

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Novistig, 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,5 mg glikopironiowego bromku (*Glycopyrronii bromidum*) i 2,5 mg neostygminy metylosiarczanu (*Neostigmini metilsulfas*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera 3 mg (0,13 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, praktycznie bez widocznych cząstek.

Osmolalność: 240-340 mOsm/Kg

pH: 3.4-3.8

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Odwracanie pozostałości niedepolaryzującego (konkurującego) bloku nerwowo-mięśniowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: 1-2 ml dożylnie przez 10 do 30 sekund (co odpowiada od 2,5 mg neostygminy metylosiarczanu z 0,5 mg glikopironiowego bromku do 5 mg neostygminy metylosiarczanu z 1 mg glikopironiowego bromku). Alternatywnie można zastosować dożylnie 0,02 ml/kg przez 10 do 30 sekund (co odpowiada 0,05 mg/kg neostygminy metylosiarczanu z 0,01 mg/kg glikopironiowego bromku).

Dawkowanie można powtórzyć, jeśli nie osiągnie się odpowiedniego odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego. Nie zaleca się przekraczać całkowitej dawki 2 ml, ponieważ taka dawka neostygminy może powodować depolaryzujący blok nerwowo-mięśniowy.

Dzieci i młodzież: 0,02 ml/kg dożylnie przez 10 do 30 sekund (co odpowiada 0,05 mg/kg neostygminy metylosiarczanu z 0,01 mg/kg glikopironiowego bromku). Alternatywnie, rozcieńczyć do 10 ml wodą do wstrzykiwań i podać 1 ml na 5 kg masy ciała.

Sposób podawania

Do podawania dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Produktu leczniczego Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, nie należy podawać pacjentom z mechaniczną niedrożnością przewodu pokarmowego lub dróg moczowych

- Produktu leczniczego Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań, nie należy stosować w skojarzeniu z suksametonium, ponieważ neostygmina nasila depolaryzujące działanie tego leku na blok nerwowo-mięśniowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów ze skurczem oskrzeli lub ciężką bradykardią. Podawanie leków antycholinesterazowych pacjentom z zespoleńiami jelitowymi może spowodować pęknięcie zespolenia lub wyciek treści jelitowej.

Chociaż wykazano, że skojarzenie glikopironiowy bromek + neostygminy metylosiarczan, 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, ma mniejszy wpływ na układ sercowo-naczyniowy niż atropina z neostygminy metylosiarczanem, należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca, nadciśnieniem, nadczynnością tarczycy i niewydolnością serca.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką lub chorobą Parkinsona.

Lek ten należy stosować ostrożnie u pacjentów z gorączką (zwłaszcza u dzieci) ze względu na zahamowanie pocenia się.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwmuskarynowych zaleca się zachować ostrożność u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością porażenną jelit, zwężeniem odźwiernika i jaskrą z zamkniętym kątem przesączania.

Leki antycholinergiczne mogą powodować komorowe zaburzenia rytmu serca, gdy są podawane podczas znieczulenia wziewnego, szczególnie w skojarzeniu z halogenowanymi węglowodorami.

Wykazano, że czwartorzędowe związki amoniowe (takie jak glikopironium) w dużej dawce blokują nikotynowe receptory końcowej części płytki mięśniowej. Należy rozważyć przed podaniem pacjentom z miastenią.

W przeciwieństwie do atropiny, glikopironium jako czwartorzędowy związek amoniowy nie przenika przez barierę krew-mózg. Dlatego jest mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia splątania pooperacyjnego, będącego szczególnym problemem u pacjentów w podeszłym wieku. W porównaniu z atropiną glikopironium ma mniejszy wpływ na układ krążenia i na oczy.

Neostygminy metylosiarczan: glikopironium lub alternatywnie atropina, podawane przed neostygminą lub razem z nią, zapobiegają bradykardii, nadmiernemu wydzielaniu śliny i innym efektom muskarynowym neostygminy.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampulkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Neostygminy metylosiarczanu nie należy podawać z suksametonium (patrz punkt Przeciwwskazania powyżej).

U pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwmuskarynowym, takie jak IMAO (inhibitory monoaminoooksydazy), amantadyna, kłozapina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i nefopam, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niepożądanych działań przeciwmuskarynowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania bromku glikopironium lub neostygminy metylosiarczanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Glikopironium można stosować u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach, gdy korzyść ze stosowania dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Leki blokujące cholinoesterazę, w tym neostygmina, mogą zwiększać pobudliwość macicy i wywoływać przedwczesny poród, gdy są podawane kobietom w ostatnim okresie ciąży. Neostygminy metylosiarczan należy podawać kobiecie w ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glikopironiowy bromek lub neostygminy metylosiarczan przenikają do mleka ludzkiego. Jednak glikopironiowy bromek (w tym jego metabolity) przenikał do mleka szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Należy rozważyć stosowanie glikopironiowego bromku lub neostygminy metylosiarczanu przez kobiety karmiące piersią tylko wtedy, gdy spodziewana korzyść dla kobiety jest większa niż jakiegokolwiek możliwe ryzyko dla dziecka.

Płodność

Badania wpływu na reprodukcję oraz inne dane uzyskane podczas badań na zwierzętach nie dają podstaw do obaw co do wpływu leku na płodność u mężczyzn lub kobiet (patrz punkt 5.3).

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodka u szczurów samce szczurów leczono przez 28 dni przed kryciem, a samicom szczurów podawano dożylnie neostygminy metylosiarczan przez 14 dni przed kryciem (w dawkach odpowiadających człowiekowi 1,6, 4 i 8,1 µg/kg mc./dobę, w zależności od powierzchni ciała). Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych przy żadnej z dawek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań może powodować osłabienie wzroku, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z podaniem skojarzenia glikopironiowego bromku i neostygminy metylosiarczanu podano poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Działania niepożądane są szczególnie prawdopodobne na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Częstość występowania działań niepożądanych podano poniżej przy użyciu następującej konwencji:

Bardzo często (>1/10); Często (>1/100, <1/10); Niezbyt często (>1/1000, <1/100); Rzadko (>1/10 000, <1/1000); Bardzo rzadko (<1/10 000); Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych glikopironiowego bromku w produkcie leczniczym Novistig:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, obrzęk naczynioworuchowy	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Dezorientacja**, Zawroty głowy	Nieznana
Zaburzenia oka	Rozszerzenie źrenic, światłowstręt, jaskra z zamkniętym kątem przesączania	Nieznana
Zaburzenia serca	Przemijająca bradykardia*	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zmniejszenie ilości wydzieliny oskrzelowej	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, wymioty	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaczerwienienie skóry, suchość skóry, zmniejszenie wydzielania potu	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nagła potrzeba oddania moczu, zatrzymanie moczu	Nieznana

* Następnie tachykardia, kołatanie serca i zaburzenia rytmu serca

**Szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych neostygminy metylosiarczanu w produkcie leczniczym Novistig:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Bradykardia, zaburzenia rytmu serca	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zwiększone wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zwiększona czynność przewodu pokarmowego	Nieznana

Glikopironium i neostygmina po wstrzyknięciu mogą powodować nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy i reakcję anafilaktyczną.

Jeśli wystąpią ciężkie muskarynowe działania niepożądane wywołane neostygminą (bradykardia, zwiększone wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych, zmniejszone tempo przewodzenia w sercu, skurcz oskrzeli lub zwiększona aktywność żołądkowo-jelitowa itp.), można je leczyć przez dożylną podanie glikopironiowego bromku 200-600 mikrogramów (0,2-0,6 mg) lub atropiny 400-1200 mikrogramów (0,4-1,2 mg).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Objawy przedawkowania neostygminy (w tym nudności, wymioty, biegunka, nadmierne ślinienie się i pocenie się, zwężenie źrenic, bradykardia lub tachykardia, skurcz sercowo-naczyniowy, brak koordynacji, skurcze mięśni, fasykulacja i paraliż, zwiększona ilość wydzieliny w drogach oddechowych i skurcz oskrzeli, itp.) mogą być leczone przez podanie glikopironiowego bromku 0,2-0,6 mg lub atropiny 0,4-1,2 mg we wstrzyknięciu. W ciężkich przypadkach może wystąpić depresja oddechowa, u takich pacjentów może być konieczna sztuczna wentylacja.

Objawy przedawkowania bromku glikopironium (tachykardia, drażliwość komorowa itp.) można leczyć przez podanie 1,0 mg neostygminy metylosiarczanu na każdy 1,0 mg bromku glikopironium, o którym wiadomo, że został podany.

Postępowanie:

Leczenie przedawkowania zależy od tego, czy objawy przedawkowania antycholinesterazy lub antycholinergiczne są dominującą cechą reprezentatywną. Ponieważ glikopironiowy bromek jest czwartorzędowym związkiem amoniowym, objawy przedawkowania mają charakter raczej obwodowy niż centralny. W związku z tym działające ośrodkowo leki antycholinesterazowe, takie jak fizostygmina, nie są konieczne do leczenia przedawkowania glikopironiowego bromku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki parasympatykomimetyczne, Inhibitory acetylocholinoesterazy;
kod ATC: N07AA51

Mechanizm działania

Glikopironiowy bromek jest lekiem przeciwcholinergicznym w postaci czwartorzędowego związku amoniowego. Czwartorzędowa grupa amoniowa powoduje, że glikopironiowy bromek silnie jonizuje przy pH fizjologicznym, a zatem słabo przenika przez barierę krew-mózg i krew-łożysko. Glikopironiowy bromek ma bardziej stopniowy początek działania i dłuższy czas działania niż atropina. Neostygminy metylosiarczan jest czwartorzędową antycholinesterazą amonową.

Skojarzenie glikopironiowego bromku + neostygminy metylosiarczanu 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest związane z mniejszym początkowym częstoskurczem i lepszą ochroną przed późniejszymi działaniami cholinergicznymi neostygminy metylosiarczanu niż mieszanina atropiny i neostygminy metylosiarczanu.

Ponadto resztkowe centralne działanie antycholinergiczne jest zminimalizowane ze względu na ograniczone przechodzenie glikopironiowego bromku do ośrodkowego układu nerwowego. Podawanie glikopironiowego bromku z neostygminy metylosiarczanem wiąże się z większą kardiościąnością niż osobne podawanie glikopironiowego bromku i neostygminy metylosiarczanu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie/Metabolizm

Glikopironiowy bromek i neostygminy metylosiarczan są rutynowo podawane jednocześnie w celu odwrócenia resztkowego niedepolaryzującego (konkurującego) bloku nerwowo-mięśniowego. Opublikowano wiele badań klinicznych, które dowodzą, że jest to bezpieczne i skuteczne skojarzenie. Ponad 90% bromku glikopironium rozkłada się w surowicy ciągu 5 minut po podaniu dożylnym. Farmakokinetykę neostygminy metylosiarczanu opisano w Martindale. W jednym badaniu po podaniu dożylnym stężenie w osoczu obniżyło się do około 8% wartości początkowej po 5 minutach, a okres półtrwania podczas dystrybucji wynosił mniej niż jedną minutę.

Eliminacja

Lek jest szybko wydalany z żółcią, przy czym najwyższe stężenia obserwuje się od 30 do 60 minut po podaniu, a niektóre metabolity wykrywa się do 48 godzin po podaniu. Glikopironiowy bromek jest również szybko wydalany z moczem, a najwyższe stężenia zaobserwowano w ciągu 3 godzin od podania. Ponad 85% produktu jest wydalana w ciągu 48 godzin. W badaniu farmakokinetycznym z pojedynczą dawką potwierdzono, przy użyciu testu radioimmunologicznego, że bromek glikopironium był szybko dystrybuowany i (lub) wydalany po podaniu dożylnym. Końcowa faza eliminacji była stosunkowo wolna, a mierzalne poziomy w osoczu utrzymywały się do 8 godzin po podaniu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 1,7 godziny.

Okres półtrwania w fazie eliminacji neostygminy wynosił od około 15-30 minut. Śladowe ilości neostygminy metylosiarczanu można było wykryć w osoczu po godzinie. W badaniu z udziałem pacjentów bez miastonii okres półtrwania w osoczu wynosił 0,89 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące glikopironiowego bromku lub neostygminy metylosiarczanu wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Glikopironiowy bromek

Działanie przypisane właściwościom antagonistycznym receptora muskarynowego glikopironiowego bromku obejmowały łagodny do umiarkowanego wzrost częstości rytmu serca u psów, zmętnienie soczewki u szczurów oraz odwracalne zmiany związane ze zmniejszonym wydzielaniem gruczołów u szczurów i psów. U szczurów zaobserwowano łagodne podrażnienie lub zmiany adaptacyjne w drogach oddechowych. Wszystkie te rozpoznania wystąpiły przy ekspozycji wystarczająco przewyższającej tę przewidywaną u ludzi.

Glikopironium nie wykazywało działania teratogennego u szczurów i królików po podaniu wziewnym.

U szczurów podanie nie miało wpływu na płodność i rozwój przed- i pourodzeniowy. Glikopironiowy bromek i jego metabolity nie przenikały znacząco przez barierę łożyska u ciężarnych myszy, królików i psów. Glikopironiowy bromek (w tym jego metabolity) przenikał do mleka szczurów w okresie laktacji i osiągnął nawet 10-krotnie wyższe stężenie w mleku niż we krwi samicy.

Badania genotoksyczności nie wykazały żadnego potencjału działania mutagennego ani klastogennego glikopironiowego bromku. Badania rakotwórczości na myszach transgenicznym otrzymujących lek doustnie i na szczurach otrzymujących inhalację nie wykazały działania rakotwórczego przy ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC) około 53-krotnie większej u myszy i 75-krotnie większej u szczurów niż maksymalna zalecana dawka dobową u ludzi - 44 mikrogramów.

Neostygminy metylosiarczan

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu podawano neostygminy metylosiarczan szczurom i królikom w ludzkich równoważnych dla ludzi (ang. *human equivalent doses*, HED, w przeliczeniu na mg/m²) odpowiednio 1,6, 4 i 8,1 µg/kg mc./dobę 3,2, 8,1 i 13 µg/kg mc./dobę, w okresie organogenezy (dni ciąży od 6. do 17. u szczurów i dni ciąży od 6. do 18. u królików). Nie wykazano działania teratogennego u szczurów i królików do HED 8,1 i 13 µg/kg mc./dobę, przy minimalnej toksyczności matczynej (drżenie, ataksja i zapaść). Wyniki badań skutkowały ekspozycją u zwierząt znacznie poniżej przewidywanej ekspozycji u ludzi.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów podawano neostygminę ciężarnym samicom szczurów w dawkach równoważnych dla ludzi (HED) wynoszącym 1,6, 4 i 8,1 µg/kg mc./dobę od 6. dnia ciąży do 20. dnia laktacji, z odstawieniem w dniu 21. Nie wykazano niekorzystnego wpływu na rozwój fizyczny, zachowanie, zdolność uczenia się lub płodność u potomstwa przy dawkach HED do 8,1 µg/kg mc./dobę przy minimalnej toksyczności matczynej (drżenie, ataksja i zapaść). Wyniki badań pokazują ekspozycję u zwierząt znacznie poniżej przewidywanej ekspozycji u ludzi.

W badaniu płodności i wczesnego rozwoju zarodka u szczurów, podawano dożylnie neostygminy metylosiarczan samcom szczurów przez 28 dni przed kryciem, a samicom przez 14 dni przed kryciem (dawki równoważne dla człowieka to 1,6, 4 i 8,1 µg/kg mc./dobę, w zależności od powierzchni ciała). Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych przy żadnej z dawek.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego neostygminy metylosiarczanu. Neostygminy metylosiarczan nie wykazywał działania genotoksycznego w teście bakteryjnym *in vitro* mutacji odwrotnej (test Ames), teście aberracji chromosomowej *in vitro* lub teście mikrojądrowym *in vivo* na szczurach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwunastowodny (E 339)
Kwas cytrynowy bezwodny (E 330)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH) (E 524)
Kwas cytrynowy (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: zużyć natychmiast..

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka o pojemności 2 ml z przezroczystego, bezbarwnego szkła typu I, zawierająca 1 ml roztworu do wstrzykiwań, w tekturowym pudełku.

Pudełko zawiera 10 ampulek po 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO