínicamente efectiva más corta y un perfil de recuperación espontánea más rápida en niños que en adultos.

La DE<sub>95</sub> en niños entre 2 y 6 meses de edad es de aproximadamente 0,07 mg/kg; y en niños entre 7 meses y 12 años de edad es de aproximadamente 0,1 mg/kg.

La tabla a continuación resume los datos farmacodinámicos para la dosis inicial recomendada en niños:

Edad	Dosis para Intubación Traqueal	Tiempo para Bloqueo Neuromuscular Máximo (min)	Duración del Bloqueo Clínicamente Efectivo (min)
2-6 meses <sup>A</sup>	0,15 mg/kg	1,4	9
7 meses-12 años <sup>B</sup>	0,2 mg/kg	1,7	9

<sup>A</sup> Datos obtenidos durante la anestesia con halotano.

<sup>B</sup> Datos obtenidos durante la anestesia con halotano o narcótico.

Debido a que el bloqueo máximo generalmente se alcanza dentro de los 2 minutos después de la administración de estas dosis, la intubación traqueal debería ser posible dentro de este período de tiempo.

Los niños generalmente necesitan dosis de mantenimiento en forma más frecuente y una velocidad de infusión más alta que los adultos. Los datos de farmacodinámica para dosis de mantenimiento se resumen en la tabla a continuación junto con las velocidades de infusión recomendadas:

Edad	Dosis de Mantenimiento	Duración del Bloqueo Clínicamente Efectivo (min)	Velocidad Promedio de Infusión para Mantener un 89-99% de Bloqueo Neuromuscular
2 meses – 12 años <sup>A</sup>	0,1 mg/kg	6 – 9	11-14 mcg/kg/min (0,7 – 0,9 mg/kg/hr)

<sup>A</sup> Datos obtenidos durante la anestesia con halotano.

La acción del bloqueo neuromuscular de mivacurio se potencia con agentes inhalatorios. Un estudio demostró que la velocidad de infusión del mivacurio debe reducirse hasta un 70% con sevoflurano en niños entre 2 y 12 años de edad.

Una vez que la recuperación está en progreso, se completa en aproximadamente 10 minutos.

#### **Dosis en niños menores a 2 meses de edad:**

No se estableció la seguridad y eficacia de Cloruro de Mivacurio en niños menores de 2 meses de edad. Los datos actualmente disponibles se describen en **Propiedades Farmacodinámicas**, pero no se puede realizar una recomendación sobre la posología.

#### **Ancianos:**

3718



En estos pacientes que reciben una dosis en bolo de Cloruro de Mivacurio, el tiempo de inicio, la duración de acción y la velocidad de recuperación puede prolongarse en un 20-30%, en relación a los pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos pueden también requerir una menor velocidad de infusión, menor cantidad o frecuencia de dosis de mantenimiento en bolo.

**Pacientes con enfermedad cardiovascular:**

En pacientes con enfermedad cardiovascular significativa, la dosis inicial de Cloruro de Mivacurio debería ser administrada en 60 segundos o más. Cloruro de Mivacurio ha sido administrado de esta manera con mínimos efectos hemodinámicos a pacientes sometidos a procedimientos de cirugía cardíaca.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

En pacientes con insuficiencia renal terminal, la duración del bloqueo clínicamente efectivo con una dosis de 0,15 mg/kg es aproximadamente 1,5 veces más prolongada que en pacientes con función renal normal. En consecuencia, las dosis deberían ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica individual.

El bloqueo neuromuscular intenso y prolongado puede también ocurrir en pacientes con insuficiencia renal crónica o aguda, como resultado de los niveles plasmáticos reducidos de colinesterasas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

La duración del bloqueo clínicamente efectivo producido por 0,15 mg/kg es aproximadamente tres veces mayor que en pacientes con función hepática normal. Esta prolongación está relacionada con la marcada reducción de la actividad de la colinesterasa plasmática observada en estos pacientes. Por lo tanto, la dosis deberá ser ajustada de acuerdo a la respuesta clínica individual.

**Pacientes con actividad de la colinesterasa plasmática reducida:**

El mivacurio es metabolizado por la colinesterasa plasmática. La actividad de la colinesterasa plasmática puede ser disminuida en presencia de anomalías genéticas de la colinesterasa plasmática (por ejemplo: pacientes heterocigotos u homocigotos para el gen atípico de la colinesterasa plasmática), en varias condiciones patológicas (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**) y por la administración de ciertos medicamentos (ver **Interacciones**). La posibilidad de bloqueo neuromuscular prolongado luego de la administración de Cloruro de Mivacurio debe ser considerada en pacientes con actividad reducida de la colinesterasa plasmática. Reducciones leves (por ejemplo: dentro del 20% del límite inferior del rango normal) no están asociadas con efectos clínicamente significativos en la duración (Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para información acerca de pacientes homocigotos y heterocigotos).

**Pacientes obesos:**

En pacientes obesos (aquellos que pesan un 30% o más por sobre su peso corporal ideal respecto de la altura), la dosis inicial de Cloruro de Mivacurio se debe basar en el peso corporal ideal y no en el peso corporal actual.

**Monitorización:**

**Al igual que con el resto de los agentes bloqueantes neuromusculares, se recomienda el monitoreo de la función neuromuscular durante el uso de Cloruro de Mivacurio para poder realizar los ajustes posológicos individuales que correspondan.**

Instrucciones de apertura de la ampolla:

Las ampollas están provistas con un punto de corte y deben abrirse de acuerdo a las siguientes indicaciones:

- 1- Sostenga con la mano la base de la ampolla como lo indica la figura N°1.

**Figura N°1**

GH



Figura N°1

2- Coloque la otra mano en el extremo superior de la ampolla, ubique el dedo pulgar sobre el punto coloreado y presione como lo indica la figura N°2.

Figura N°2



Figura N°2

Precauciones especiales para eliminación y otros manipuleos:

Debido a que no incluye ningún conservante antimicrobiano, Cloruro de Mivacurio debe utilizarse bajo condiciones completamente asépticas y cualquier dilución se debe realizar inmediatamente antes de usar.

Toda solución no utilizada en ampollas abiertas deben desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

Cloruro de Mivacurio inyectable es ácido (aproximadamente pH 4,5) y no debe mezclarse con soluciones altamente alcalinas (ej. barbituratos). Cloruro de Mivacurio demostró ser compatible con algunos medicamentos usados en forma perioperatoria, comúnmente suministrados como soluciones ácidas. Cuando dichos agentes son administrados a través de la misma aguja o cánula que Cloruro de Mivacurio inyectable, y su compatibilidad no ha sido demostrada, se recomienda que cada medicamento se lave con solución fisiológica.

**CONTRAINDICACIONES:**

Cloruro de Mivacurio no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

Cloruro de Mivacurio está contraindicado en embarazo ya que no se dispone de información sobre el uso de Cloruro de Mivacurio en mujeres embarazadas.

Cloruro de Mivacurio está contraindicado en pacientes con certeza o sospecha de ser homocigotos del gen de la colinesterasa plasmática atípica (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

Al igual que todos los demás agentes bloqueantes neuromusculares, Cloruro de Mivacurio paraliza los músculos respiratorios así como otros músculos esqueléticos pero no posee efectos sobre la conciencia. Cloruro de Mivacurio debería ser administrado exclusivamente por o bajo la estricta supervisión de un anestesiólogo experimentado, con condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal y ventilación artificial.

El bloqueo neuromuscular intenso y prolongado luego del Cloruro de Mivacurio puede ocurrir secundario a los niveles plasmáticos reducidos de colinesterasas en los siguientes estados o condiciones patológicas:

- Variaciones fisiológicas como en el embarazo y el puerperio (Ver **Embarazo y lactancia**).
- Anormalidades genéticamente determinadas de colinesterasas plasmáticas (Ver más abajo y **CONTRAINDICACIONES**).
- Tétanos severo generalizado, tuberculosis y otras infecciones severas o crónicas.
- Enfermedad crónica debilitante, malignidad, anemia crónica y malnutrición.
- Mixedema y enfermedades del colágeno.
- Enfermedad cardíaca descompensada.
- Úlcera péptica.
- Quemaduras (Ver más abajo).
- Insuficiencia hepática terminal (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

CG

- Insuficiencia renal aguda, crónica o terminal (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).
- Iatrogénica: Luego del intercambio de plasma, plasmaféresis, bypass cardiopulmonar y como resultado de la administración de un tratamiento farmacológico concomitante (Ver **Interacciones**).

Al igual que suxametonio/succinilcolina, los pacientes adultos y pediátricos homocigotas con gen de colinesterasa plasmática atípica (1 en 2.500 pacientes), son extremadamente sensibles al bloqueo neuromuscular de Cloruro de Mivacurio. En tres de estos pacientes, una pequeña dosis de 0,03 mg/kg, (aproximadamente  $DE_{10-20}$  en pacientes genotípicamente normales) produce un bloqueo neuromuscular completo durante 26 a 128 minutos.

En pacientes heterocigotas para el gen de colinesterasa plasmática atípica, la duración clínicamente efectiva del bloqueo de Cloruro de Mivacurio 0,15 mg/kg es aproximadamente 10 minutos más largo que en pacientes control.

Una vez iniciada la recuperación espontánea, el bloqueo neuromuscular en estos pacientes fue antagonizado con dosis convencionales de neostigmina.

Los pacientes con quemaduras pueden desarrollar resistencia a agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes y requieren aumentos de dosis. Sin embargo, tales pacientes pueden también presentar actividad reducida de la colinesterasa plasmática, requiriendo reducción de la dosis.

Consecuentemente, a los pacientes quemados se les debería administrar una dosis de prueba de 0,015 a 0,020 mg/kg de Cloruro de Mivacurio seguidos de la dosis apropiada guiada por el monitoreo del bloqueo con un estimulador nervioso.

Deberá administrarse con cautela en pacientes con historia que sugiera un incremento de la sensibilidad a los efectos de la histamina (por ejemplo: Asma). Si Cloruro de Mivacurio es usado en este grupo de pacientes, deberá ser administrado en 60 segundos o más.

Se reportó una tasa elevada de sensibilidad cruzada (mayor a 50%) entre agentes bloqueadores neuromusculares. Por lo tanto, si fuera posible, antes de administrar Cloruro de Mivacurio, se debe excluir la hipersensibilidad a otros agentes bloqueadores neuromusculares. Se debe utilizar Cloruro de Mivacurio solamente cuando es absolutamente esencial en pacientes susceptibles. Los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad bajo anestesia general deben ser analizados subsecuentemente para detectar hipersensibilidad a otros bloqueadores neuromusculares.

Cloruro de Mivacurio<sup>®</sup> debe ser administrado durante un período de 60 segundos a pacientes que pueden ser inusualmente sensibles a caídas en la presión arterial; por ejemplo, aquellos que son hipovolémicos.

En adultos, dosis > de 0,2 mg/kg (> 3 x  $DE_{95}$ ) han sido asociadas con liberación de histamina cuando se administra por inyección en bolo rápido. Sin embargo, la administración lenta de la dosis de 0,2 mg/kg de Cloruro de Mivacurio y la administración de dosis dividida de 0,25 mg/kg de Cloruro de Mivacurio, minimizó los efectos cardiovasculares de estas dosis. En estudios clínicos la seguridad cardiovascular no pareció estar comprometida en niños que recibieron una dosis en bolo rápido de 0,2 mg/kg.

No se recomienda el uso en niños < 2 meses de edad debido a los datos limitados disponibles (ver también sección **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **Propiedades farmacodinámicas**).

Cloruro de Mivacurio no tiene propiedades bloqueantes significativas vagales o ganglionares en el rango de dosis recomendada. A las dosis recomendadas, Cloruro de Mivacurio no posee efectos clínicamente significativos sobre la frecuencia cardíaca y no revertirá la bradicardia producida por distintos anestésicos o por la estimulación vagal durante la cirugía.

G



De la misma forma que con otros agentes no despolarizantes bloqueantes neuromusculares, se puede esperar un aumento en la sensibilidad a Cloruro de Mivacurio en pacientes con miastenia gravis, otras enfermedades neuromusculares y pacientes caquéticos. Anormalidades electrolíticas severas ácido-básicas pueden aumentar o reducir la sensibilidad a Cloruro de Mivacurio.

La solución Cloruro de Mivacurio es ácida (aproximadamente pH 4,5) y no debe mezclarse en la misma jeringa o administrarse simultáneamente a través de la misma aguja con soluciones altamente alcalinas (por ejemplo: Soluciones de barbitúricos). Ha demostrado ser compatible con algunos medicamentos usados en forma perioperatoria, comúnmente suministrados como soluciones ácidas, por ejemplo: Fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, droperidol y midazolam. Cuando otros anestésicos son administrados a través de la misma aguja o cánula que Cloruro de Mivacurio, y su compatibilidad no ha sido demostrada, se recomienda que cada medicamento se lave con solución fisiológica.

Estudios en cerdos susceptibles a la hipertermia maligna indicaron que Cloruro de Mivacurio no desencadena este síndrome. Cloruro de Mivacurio no ha sido estudiado en pacientes susceptibles a la hipertermia maligna.

No existen datos disponibles del uso de Cloruro de Mivacurio a largo plazo en pacientes en UTI bajo ventilación mecánica.

Reversión del Bloqueo Neuromuscular: Como con otros agentes bloqueantes neuromusculares, antes de administrar agentes reversores (neostigmina) debería ser observada la evidencia de recuperación espontánea. Es muy recomendable el uso de un estimulador nervioso periférico para evaluar la recuperación antes de y después de la reversión del bloqueo neuromuscular

Precauciones Farmacéuticas – ver sección Precauciones especiales para eliminación y otros manipuleos.

#### **Interacciones:**

El bloqueo neuromuscular producido por Cloruro de Mivacurio puede incrementarse por el uso concomitante de anestésicos inhalatorios tales como enflurano, isoflurano, sevoflurano y halotano.

Cloruro de Mivacurio ha sido administrado en forma segura después de una intubación traqueal facilitada con succinilcolina. Se debe observar la evidencia de recuperación espontánea de succinilcolina antes de la administración de Cloruro de Mivacurio.

Al igual que con todos los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes la magnitud y/o duración del bloqueo puede incrementarse y los requerimientos de infusión pueden ser reducidos como resultado de la interacción con:

Antibióticos: Incluyendo aminoglucósidos, polimixinas, espectinomina, tetraciclina, lincomicina y clindamicina.

Antiarrítmicos: Propranolol, bloqueadores de los canales de calcio, lidocaína, procainamida y quinidina.

Diuréticos: Furosemida y posiblemente tiazidas, manitol y acetazolamida.

Sales de magnesio.

Ketamina.

Sales de litio.

Drogas bloqueantes ganglionares: Trimetafán, hexametonio.

Los fármacos que pueden reducir la actividad de colinesterasa plasmática pueden también prolongar la acción bloqueante neuromuscular de Cloruro de Mivacurio. Esto incluye drogas antimitóticas, IMAO, yoduro de ecotiopato, pancuronio, organofosforados, anticolinesterasas, ciertas hormonas, bambuterol e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Raramente, ciertos fármacos pueden agravar o desenmascarar una miastenia gravis latente o inducir al síndrome miasténico; la sensibilidad aumentada a Cloruro de Mivacurio sería

consecuente sobre dicho desarrollo. En ese grupo de drogas se incluyen varios antibióticos, betabloqueantes (propranolol, oxprenolol), drogas antiarrítmicas (procainamida, quinidina), drogas antirreumáticas (cloroquina, D-penicilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoína y litio.

La administración de combinaciones de agentes bloqueantes neuromusculares no-despolarizantes en forma conjunta con Cloruro de Mivacurio puede producir un grado de bloqueo excesivo en comparación al que podría esperarse con la administración de una dosis total equipotente de Cloruro de Mivacurio. Cualquier efecto sinérgico puede variar entre diferentes combinaciones de drogas.

No debe administrarse un relajante muscular despolarizante como cloruro de suxametonio para prolongar los efectos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, ya que puede resultar en un bloqueo prolongado y complejo que puede ser difícil de revertir con drogas anticolinesterasas.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:**

Cloruro de Mivacurio ha sido evaluado en cuatro pruebas cortas de mutagenicidad. Cloruro de Mivacurio no resultó mutagénico en el ensayo Ames de Salmonella, el ensayo de linfoma de ratón, el ensayo linfocitorio humano y el ensayo citogenético de médula ósea de rata *in vivo*.

No se dispone de información si mivacurio presenta un potencial carcinogénico.

No se realizaron estudios sobre la fertilidad.

Estudios en animales han indicado que mivacurio no presenta efectos adversos en el desarrollo fetal.

**Embarazo y lactancia:**

No se realizaron estudios sobre la fertilidad.

Estudios en animales han indicado que mivacurio no presenta efectos adversos en el desarrollo fetal.

No debería usarse mivacurio durante el embarazo salvo que el beneficio clínico esperado para la madre supere el potencial riesgo para el feto.

Los niveles de colinesterasa plasmática disminuyen durante el embarazo. El Cloruro de Mivacurio ha sido utilizado para mantener el bloqueo neuromuscular durante intervenciones cesáreas, pero debido a los niveles reducidos de colinesterasa, fueron necesarios ajustes en la velocidad de infusión de la dosis. También podría requerirse una reducción en la velocidad de infusión durante la cesárea, en pacientes previamente tratadas con sales de magnesio, debido a los efectos potenciadores del magnesio.

Se desconoce si el mivacurio se excreta en la leche humana.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

Esta precaución no es relevante para el uso de Cloruro de Mivacurio. Cloruro de Mivacurio deberá ser utilizado siempre en combinación con un anestésico general y por lo tanto, se aplicarán las precauciones habituales asociadas al procedimiento a continuación de la anestesia general.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias son definidas como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raro ( $< 1/10.000$ ), incluyendo informes aislados.

*Trastornos inmunológicos:*

Muy raro: Reacción anafiláctica o anafilactoidea severa. Se reportaron reacciones anafilácticas o anafilactoideas en pacientes administrados con cloruro de mivacurio junto con uno o más agentes anestésicos.



*Trastornos cardíacos:*  
Poco frecuente: Taquicardia transitoria\*.

*Trastornos vasculares:*  
Muy frecuente: Rubor\*.  
Poco frecuente: Hipotensión\*.

*Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:*  
Poco frecuente: Broncoespasmo\*.

*Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel:*  
Poco frecuente: Eritema\*, urticaria\*.

\* Han habido reportes asociados con el uso de Cloruro de Mivacurio de rubor, eritema, urticaria, hipotensión, taquicardia transitoria o broncoespasmo que han sido atribuidos a la liberación de histamina. Estos eventos se relacionan con la dosis y más frecuentemente después de la dosis inicial de  $\geq 0,2$  mg/kg o más cuando se administra en forma rápida y se reducen si se inyecta Cloruro de Mivacurio entre 30 y 60 segundos o en dosis divididas durante 30 segundos.

El perfil de seguridad en niños es similar al de los adultos.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

La parálisis muscular prolongada y sus consecuencias son los principales signos de sobredosis con agentes bloqueadores neuromusculares. Sin embargo, puede aumentar el riesgo de efectos hemodinámicos colaterales, especialmente la disminución de la presión arterial.

Es esencial, en el tratamiento, mantener una vía aérea conjuntamente con ventilación asistida a presión positiva, hasta obtener una adecuada respiración espontánea. Se requerirá una sedación total, ya que la conciencia no se daña. La recuperación puede ser acelerada por la administración de agentes anticolinesterasa junto con atropina o glucopirrolato, una vez que surja evidencia de recuperación espontánea. Puede proporcionarse soporte cardiovascular poniendo en posición apropiada al paciente y con la administración de fluidos o agentes vasopresores según sean necesarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

#### **PRESENTACIÓN:**

1 ampolla por 10 ml.

5 ampollas por 10 ml.

#### **CONSERVACIÓN:**

A una temperatura inferior a 25° C. Proteger de la luz. No congelar.

Las ampollas abiertas no utilizadas de Cloruro de Mivacurio deberán ser descartadas.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.144.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Italia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - (011) 4725-8900.

SmPC UK (24July2014)

Fecha de última revisión: ..... Disp. N°: .....

CH