

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Novistig 0,5 mg/2,5 mg v 1 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,5 mg glikopironijevega bromida in 2,5 mg neostigminijevega metilsulfata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 3 mg (0,13 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra brezbarvna raztopina, v kateri skoraj ni vidnih delcev.

Osmolalnost: 240-340 mOsm/kg

pH: 3,4-3,8

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odprava rezidualne nedepolarizirajoče (kompetitivne) živčno-mišične blokade.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerki:

Odrasli in starejši bolniki: 1-2 ml intravensko v času 10 do 30 sekund (kar ustreza 2,5 mg neostigminijevega metilsulfata z 0,5 mg glikopironijevega bromida do 5 mg neostigminijevega metilsulfata z 1 mg glikopironijevega bromida). Alternativno se lahko uporabi tudi 0,02 ml/kg intravensko v času 10 do 30 sekund (kar ustreza 0,05 mg/kg neostigminijevega metilsulfata z 0,01 mg/kg glikopironijevega bromida).

Če zadostna odprava živčno-mišične blokade ni dosežena, je te odmerke mogoče ponoviti. Celokupni odmerki, večji od 2 ml, niso priporočljivi, saj tak odmerek neostigmina lahko povzroči depolarizirajočo živčno-mišično blokado.

Pediatrična populacija

0,02 ml/kg intravensko v času 10 do 30 sekund (kar ustreza 0,05 mg/kg neostigminijevega metilsulfata z 0,01 mg/kg glikopironijevega bromida).

Zdravilo se lahko alternativno tudi razredči z 10 ml vode za injekcije in uporabi 1 ml na 5 kg telesne mase.

Način uporabe

Za intravensko injiciranje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Zdravilo Novistig 0,5 mg/2,5 mg v 1 ml raztopina za injiciranje se ne sme dajati bolnikom z mehansko obstrukcijo prebavil ali sečil.
- Zdravilo Novistig 0,5 mg/2,5 mg v 1 ml raztopina za injiciranje se ne sme dajati v kombinaciji s suksametonijem, saj neostigmin stopnjuje učinke depolarizirajoče živčno-mišične blokade tega zdravila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporabljajte previdno pri bolnikih z bronhospazmom ali hudo bradikardijo.

Uporaba antiholinesteraz pri bolnikih z intestinalnimi anastomozami lahko povzroči rupturo anastomoze ali iztekanje črevesne vsebine.

Čeprav je bilo za kombinacijo glikopironijev bromid/neostigminijev metilsulfat, dano v odmerku 0,5 mg/2,5 mg v 1 ml, v obliki raztopine za injiciranje, dokazano, da manj vpliva na srčno-žilni sistem kot atropin uporabljen skupaj z neostigminijevim metilsulfatom, je potrebna previdnost, kadar se uporablja pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij, kongestivnim srčnim popuščanjem, motnjami srčnega ritma, hipertenzijo, hipertirozo in srčnim popuščanjem.

Uporabljajte previdno pri bolnikih z epilepsijo ali Parkinsonovo boleznijo.

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pireksijo (še zlasti otrocih), saj zavira potenje.

Tako kot pri drugih antimuskarinskih učinkovinah je priporočljiva previdnost pri bolnikih s hipertrofijo prostate, paralitičnim ileusom, stenozo pilorusa in glavkomom zaprtega zakotja.

Antiholinergiki lahko povzročijo ventrikularne aritmije, če se dajejo med inhalacijsko anestezijo, še zlasti v povezavi s halogeniranimi ogljikovodiki.

Za velike odmerke učinkovin s kvarterno amonijevo skupino (kot je glikopironium) je bilo dokazano, da blokirajo nikotinske receptorje v motorični ploščici. To je treba oceniti pred uporabo pri bolnikih z miastenijo gravis.

Za razliko od atropina je glikopironij učinkovina s kvarterno amonijevo skupino in ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Zato je manj verjetno, da bi povzročil pooperativno zmedenost, kar je še posebej pomembno pri starejših bolnikih. V primerjavi z atropinom ima glikopirolat manjši vpliv na obtočila in oči. Neostigminijev metilsulfat: glikopironij ali alternativno atropin, dana pred neostigminom ali hkrati z njim, preprečujeta bradikardijo, preveliko izločanje sline in druge muskarinske učinke neostigmina.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ampulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Neostigminijev metilsulfat se ne sme dajati s suksametonijem (glejte poglavje »Kontraindikacije« zgoraj). Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila z antimuskarinskimi učinki, kot so MAOI (zaviralci monoaminooksidaze), amantadin, klozapin, triciklični antidepresivi in nefopam, je tveganje za pojav antimuskarinskih neželenih učinkov zvečano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi glikopironijevega bromida ali neostigminijevega metilsulfata pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3).

Glikopironij se sme med nosečnostjo uporabljati le, če pričakovana korist za mater upraviči potencialno tveganje za plod.

Antiholinesteraze vključno z neostigminom lahko povzročijo vzdražljivost maternice in sprožijo prezgodnji porod, če se dajejo nosečnicam blizu predvidenega datuma poroda. Neostigminijev metilsulfat se sme dajati nosečnicam le, če je to nedvomno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se glikopironijev bromid ali neostigminijev metilsulfat izločata v materino mleko. Vendar pa se je glikopironijev bromid (vključno s presnovki) izločal v mleko podgan med laktacijo (glejte poglavje 5.3). O uporabi glikopironijevega bromida ali neostigminijevega metilsulfata pri doječih materah se sme razmisliti le, če je pričakovana korist za mater večja od vseh potencialnih tveganj za dojenčka.

Plodnost

Študije razmnoževanja in drugi podatki pri živalih ne kažejo na razloge za skrb v zvezi s plodnostjo pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3). V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so podganje samce 28 dni pred parjenjem in podganje samice 14 dni pred parjenjem zdravili z intravenskim neostigminijevim metilsulfatom (enakovredni odmerki pri človeku na podlagi telesne površine 1,6 mikrograma/kg/dan, 4 mikrogrami/kg/dan in 8,1 mikrograma/kg/dan). Pri nobenem odmerku niso poročali o neželenih učinkih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Novistig 0,5 mg/2,5 mg v 1 ml raztopina za injiciranje lahko povzroči poslabšanje vida, kar lahko vpliva na sposobnost varne vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, povezani z injiciranjem glikopironijevega bromida/neostigminijevega metilsulfata, razvrščeni po organskem sistemu in pogostnosti.

Pojav neželenih učinkov je še zlasti verjeten ob začetku zdravljenja ali povečanju odmerka. Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica s seznamom neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo ob uporabi glikopironijevega bromida (sestavina zdravila Novistig):

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost, angioedem	neznana
Bolezni živčevja	zmedenost** omotica	neznana
Očesne bolezni	razširjene zenice, fotofobija, glavkom zaprttega zakotja	neznana
Srčne bolezni	prehodna bradikardija*	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zmanjšana bronhialna sekrecija	neznana
Bolezni prebavil	suha usta, zaprtje, navzea, bruhanje	neznana
Bolezni kože in podkožja	zardevanje, suha koža, zmanjšano potenje	neznana
Bolezni sečil	povečana potreba po uriniranju, zastajanje urina	neznana

* Ki ji sledijo tahikardija, palpitacija in aritmije.

** Še zlasti pri starejših.

Preglednica s seznamom neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo ob uporabi neostigminijevega metilsulfata (sestavina zdravila Novistig):

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Srčne bolezni	bradikardija, motnje srčnega ritma	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zvečana orofaringealna sekrecija	neznana
Bolezni prebavil	zvečana aktivnost prebavil	neznana

Sestavini raztopine za injiciranje, glikopironij in neostigmin, lahko povzročita preobčutljivost, angioedem in anafilaktično reakcijo.

Če se pojavijo hudi muskarinski neželeni učinki zaradi neostigmina (bradikardija, zvečana orofaringealna sekrecija, zmanjšano srčno prevajanje, bronhospazem ali zvečana aktivnost prebavil itd.), jih je mogoče zdraviti z intravenskim dajanjem 200-600 mikrogramov (0,2-0,6 mg) glikopironijevega bromida ali 400-1.200 mikrogramov (0,4-1,2 mg) atropina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Znake prevelikega odmerjanja neostigmina (vključno z navzeo, bruhanjem, drisko, prevelikim izločanjem sline in potenjem, miozo, bradikardijo ali tahikardijo, kardiospazmom, težavami s koordinacijo, mišičnimi krči, fascikulacijo in paralizo, zvečano orofaringealno sekrecijo in bronhospazmom itd.) je mogoče zdraviti z injiciranjem 0,2-0,6 mg glikopironijevega bromida ali 0,4-1,2 mg atropina. V hudih primerih lahko pride do depresije dihalnega sistema, zaradi česar je lahko potrebna umetna ventilacija.

Znake prevelikega odmerjanja glikopironijevega bromida (tahikardijo, ventrikularno vzdražljivost itd.) je mogoče zdraviti z dajanjem 1,0 mg neostigminijevega metilsulfata za vsak 1,0 mg uporabljenega glikopironijevega bromida.

Oskrba:

Zdravljenje prevelikega odmerjanja je odvisno od tega, ali prevladujejo znaki prevelikega odmerjanja antiholinesteraze ali antiholinergika. Ker je glikopironijev bromid učinkovina s kvarterno amonijevo skupino, so znaki prevelikega odmerjanja periferni in ne centralni. Zato za zdravljenje prevelikega odmerjanja glikopironijevega bromida niso potrebne antiholinesteraze s centralnim delovanjem, kot je fizostigmin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: parasimpatikomimetiki, antiholinesteraze; oznaka ATC: N07AA51

Mehanizem delovanja

Glikopironijev bromid je antiholinergik s kvarterno amonijevo skupino. Zaradi kvarterne amonijeve skupine v molekuli je glikopironijev bromid pri fiziološkem pH močno ioniziran, zaradi česar slabo prehaja skozi krvno-možgansko in posteljično pregrado. Glikopironijev bromid ima postopnejši nastop in daljše trajanje delovanja kot atropin. Neostigminijev metilsulfat je antiholinesteraza s kvarterno amonijevo skupino.

Kombinacija glikopironijev bromid/neostigminijev metilsulfat, dana v odmerku 0,5 mg/2,5 mg v 1 ml, v obliki raztopine za injiciranje, je povezana z manj začetne tahikardije in boljšo zaščito pred poznejšimi holinergičnimi učinki neostigminijevega metilsulfata kot mešanica atropina in neostigminijevega metilsulfata.

Poleg tega so rezidualni antiholinergični učinki na centralni živčni sistem minimalni, zaradi omejenega prodiranja glikopironijevega bromida v centralni živčni sistem. Dajanje glikopironijevega bromida skupaj z neostigminijevim metilsulfatom je povezano z večjo kardio stabilnostjo kot ločeno dajanje glikopironijevega bromida in neostigminijevega metilsulfata.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija/biotransformacija

Sočasno dajanje glikopironijevega bromida in neostigminijevega metilsulfata se rutinsko uporablja za odpravo rezidualne nedepolarizirajoče (kompetitivne) živčno-mišične blokade. Objavljene so bile številne klinične študije, ki dokazujejo, da je to varna in učinkovita kombinacija.

Več kot 90 % glikopironijevega bromida se izloči iz seruma v 5 minutah po intravenskem dajanju. Farmakokinetika neostigminijevega metilsulfata je opisana v publikaciji Martindale. V eni študiji je plazemska koncentracija 5 minut po intravenskem dajanju upadla na približno 8 % začetne vrednosti, z razpolovnim časom porazdelitve manj kot 1 minuto.

Izločanje

Zdravilo se hitro izloča v žolč, pri čemer največje koncentracije nastopijo približno 30 do 60 minut po odmerjanju, del zdravila pa je mogoče zaznati do 48 ur po dajanju. Poleg tega se glikopironijev bromid hitro izloča v urin, pri čemer največje koncentracije nastopijo v 3 urah po dajanju. V 48 urah se izloči več kot 85 % zdravila. V kasnejši študiji farmakokinetike enkratnega odmerka so z radioimunološkimi analizami potrdili, da se glikopironijev bromid po intravenskem dajanju hitro porazdeli in/ali izloči. Končna faza izločanja je bila relativno počasna, pri čemer so se merljive plazemske koncentracije ohranile do 8 ur po dajanju. Razpolovni čas izločanja je bil 1,7 ure.

Razpolovni čas izločanja neostigmina je bil v razponu približno 15-30 minut. Po eni uri je bilo mogoče zaznati sledi neostigminijevega metilsulfata v plazmi. V študiji z bolniki, ki niso imeli miastenije, je bil razpolovni čas v plazmi 0,89 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za glikopironijev bromid ali neostigminijev metilsulfat, na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Glikopironijev bromid

Učinki, ki jih je mogoče pripisati antagonističnemu delovanju glikopironijevega bromida na muskarinske receptorje, so zajemali blaga do zmerna zvečanja hitrosti srčnega utripa pri psih, motnost leče pri podganah ter reverzibilne spremembe, povezane z zmanjšanim izločanjem žlez pri podganah in psih. Pri podganah so opazili

blago draženje ali adaptivne spremembe v dihalih. Vse te ugotovitve so opazili pri izpostavljenostih, znatno večjih od tistih, ki so pričakovane pri ljudeh.

Glikopironij ni bil teratogen pri podganah ali kuncih po inhalacijski aplikaciji.

Pri podganah ni bilo vpliva na plodnost ter prenatalni in postnatalni razvoj. Glikopironijev bromid in njegovi presnovki niso v pomembni meri prehajali skozi posteljico pregrado brejih samic miši, kuncev in psov. Glikopironijev bromid (vključno s presnovki) se je izločal v mleko podgan med laktacijo in je v mleku dosegel do 10-krat večje koncentracije kot v krvi samice.

Študije genotoksičnosti niso pokazale mutagenega ali klastogenega potenciala glikopironijevega bromida. Študije kancerogenosti na transgenih miših s peroralno aplikacijo in na podganah z inhalacijsko aplikacijo niso razkrile dokazov za kancerogenost pri sistemskih izpostavljenostih (AUC), ki so bile pri miših približno 53-krat večje in pri podganah približno 75-krat večje kot pri največjem priporočenem odmerku 44 mikrogramov enkrat na dan pri ljudeh.

Neostigminijev metilsulfat

V študijah embriofetalnega razvoja so podganam in kuncem aplicirali neostigminijev metilsulfat v odmerkih, enakovrednih odmerku pri človeku (HED - *human equivalent dose*, na podlagi mg/m), velikosti 1,6 mikrograma/kg/dan, 4 mikrogrami/kg/dan in 8,1 mikrograma/kg/dan oziroma 3,2 mikrograma/kg/dan, 8,1 mikrograma/kg/dan in 13 mikrogramov/kg/dan v obdobju organogeneze (6. do vključno 17. dan gestacije pri podganah oziroma 6. do vključno 18. dan gestacije pri kuncih). Ni bilo dokazov za teratogene učinke pri podganah in kuncih do HED 8,1 mikrograma/kg/dan oziroma 13 mikrogramov/kg/dan, pri čemer je bila prisotna minimalna toksičnost za samico (tremorji, ataksija in prostracija). Študije so pokazale izpostavljenosti pri živalih, ki so bile znatno manjše od predvidenih izpostavljenosti pri ljudeh.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so brejim podganjim samicam aplicirali neostigminijev metilsulfat v odmerkih, enakovrednih odmerku pri človeku (HED), 1,6 mikrograma/kg/dan, 4 mikrogrami/kg/dan in 8,1 mikrograma/kg/dan od 6. dne do vključno 20. dne laktacije, z odtegnitvijo 21. dan. Pri odmerkih HED do 8,1 mikrograma/kg/dan ni bilo neželenega učinka na telesni razvoj, vedenje, sposobnost učenja ali plodnost potomstva, pri čemer je bila prisotna minimalna toksičnost za samico (tremorji, ataksija in prostracija). Študije so pokazale izpostavljenosti pri živalih, ki so bile znatno manjše od predvidenih izpostavljenosti pri ljudeh.

V študiji plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah so podganje samce 28 dni pred parjenjem in podganje samice 14 dni pred parjenjem zdravili z intravenskim neostigminijevim metilsulfatom (enakovredni odmerki pri človeku na podlagi telesne površine 1,6 mikrograma/kg/dan, 4 mikrogrami/kg/dan in 8,1 mikrograma/kg/dan). Pri nobenem odmerku niso poročali o neželenih učinkih.

Dolgoročnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala neostigminijevega metilsulfata niso izvedli. Neostigminijev metilsulfat ni bil genotoksičen na testu povzročitve vzratnih mutacij bakterij (Amesovem testu) *in vitro*, testu kromosomskih aberacij *in vitro* ali testu mikronukleusov pri podganah *in vivo*.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat (E339)

brezvodna citronska kislina (E330)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)

raztopina citronske kisline (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna, brezbarvna 2-ml ampula iz stekla tipa I (napolnjena do 1 ml).

Škatla z 10 ampulami, ki vsebujejo po 1 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Nemčija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02763/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.11.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.7.2020