

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 0,5 mg glikopironijevog bromida i 2,5 mg neostigminijevog metilsulfata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine sadrži 3 mg (0,13 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica.

Osmolalnost: 240-340 mOSm/kg

pH: 3,4-3,8

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Poništavanje rezidualne nedepolarizirajuće (kompetitivne) neuromuskularne blokade.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje:

Odrasli i bolesnici starije životne dobi: 1 - 2 ml intravenski tijekom 10 do 30 sekundi (što odgovara 2,5 mg neostigminijevog metilsulfata s 0,5 mg glikopironijevog bromida do 5 mg neostigminijevog metilsulfata s 1 mg glikopironijevog bromida). Alternativno se može intravenski primijeniti doza od 0,02 ml/kg tijekom 10 do 30 sekundi (što odgovara 0,05 mg/kg neostigminijevog metilsulfata s 0,01 mg/kg glikopironijevog bromida).

Doze se mogu ponoviti ako se ne postigne zadovoljavajuće poništenje neuromuskularne blokade. Ne preporučuje se prekoračiti ukupnu dozu od 2 ml jer u toj dozi neostigmin može izazvati depolarizirajuću neuromuskularnu blokadu.

Pedijatrijska populacija: 0,02 ml/kg tijekom 10 do 30 sekundi (što odgovara 0,05 mg/kg neostigminijevog metilsulfata s 0,01 mg/kg glikopironijevog bromida). Alternativno, razrijediti do 10 ml s vodom za injekcije i primijeniti 1 ml na 5 kg tjelesne težine.

Način primjene: Za intravensku injekciju.

4.3 Kontraindikacije

| |
|----------------|
| HALMED |
| 01 - 09 - 2020 |
| ODOBRENO |

- Preosjetljivost na dvije djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml otopina za injekciju ne smije se primjenjivati u bolesnika s mehaničkom opstrukcijom gastrointestinalnog ili urinarnog trakta.
- Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml otopina za injekciju ne smije se primjenjivati istodobno sa suksametonijem, budući da neostigmin pojačava depolarizirajuće učinke neuromuskularne blokade uzrokovane tim agensom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjenjivati s oprezom u bolesnika s bronhospazmom ili jakim bradikardijom.

Primjena blokatora kolinesteraze u bolesnika s crijevnom anastomozom može biti uzrok ruptуре anastomoze ili propuštanja sadržaja crijeva.

Iako se je pokazalo da kombinacija glikopironijev bromid + neostigminijev metilsulfat 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml otopina za injekciju manje utječe na kardiovaskularni sustav od atropina s neostigminijevim metilsulfatom, potrebna je njegova oprezna primjena u bolesnika s bolešću koronarnih arterija, kongestivnim zatajivanjem srca, srčanim disritmijama, hipertenzijom, tireotoksikozom i insuficijencijom srca.

Primjenjivati s oprezom u bolesnika s epilepsijom ili Parkinsonovom bolešću.

Lijek se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s povišenom tjelesnom temperaturom (osobito u djece) zbog inhibicije znojenja.

Kao i kod primjene drugih lijekova s antimuskarinskim djelovanjem, savjetuje se oprez u bolesnika s hipertrofijom prostate, paralitičkim ileusom, stenozom pilorusa i glaukomom zatvorenog ugla.

Lijekovi s antikolinergičkim djelovanjem mogu uzrokovati ventrikularne aritmije ako se primjenjuju tijekom inhalacijske anestezije, osobito udružene s primjenom halogeniranih ugljikovodika.

Pokazalo se je da kvaterni amonijevi spojevi (poput glikopironija) u visokoj dozi blokiraju nikotinske receptore na neuromuskularnoj spojnici. Ovo treba procijeniti prije njihove primjene u bolesnika s miasteniom gravis.

Za razliku od atropina, glikopironij je kvaterni amonijev spoj i ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Stoga je manje vjerojatno da će izazvati postoperacijsku smetenost što se osobito odnosi na bolesnike starije životne dobi. U usporedbi s atropinom, glikopirolat ima manje kardiovaskularne i okularne učinke.

Neostigminijev metilsulfat: glikopironij ili alternativno atropin, kade se daje prije ili istodobno s neostigminom, sprječava bradikardiju, prekomjerno slinjenje i druge muskarinske učinke neostigmina.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ampuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neostigminijev metilsulfat ne smije se primjenjivati istodobno sa suksametonijem (vidjeti dio Kontraindikacije)

Postoji povećani rizik od antimuskarinskih nuspojava u bolesnika koji uzimaju lijekove s antimuskarinskim učincima, poput MAO-inhibitora (inhibitora monoaminooksidaze), amantadina, klopazina, tricikličkih antidepresiva i nefopama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni glikopironijevog bromida ili neostigminijevog metilsulfata u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Glikopironij se tijekom trudnoće smije primijeniti samo ako očekivana korist za pacijenta opravdava potencijalni rizik za fetus.

Lijekovi koji blokiraju kolinesterazu, uključujući neostigmin, mogu uzrokovati podražljivost maternice i inducirati prijevremeni porođaj ako se primjenjuje trudnicama kojima se bliži termin porođaja. Neostigminijev metilsulfat smije se dati trudnicama samo ako je to baš neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se glikopironijev bromid ili neostigminijev metilsulfat u majčino mlijeko. Međutim, glikopironijev bromid (uključujući njegove metabolite) izlučivao se u mlijeko laktirajućih ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Primjena glikopironijevog bromida ili neostigminijevog metilsulfata u žena koje doje smije se uzeti u obzir samo ako očekivana korist za ženu prevladava svaki mogući rizik po dojenče.

Plodnost

Reproduksijska ispitivanja i drugi podaci dobiveni na životinjama ne upućuju na zabrinutost radi plodnosti kako muškaraca tako i žena (vidjeti dio 5.3). U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora, mužjaci štakora su 28 dana prije parenja, a ženke štakora 14 dana prije parenja, intravenski primali neostigminijev metilsulfat (ekvivalentno dozi za ljude od 1,6, 4 i 8,1 mcg/kg/dan, temeljeno na tjelesnoj površini). Nisu zabilježeni štetni učinci pri niti jednoj od primjenjivanih doza.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml otopina za injekciju može uzrokovati oslabljen vid, što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i sigurnog rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave povezane s injekcijom glikopironijevog bromida - neostigminijevog metilsulfata navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskog sustava i učestalosti.

Vjerojatnije je da će se nuspojave javiti na početku davanja lijeka ili pri povećavanju doze. Učestalost nuspojava u nastavku definirana je prema sljedećoj konvenciji:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični prikaz nuspojava glikopironijevog bromida, komponente Novistiga:

| Klasifikacija sustava | organskog | Nuspojava | Učestalost |
|--|------------------|---|-------------------|
| Poremećaji sustava | imunološkog | preosjetljivost, angioedem | Nepoznato |
| Poremećaji živčanog sustava | | smetenost** omaglica | Nepoznato |
| Poremećaji oka | | proširene zjenice, fotofobija, glaukom zatvorenog ugla | Nepoznato |
| Srčani poremećaji | | prolazna bradikardija* | Nepoznato |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja | | smanjena bronhijalna sekrecija | Nepoznato |
| Poremećaji probavnog sustava | | suha usta, konstipacija, mučnina, povraćanje | Nepoznato |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | navale crvenila, suha koža, smanjeno znojenje | Nepoznato |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | nagon na mokrenje, retencija urina | Nepoznato |

* praćeno tahikardijom, palpitacijama i aritmijama

**osobito u starijih

Tablični prikaz nuspojava neostigminijevog metilsulfata, komponente Novistiga:

| Klasifikacija sustava | organskog | Nuspojava | Učestalost |
|--|------------------|---|-------------------|
| Srčani poremećaji | | bradikardija, srćane disritmije | Nepoznato |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja | | pojaćana orofaringealna sekrecija | Nepoznato |
| Poremećaji sustava | probavnog | pojaćana gastrointestinalna aktivnost | Nepoznato |

Komponenta injekcije glikopironij - neostigmin moće biti uzrok reakcije preosjetljivosti, angioedema i anafilaktićeke reakcije.

Ako nastupe teške nuspojave zbog muskarinskog ućinka neostigmina (bradikardija, pojaćana orofaringealna sekrecija, smanjena brzina srćane provodnje, bronhospazam ili pojaćana gastrointestinalna aktivnost itd.), one se mogu tretirati intravenskom primjenom 200 - 600 mikrograma (0,2 - 0,6 mg) glikopironijevog bromida ili 400-1200 mikrograma (0,4 - 1,2 mg) atropina.

Prijavljiivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi:

Znakovi predoziranja neostigminom (uključujući mučninu, povraćanje, dijareju, pretjeranu salivaciju i znojenje, miozu, bradikardiju ili tahikardiju, spazam kardije, nekoordiniranost pokreta, mišićne grčeve, fascikulaciju i paralizu mišića, pojačanu orofaringealnu sekreciju, bronhospazam itd.) mogu se liječiti primjenom injekcije glikopironijevog bromida u dozi 0,2 - 0,6 mg ili atropina u dozi 0,4 - 1,2 mg. U teškim slučajevima može nastupiti respiratorna depresija i potreba umjetne ventilacije takvih bolesnika.

Znakovi predoziranja glikopironijevim bromidom (tahikardija, ventrikularna iritabilnost itd.) mogu se liječiti primjenom neostigminijevog metilsulfata u dozi od 1,0 mg za svaki 1,0 mg utvrđenog primijenjenog glikopironijevog bromida.

Liječenje:

Liječenje predoziranja ovisi o tome prevladavaju li znakovi antikolinesternog ili antikolinergičkog učinka predoziranja. Budući da je glikopironijev bromid kvaterni amonijev spoj, simptomi predoziranja po svojoj prirodi više su periferni nego centralni. Centralno djelujući antikolinesterni lijekovi poput fizostigmina stoga nisu neophodni za liječenje predoziranja glikopironijevim bromidom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Parasimpatomimetici, inhibitori kolinesteraze

ATK oznaka: N07AA51

Mehanizam djelovanja:

Glikopironijev bromid je kvaterni amonijev spoj antikolinergičkog djelovanja.. Kvaterni amonijeva polovina molekule čini glikopironijev bromid jako ioniziranim u uvjetima fiziološkog pH i stoga slabo prodire kroz krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Početak djelovanja glikopironijevog bromida je postepenije a djelovanje duže nego atropina. Neostigminijev metilsulfat je kvaterni amonijev antikolinesterni.

Djelovanje kombinacije glikopironijev bromid + neostigminij metilsulfat 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml otopine za injekciju povezano je s manjom inicijalnom tahikardijom i boljom zaštitom od kasnijih kolinergičkih učinaka neostigminijevog metilsulfata nego mješavina atropina i neostigminijevog metilsulfata.

Nadalje, rezidualni centralni antikolinergični učinci minimizirani su zbog ograničenog prodiranja glikopironijevog bromida u središnji živčani sustav. Primjena glikopironijevog bromida s neostigminijevim metilsulfatom udružena je s boljom kardio stabilnošću nego primjena glikopironijevog bromida i neostigminijevog metilsulfata odvojeno.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija/biotransformacija:

Glikopironijev bromid i neostigminijev metilsulfat rutinski se istodobno primjenjuju radi reverzije rezidualnog nedepolarizirajućeg (kompetitivnog) neuromuskularnog bloka. Objavljena su brojna klinička ispitivanja koja potvrđuju da je to sigurna i učinkovita kombinacija.

Preko 90 % glikopironijevog bromida gubi se iz seruma unutar 5 minuta nakon intravenske primjene. Farmakokinetika neostigminijevog metilsulfata opisana je u publikaciji Martindale. U jednom ispitivanju nakon intravenske primjene, koncentracija u plazmi pala je na oko 8% svojih početnih vrijednosti nakon 5 minuta s poluvijekom distribucije manjim od jedne minute.

Eliminacija:

Lijek se brzo izlučuje putem žuči s najvišim koncentracijama utvrđenima 30 do 60 minuta nakon primljene doze, s time da se je nešto lijeka moglo utvrditi do 48 sati nakon primjene. Glikopironijev bromid se također brzo izlučuje urinom s najvišim koncentracijama utvrđenima unutar 3 sata od primjene. Preko 85 % lijeka izluči se unutar 48 sati. Naknadno je u ispitivanju farmakokinetike jednokratne doze pomoću radioimunoloških testova potvrđeno da se glikopironijev bromid brzo distribuira i/ili izlučuje nakon intravenske primjene. Terminalna faza eliminacije je relativno spora tako da utvrdive razine u plazmi ostaju do 8 sati nakon primjene. Poluvrijeme eliminacije iznosi 1,7 sati.

Poluvrijeme eliminacije neostigmina kretalo se od oko 15 do 30 minuta. Količine neostigminijevog metilsulfata u tragovima mogle su se utvrditi u plazmi nakon jednog sata. U ispitivanju s bolesnicima koji ne boluju od miastenije gravis, poluvijek u plazmi iznosio je 0,89 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o glikopironijevom bromidu ili neostigminijevom metilsulfatu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude a temeljeno na konvencionalnim ispitivanjima farmakološke sigurnosti i toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i potencijalne karcinogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Glikopironijev bromid

Učinci koji se mogu pripisati antagonističkom djelovanju glikopironijevog bromida na muskarinske receptore uključuju blagi do umjereni porast srčane frekvencije u pasa, zamućenje leće u štakora i reverzibilne promjene povezane sa smanjenom sekrecijom žlijezda u štakora i pasa. Blaga iritacija ili adaptivne promjene respiratornog trakta opažene su u štakora. Svi ovi nalazi dogodili su se pri izlaganju lijeku u dovoljno visokim dozama koje premašuju one koje se očekuju u ljudi.

Glikopironij nije imao teratogenih učinaka u štakora ili kunića nakon primjene inhalacijom.

U štakora nije djelovao na plodnost i prenatalni i postnatalni razvoj ploda. Glikopironijev bromid i njegovi metaboliti nisu u značajnoj količini prolazili kroz placentarnu barijeru skotnih ženki miševa, kunića i pasa. Glikopironijev bromid (uključujući njegove metabolite) izlučivao se u mlijeko ženki štakora u laktaciji i dostizao 10 puta veće koncentracije u mlijeku nego u krvi ženke.

Genotoksična ispitivanja nisu otkrila mutageni ili klastogeni potencijal glikopironijevog bromida. Ispitivanja karcinogenosti u transgenskih miševa nakon oralne primjene u miševa i inhalacijske primjene u štakora, nisu pokazala dokaze o karcinogenosti pri sistemske izloženosti (AUC) od otprilike 53 puta većoj dozi u miševa i 75 puta većoj dozi u štakora nego je to maksimalna preporučena doza u ljudi od 44 mikrograma jedanput dnevno.

Neostigminijev metilsulfat

U ispitivanju embriofetalnog razvoja, štakorima i kunićima se primjenjivao neostigminijev metilsulfat u humanim ekvivalentnim dozama (HED) temeljenima na mg/m^2 , i to 1,6, 4 i 8,1 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{dan}$ odnosno 3,2, 8,1 i 13 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{dan}$, tijekom razdoblja organogeneze (od 6. do 17. dana gestacije u štakora i 6. do 18. dana gestacije u kunića). Nije bilo dokazanog teratogenog učinka u štakora i kunića pri HED od 8,1 i 13 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{dan}$, uz prisutnost znakova minimalne toksičnosti za majku (tremor, ataksija i prostracija). U ispitivanju izloženost životinja lijeku bila je daleko ispod predviđene izloženosti u ljudi.

U ispitivanju pre- i postnatalnog razvoja u štakora, neostigminijev metilsulfat je primjenjivan skotnim ženka štakora u humanim ekvivalentnim dozama (HED) od 1,6, 4 i 8,1 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{dan}$ od 6. gestacijskog dana do 20. dana laktacije, s odvajanjem mladunčadi 21. dana. Nije bilo štetnih učinaka na fizički razvoj, ponašanje, sposobnost učenja ili plodnost potomaka pri HED od 8,1 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{dan}$, uz prisutnost znakova minimalne toksičnosti za majku (tremor, ataksija i prostracija). U ispitivanju izloženost životinja lijeku bila je daleko ispod predviđene izloženosti u ljudi.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora, mužjaci štakora su 28 dana prije parenja, a ženke štakora 14 dana prije parenja, intravenski primali neostigminijev metilsulfat (ekvivalentno dozi za ljude od 1,6, 4, i 8,1 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{dan}$, temeljeno na tjelesnoj površini). Nisu zabilježeni štetni učinci pri niti jednoj od primjenjivanih doza.

Ispitivanja dugotrajne primjene na životinjama radi procjene karcinogenog potencijala neostigminijevog metilsulfata nisu provedena. Neostigminijev metilsulfat nije bio toksičan u *in vitro* testu bakterijske povratne mutacije (Amesov test), *in vitro* testu kromosomske aberacije ili *in vivo* mikronukleus testu u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat (E339)

citratna kiselina, bezvodna (E330)

natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E524)

citratna kiselina, otopina (za podešavanje pH)

voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula od 2 ml izrađena od prozirnog, bezbojnog stakla tipa I (napunjena do 1 ml)

Kutija s 10 ampula koje sadrže 1 ml otopine za injekciju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sintetica GmbH

Albersloher Weg 11

48155 Münster

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-416501300

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. rujna 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/