

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml oplossing voor injectie bevat 0,5 mg glycopyrroniumbromide en 2,5 mg neostigminemethylsulfaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml oplossing bevat 3 mg (0,13 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing, vrijwel vrij van zichtbare deeltjes.

Osmolaliteit: 240-340 mOSm/Kg

pH: 3,4-3,8

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Opheffen van resterende niet-depolariserende (competitieve) neuromusculaire blokkade.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen en oudere patiënten: 1-2 ml intraveneus gedurende een periode van 10 tot 30 seconden (overeenkomend met neostigminemethylsulfaat 2,5 mg met glycopyrroniumbromide 0,5 mg tot neostigminemethylsulfaat 5 mg met glycopyrroniumbromide 1 mg). Als alternatief kan 0,02 ml/kg intraveneus worden gebruikt over een periode van 10 tot 30 seconden (overeenkomend met neostigminemethylsulfaat 0,05 mg/kg met glycopyrroniumbromide 0,01 mg/kg).

Deze doses kunnen worden herhaald als de neuromusculaire blokkade niet voldoende wordt opgeheven.

Totale doses van meer dan 2 ml worden niet aanbevolen, aangezien deze dosis neostigmine depolariserende neuromusculaire blokkades kan veroorzaken.

Pediatrische patiënten: 0,02 ml/kg intraveneus gedurende 10 tot 30 seconden (overeenkomend met neostigminemethylsulfaat 0,05 mg/kg met glycopyrroniumbromide 0,01 mg/kg). Als alternatief kunt u ook verdunnen tot 10 ml met water voor injecties en 1 ml per 5 kg lichaamsgewicht toedienen.

Wijze van toediening:

Voor intraveneuze injectie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml oplossing voor injectie mag niet worden gegeven aan patiënten met mechanische obstructie van het maagdarmkanaal of de urinewegen.
- Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml oplossing voor injectie mag niet worden gegeven in combinatie met suxamethonium, aangezien neostigmine de depolariserende myoneurale blokkerende effecten van dit middel versterkt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Met voorzichtigheid toedienen aan patiënten met bronchospasmen of ernstige bradycardie. Toediening van cholinesteraseremmers aan patiënten met intestinale anastomose kan een anastomose-breuk of lekkage van de darminhoud veroorzaken.

Hoewel is aangetoond dat de combinatie van glycopyrroniumbromide en neostigminemethylsulfaat 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml oplossing voor injectie minder invloed heeft op het cardiovasculaire systeem dan atropine met neostigminemethylsulfaat, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met coronaire hartziekte, congestief hartfalen, hartritmestoornissen, hypertensie, thyreotoxicose en hartinsufficiëntie.

Met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met epilepsie of de ziekte van Parkinson.

Dit product moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met koorts (vooral kinderen) vanwege remming van zweten. Net als bij andere antimuscarinene geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden bij patiënten met prostaathypertrofie, paralytische ileus, pylorusstenose en gesloten kamerhoekglaucoom.

Anticholinergica kunnen ventriculaire aritmieën veroorzaken wanneer ze worden toegediend tijdens inhalatie-anesthesie, vooral in combinatie met de gehalogeneerde koolwaterstoffen. Van quaternaire ammoniumverbindingen (zoals glycopyrronium) in hoge doses is aangetoond dat ze de nicotinereceptoren op de motorische eindplaten blokkeren. Dit moet worden geëvalueerd voordat het wordt toegediend aan patiënten met myasthenia gravis.

In tegenstelling tot atropine is glycopyrronium een quaternaire ammoniumverbinding en passeert het de bloed-hersenbarrière niet. Het is daarom minder waarschijnlijk dat het postoperatieve verwarring veroorzaakt, hetgeen vooral bij oudere patiënten een probleem is. Vergeleken met atropine heeft glycopyrrolaat minder cardiovasculaire en oculaire effecten.

Neostigminemethylsulfaat: glycopyrronium of als alternatief atropine, gegeven voor of samen met neostigmine, voorkomt bradycardie, overmatige speekselvloed en andere muscarinerge effecten van neostigmine.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Neostigminemethylsulfaat mag niet worden toegediend met suxamethonium (zie contra-indicaties hierboven). Er is een verhoogd risico op antimuscarinerge bijwerkingen bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken met ook antimuscarinerge effecten zoals MAO-remmers (monoamine-oxidaseremmers), amantadine, clozapine, tricyclische antidepressiva en nefopam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van glycopyrroniumbromide of neostigminemethylsulfaat bij zwangere vrouwen. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Glycopyrronium mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de patiënt het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. Cholinesteraseremmers, waaronder neostigmine, kunnen prikkelbaarheid van de baarmoeder veroorzaken en vroegtijdige bevalling opwekken wanneer ze aan zwangere vrouwen worden toegediend aan het einde van hun zwangerschap. Neostigminemethylsulfaat mag alleen aan een zwangere vrouw worden gegeven als dit noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of glycopyrroniumbromide of neostigminemethylsulfaat in de moedermelk wordt uitgescheiden. Glycopyrroniumbromide (inclusief de metaboliëten) werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Het gebruik van glycopyrroniumbromide of neostigminemethylsulfaat door vrouwen die borstvoeding geven mag alleen worden overwogen als het verwachte voordeel voor de vrouw groter is dan elk mogelijk risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Reproductiestudies en andere gegevens bij dieren geven geen aanleiding tot bezorgdheid over de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3). In een onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten werden mannelijke ratten gedurende 28 dagen voorafgaand aan de paring behandeld en vrouwelijke ratten werden 14 dagen vóór paring behandeld met intraveneus neostigminemethylsulfaat (equivalente doses voor mensen van 1,6, 4 en 8,1 mcg/kg/dag, gebaseerd op lichaamsoppervlak). Bij geen enkele dosis werden ongewenste effecten gemeld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml oplossing voor injectie kan het gezichtsvermogen verzwakken, hetgeen het vermogen om veilig te rijden of machines te bedienen kan verstoren.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn geassocieerd met Glycopyrroniumbromide - Neostigminemethylsulfaat injectie worden hieronder opgegeven, gerangschikt naar systeem/orgaanklassen en frequentie.

Bijwerkingen treden vooral op bij aanvang van de behandeling of bij verhoging van de dosis. De frequentie van onderstaande bijwerkingen wordt gedefinieerd als:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel met bijwerkingen voor glycopyrroniumbromide-component van Novistig:

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid, angio-oedeem	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Verwarring** Duizeligheid	Niet bekend
Oogaandoeningen	Verwijding van de pupillen, fotofobie, gesloten kamerhoekglaucoom	Niet bekend
Hartaandoeningen	Vorbijgaande bradycardie*	Niet bekend
Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinumaandoeningen	Verminderde bronchiale afscheiding	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Droge mond, obstipatie, misselijkheid, braken	Niet bekend
Huid en onderhuidaandoeningen	Blozen, droge huid, verminderd zweeten	Niet bekend
Nier-en urinewegaandoeningen	Mictiedrang, urineretentie	Niet bekend

* Gevolgd door tachycardie, hartkloppingen en aritmieën

** Vooral bij ouderen

Tabel met bijwerkingen voor neostigminemethylsulfaat-component van Novistig:

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Hartaandoeningen	Bradycardie, hartritmestoornissen	Niet bekend
Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinumaandoeningen	Verhoogde orofaryngeale afscheiding	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Verhoogde maagdarmaactiviteit	Niet bekend

Zowel de glycopyrronium – als de neostigmine-injectiecomponent kan overgevoeligheid, angio-oedeem en een anafylactische reactie veroorzaken.

Als er ernstige door neostigmine geïnduceerde muscarinerge bijwerkingen optreden (bradycardie, verhoogde orofaryngeale secretie, verminderde cardiale geleidingssnelheid, bronchospasmen of verhoogde gastro-intestinale activiteit enz.), kunnen deze worden behandeld door intraveneuze toediening van glycopyrroniumbromide-injectie 200 - 600 microgram (0,2-0,6 mg) of atropine 400-1200 microgram (0,4-1,2 mg).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen:

Tekenen van overdosering met neostigmine (waaronder misselijkheid, braken, diarree, overmatige speekselvloed en zweten, miosis, bradycardie of tachycardie, cardiospasme, coördinatiestoornissen, spierkrampen, fasciculatie en verlamming, verhoogde orofaryngeale afscheiding en bronchospasmen enz.) kunnen worden behandeld door de toediening van glycopyrroniumbromide-injectie 0,2-0,6 mg of atropine 0,4-1,2 mg. In ernstige gevallen kan ademhalingsdepressie optreden en bij dergelijke patiënten kan kunstmatige beademing nodig zijn.

Tekenen van overdosering met glycopyrroniumbromide (tachycardie, ventriculaire prikkelbaarheid enz.) kunnen worden behandeld door toediening van neostigminemethylsulfaat 1,0 mg per 1,0 mg glycopyrroniumbromide waarvan bekend is dat die is toegediend.

Behandeling:

De behandeling van overdosering hangt af van het feit of de symptomen worden gekenmerkt door een overdosering van een cholinesteraseremmer of een anticholinergicum. Aangezien glycopyrroniumbromide een quaternaire ammoniumstructuur heeft, zijn symptomen van overdosering eerder perifeer dan centraal van aard. Centraal werkende cholinesteraseremmers zoals fysostigmine zijn daarom niet nodig om overdosering met glycopyrroniumbromide te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Parasympathomimetica, cholinesteraseremmers
ATC Code: N07AA51

Werkingsmechanisme:

Glycopyrroniumbromide is een anticholinergicum met een quaternaire ammoniumstructuur. De quaternaire ammoniumgroep maakt glycopyrroniumbromide sterk geïoniseerd bij fysiologische pH en dringt daardoor slecht door de bloed-hersenbarrière en placenta. De werking van glycopyrroniumbromide begint meer geleidelijk maar houdt langer aan dan atropine.

Neostigminemethylsulfaat, een quaternair ammoniumzout, is een cholinesteraseremmer.

De combinatie van glycopyrroniumbromide en neostigminemethylsulfaat 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml oplossing voor injectie wordt geassocieerd met minder initiële tachycardie en betere bescherming tegen de daaropvolgende cholinerge effecten van neostigminemethylsulfaat dan een mengsel van atropine en neostigminemethylsulfaat. Bovendien worden de resterende centrale anticholinerge effecten tot een minimum beperkt door de beperkte penetratie van glycopyrroniumbromide in het centrale zenuwstelsel. Toediening van glycopyrroniumbromide met neostigminemethylsulfaat wordt geassocieerd met een grotere cardiostabiliteit dan toediening van glycopyrroniumbromide en neostigminemethylsulfaat afzonderlijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/biotransformatie:

Glycopyrroniumbromide en neostigminemethylsulfaat worden routinematig gelijktijdig toegediend om de resterende niet-depolariserende (competitieve) neuromusculaire blokkade om te keren. Er zijn talrijke klinische studies gepubliceerd die aantonen dat dit een veilige en effectieve combinatie is. Meer dan 90% van het glycopyrroniumbromide verdwijnt binnen 5 minuten na intraveneuze toediening uit het serum. De farmacokinetiek van neostigminemethylsulfaat wordt beschreven in het naslagwerk Martindale. In één onderzoek daalde de plasmaconcentratie na intraveneuze toediening tot ongeveer 8% van de oorspronkelijke waarde na 5 minuten met een distributiehelfwaardetijd van minder dan één minuut.

Eliminatie:

Het geneesmiddel wordt snel uitgescheiden in de gal en de hoogste concentraties worden 30 tot 60 minuten na toediening gevonden, waarbij nog wat van het product tot 48 uur na toediening wordt gedetecteerd.

Glycopyrroniumbromide wordt ook snel uitgescheiden in de urine en de hoogste concentraties worden binnen 3 uur na toediening gevonden. Meer dan 85% van het product wordt binnen 48 uur uitgescheiden. Het is in farmacokinetisch onderzoek met een enkele dosis met radio-immunologische assay bevestigd dat glycopyrroniumbromide snel werd verdeeld en/of uitgescheiden na intraveneuze toediening. De terminale eliminatiefase was relatief langzaam en de kwantificeerbare plasmaspiegels bleven tot 8 uur na toediening. De eliminatiehelfwaardetijd was 1,7 uur.

De eliminatiehelfwaardetijd van neostigmine varieerde tussen de 15-30 minuten. Na een uur konden sporen van neostigminemethylsulfaat in het plasma worden gedetecteerd. In een onderzoek bij niet-myasthenische patiënten was de plasmahelfwaardetijd 0,89 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Glycopyrroniumbromide

Effecten die toe te schrijven zijn aan de antagonistische eigenschappen van glycopyrroniumbromide op de muscarinereceptor omvatten milde tot matige toename van de hartslag bij honden, lensopaciteiten bij ratten en reversibele veranderingen geassocieerd met verminderde kliersecretie bij ratten en honden. Bij ratten werden lichte irritatie of adaptieve veranderingen in de luchtwegen waargenomen. Al deze bevindingen deden zich voor bij blootstellingen die voldoende hoger waren dan die worden verwacht bij mensen. Glycopyrronium was na toediening via inhalatie niet teratogeen bij ratten of konijnen.

Vruchtbaarheid en pre- en postnatale ontwikkeling werden niet beïnvloed bij ratten. Glycopyrroniumbromide en zijn metabolieten passeerden niet significant de placenta van zwangere muizen, konijnen en honden. Glycopyrroniumbromide (inclusief metabolieten) werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten en bereikte tot 10 maal hogere concentraties in de melk dan in het bloed van de moeder.

Genotoxiciteitsonderzoeken hebben geen mutageen of clastogeen potentieel voor glycopyrroniumbromide aangetoond. Carcinogeniciteitsonderzoeken bij transgene muizen bij orale toediening en bij ratten bij toediening via inademing toonden geen bewijs voor carcinogeniciteit bij systemische blootstellingen (AUC) van ongeveer 53 maal hoger bij muizen en 75 maal hoger bij ratten dan de maximale aanbevolen dosis van 44 microgram eenmaal daags voor mensen.

Neostigminemethylsulfaat

In embryofoetale ontwikkelingsstudies kregen ratten en konijnen neostigminemethylsulfaat toegediend in humane equivalente doses (HED, op basis van mg/m²) van respectievelijk 1,6, 4 en 8,1 mcg/kg/dag en 3,2, 8,1 en 13 mcg/kg/dag, tijdens de periode van organogenese (draagdagen 6 tot 17 voor ratten en draagdagen 6 tot 18 voor konijnen). Er was geen bewijs voor een teratogeen effect bij ratten en konijnen tot HED 8,1 en 13 mcg/kg/dag, in aanwezigheid van minimale maternale toxiciteit (tremoren, ataxie en uitputting). De onderzoeken resulteerden in blootstellingen bij de dieren die ver onder de voorspelde blootstellingen bij mensen lagen.

In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten werd neostigminemethylsulfaat toegediend aan zwangere vrouwelijke ratten in humane equivalente doses (HED) van 1,6, 4 en 8,1 mcg/kg/dag vanaf dag 6 van de zwangerschap tot en met dag 20 van borstvoeding, met spenen op dag 21. Er waren geen nadelige effecten op fysieke ontwikkeling, gedrag, leervermogen of vruchtbaarheid bij de nakomelingen die optraden bij HED-doses tot 8,1 mcg/kg/dag in aanwezigheid van minimale maternale toxiciteit (tremoren, ataxie en uitputting). De onderzoeken resulteerden in blootstellingen bij de dieren die ver onder de voorspelde blootstellingen bij mensen lagen.

In een vruchtbaarheids- en vroege embryonale ontwikkelingsstudie bij ratten werden mannelijke ratten gedurende 28 dagen voorafgaand aan paring behandeld en vrouwelijke ratten 14 dagen voorafgaand aan paring behandeld met intraveneus neostigminemethylsulfaat (humane equivalente doses van 1,6, 4 en 8,1 mcg/kg/dag, gebaseerd op lichaamsoppervlak). Bij geen enkele dosis werden bijwerkingen gemeld. Er zijn geen dierstudies op lange termijn uitgevoerd om het carcinogene potentieel van neostigminemethylsulfaat te evalueren. Neostigminemethylsulfaat was niet genotoxisch in de in vitro bacteriële reverse-mutatietest (Ames-test), in de in vitro chromosoomaberratie-test of de in vivo micronucleus-test bij ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaat dodecahydraat (E339)
Watervrij citroenzuur (E330)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E524)
Citraanzuuroplossing (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Het geneesmiddel moet onmiddellijk na eerste opening worden gebruikt

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bevriezen.
Zie rubriek 6.3 voor bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I helder kleurloos glas 2 ml ampul (gevuld tot 1 ml)
Doos met 10 ampullen met daarin 1 ml oplossing voor injectie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sintetica GmbH

Albersloher Weg 11
DE-48155 Münster
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml oplossing voor injectie

RVG 125311

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST