

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Novistig 0.5 mg/ml + 2.5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 0.5 mg βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου και 2.5 mg νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 3 mg (0.13 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα, απαλλαγμένο από σωματίδια.

Ωσμωτικότητα: 240-340 mOSm/Kg

pH: 3.4-3.8

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιστροφή υπολειμματικού μη αποπολωτικού (ανταγωνιστικού) νευρομυϊκού αποκλεισμού.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση:

Ενήλικες και Ηλικιωμένοι ασθενείς: 1 – 2 ml ενδοφλεβίως για χρονική περίοδο 10 έως 30 δευτερόλεπτα (ισοδυναμεί με 2.5 mg νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή και 0.5 mg βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο έως 5 mg νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή και 1 mg βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο). Εναλλακτικά, μπορούν να χορηγηθούν 0.02 ml/kg ενδοφλεβίως για χρονική περίοδο 10 έως 30 δευτερόλεπτα, (ισοδυναμεί με 0.05 mg/kg νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή και 0.01 mg/kg βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο).

Οι δόσεις αυτές μπορούν να επαναληφθούν εάν δεν επιτευχθεί επαρκής αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Δεν συνιστώνται συνολικές δόσεις άνω των 2 ml, καθώς τέτοιες ποσότητες νεοστιγμίνης μπορεί να προκαλέσουν αποπολωτικό νευρομυϊκό αποκλεισμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός: 0.02 ml/kg ενδοφλεβίως για περίοδο 10 έως 30 δευτερόλεπτα, (ισοδυναμεί με 0.05 mg/kg νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή και 0.01 mg/kg βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο). Εναλλακτικά, με αραιώση 10 ml σε ύδωρ ενέσιμο και χορήγηση 1 ml ανά 5 kg σωματικού βάρους.

Τρόπος χορήγησης: ενδοφλέβια ένεση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δύο δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

- Το Novistig 0.5 mg/ml + 2.5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μηχανική απόφραξη του γαστρεντερικού ή του ουροποιητικού συστήματος.
- Το Novistig 0.5 mg/ml + 2.5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με σουξαμεθόλιο, καθώς η νεοστιγμίνη ενισχύει τις αποπολωτικές δράσεις αποκλεισμού του μυοκαρδίου αυτού του παράγοντα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χορηγήστε με προσοχή σε ασθενείς με βρογχόσπασμο ή σοβαρή βραδυκαρδία.

Η χορήγηση παραγόντων αντιχολινεστεράσης σε ασθενείς με εντερικές αναστομώσεις μπορεί να προκαλέσει ρήξη της αναστόμωσης ή διαρροή του εντερικού περιεχομένου.

Παρόλο που ο συνδυασμός βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου+νεοστιγμίνης μεθυλοθειϊκής 0.5 mg/ml + 2.5 mg/ml ενέσιμου διαλύματος έχει αποδειχθεί ότι έχει μικρότερο αντίκτυπο στο καρδιαγγειακό σύστημα από ότι η ατροπίνη σε συνδυασμό με τη νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή, να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακές δυσρυθμίες, υπέρταση, θυρεοτοξίκωση και καρδιακή ανεπάρκεια.

Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επιληψία ή νόσο Πάρκινσον.

Αυτό το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε πυρετικούς ασθενείς (ειδικά σε παιδιατρικό πληθυσμό) λόγω αναστολής της εφίδρωσης. Όπως και με άλλα αντιμουςκαρινικά φάρμακα, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη, παραλυτικό ειλεό, πυλωρική στένωση και γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Τα αντιχολινεργικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν κοιλιακές αρρυθμίες όταν χορηγούνται κατά την εισπνοή αναισθησίας ειδικά σε συνδυασμό με αλογονωμένους υδρογονάνθρακες.

Έχει αποδειχθεί ότι οι ενώσεις τεταρτοταγούς αμμωνίου (όπως του γλυκοπυρρονίου) σε μεγάλη δόση εμποδίζουν τους υποδοχείς των τελικών πλακών των νικοτινικών μυών. Αυτό πρέπει να αξιολογηθεί πριν από τη χορήγηση σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια.

Σε αντίθεση με την ατροπίνη, το γλυκοπυρρόνιο είναι μια ένωση τεταρτοταγούς αμμωνίου και δεν διασχίζει το φράγμα αίματος-εγκεφάλου. Είναι επομένως λιγότερο πιθανό να προκαλέσει μετεγχειρητική σύγχυση που αποτελεί ιδιαίτερη ανησυχία στους ηλικιωμένους ασθενείς. Σε σύγκριση με την ατροπίνη, το γλυκοπυρρόνιο έχει μειώσει τις καρδιαγγειακές και οφθαλμικές επιδράσεις.

Νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή: γλυκοπυρρόνιο ή εναλλακτικά ατροπίνη, χορηγούμενα πριν ή μαζί με νεοστιγμίνη, αποτρέπουν τη βραδυκαρδία, την υπερβολική σιελόρροια και άλλες μουςκαρινικές επιδράσεις της νεοστιγμίνης.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά αμπούλα, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με σουξαμεθόλιο (βλ. Αντενδείξεις παραπάνω). Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αντιμουςκαρινικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα με αντιμουςκαρινικά αποτελέσματα, όπως αναστολείς μονοαμινοξειδάσης MAO, αμανταδίνη, κλοζαπίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, και νεφοπάμη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ή νεοστιγμίνης μεθυλοθειικής σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το γλυκοπυρρόνιο πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τον ασθενή δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Τα φάρμακα κατά της αντιχολινεστεράσης, συμπεριλαμβανομένης της νεοστιγμίνης, μπορεί να προκαλέσουν ευερεθιστότητα της μήτρας και πρόωρο τοκετό όταν χορηγούνται σε εγκύους κοντά στην αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού. Η νεοστιγμίνη μεθυλοθειική πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο ή η νεοστιγμίνη μεθυλοθειική εκκρίνονται κατά τη γαλουχία. Ωστόσο, το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών του) απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου ή νεοστιγμίνης μεθυλοθειικής από γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για την γυναίκα είναι μεγαλύτερο από κάθε πιθανό κίνδυνο για το βρέφος.

Γονιμότητα

Μελέτες αναπαραγωγής και άλλα δεδομένα σε ζώα δεν δείχνουν ανησυχία σχετικά με τη γονιμότητα σε άνδρες ή γυναίκες (βλ. Παράγραφο 5.3). Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρόωμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, αρσενικοί αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 28 ημέρες πριν από το ζευγάρισμα και θηλυκοί αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 14 ημέρες πριν από το ζευγάρισμα με ενδοφλέβια νεοστιγμίνη μεθυλοθειική (ισοδύναμες ανθρώπινες δόσεις 1.6, 4, και 8.1 mcg/kg/ημέρα, με βάση την επιφάνεια του σώματος). Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία δόση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Novistig 0.5 mg/ml + 2.5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα μπορεί να προκαλέσει αδυναμία της όρασης και αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα με ασφάλεια.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετιστεί με το ενέσιμο διάλυμα βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου – νεοστιγμίνης μεθυλοθειικής δίδονται παρακάτω, και αναφέρονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ιδιαίτερα πιθανό να εμφανιστούν κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την αύξηση της δόσης. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθεται παρακάτω καθορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη κλίμακα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1,000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10,000$ έως $< 1/1,000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10,000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών για το συστατικό βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο του Novistig:

Κατηγορία Συστήματος Οργάνου	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Σύγχυση** Ζάλη	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Διαστολή κόρων οφθαλμών, φωτοφοβία, γλαύκωμα κλειστής γωνίας	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Παροδική βραδυκαρδία*	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού, του	Μείωση βρογχικών εκκρίσεων	Μη γνωστές

θώρακα, και του μεσοθωρακίου		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ξηροστομία, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία, Έμετος	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος υποδόριων ιστών	Εξάνθει, ξηρό δέρμα, μείωση εφύδρωσης	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Άμεση ανάγκη ούρησης, κατακράτηση ούρων	Μη γνωστές

* ακολουθούμενη από ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, και αρρυθμίες

**ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών για το συστατικό νεοστιγμίνη μεθυλοθειική του Novistig :

Κατηγορία Συστήματος Οργάνου	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Καρδιακές διαταραχές	Βραδυκαρδία, αρρυθμίες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα, και του μεσοθωρακίου	Αυξημένες στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Αυξημένη γαστρεντερική δραστηριότητα	Μη γνωστές

Ο συνδυασμός των συστατικών Γλυκοπυρρόνιο – Νεοστιγμίνη μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση.

Εάν εμφανιστούν σοβαρές μουσκαρινικές παρενέργειες προκαλούμενες από τη νεοστιγμίνη (βραδυκαρδία, αυξημένες στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις, μειωμένος ρυθμός καρδιακής αγωγιμότητας, βρογχόσπασμος ή αυξημένη γαστρεντερική δραστηριότητα κ.λπ.), αυτές μπορεί να αντιμετωπιστούν με την ενδοφλέβια χορήγηση ένεσης βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου 200 - 600 micrograms (0.2 - 0.6 mg) ή ατροπίνης 400-1200 micrograms (0.4 - 1.2mg).

Αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα:

Συμπτώματα υπερδοσολογίας νεοστιγμίνης (συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων: ναυτία, έμετος, διάρροια, υπερβολική σιελόρροια και εφίδρωση, μύση, βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, καρδιοσπασμός, συντονισμός, μυϊκές κράμπες, δεσμίδοση και παράλυση, αυξημένες στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις και βρογχόσπασμος κ.λπ.) μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση ένεσης βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου 0.2 - 0.6 mg ή ατροπίνης 4 - 1.2 mg. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να προκληθεί αναπνευστική καταστολή και τεχνητός αερισμός στους ασθενείς αυτούς.

Συμπτώματα υπερδοσολογίας βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου (ταχυκαρδία, κοιλιακή ευερεθιστότητα κ.λπ.) μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση νεοστιγμίνης μεθυλοθειικής 1.0 mg για κάθε 1.0 mg βρωμιούχου γλυκοπυρρονίου που είναι γνωστό ότι έχουν χορηγηθεί.

Διαχείριση:

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας εξαρτάται από το αν τα σημάδια της αντιχολινεστεράσης ή της αντιχολινεργικής υπερδοσολογίας είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό που παρουσιάζεται. Καθώς το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο είναι ένας τεταρτοταγής αμμωνιακός ανταγωνιστής, τα συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι περιφερειακά και όχι κεντρικά στη φύση τους. Τα φάρμακα αντιχολινεστεράσης που δρουν με κεντρική δράση, όπως η φυσοστιγμίνη, είναι επομένως περιττά για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παρασυμπαθητικομιμητικά, Αντιχολινεστεράσες
Κωδικός ATC: N07AA51

Μηχανισμός δράσης:

Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο είναι ένας αντιχολινεργικός ανταγωνιστής τεταρτοταγούς αμμωνίου. Το τμήμα τεταρτοταγούς αμμωνίου καθιστά το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο εξαιρετικά ιονισμένο σε φυσιολογικό pH και έτσι διεισδύει δύσκολα μέσα από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο έχει πιο σταδιακή έναρξη και μεγαλύτερη διάρκεια από την ατροπίνη. Η νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή είναι μια αντιχολινεστεράση τεταρτοταγούς αμμωνίου.

Ο συνδυασμός βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιου+νεοστιγμίνης μεθυλοθειϊκής 0.5 mg/ml + 2.5 mg/ml ενέσιμου διαλύματος συνδέεται με μειωμένη αρχική ταχυκαρδία και καλύτερη προστασία έναντι των επακόλουθων χολινεργικών επιδράσεων της νεοστιγμίνης μεθυλοθειϊκής από ένα μείγμα ατροπίνης και νεοστιγμίνης μεθυλοθειϊκής.

Επιπροσθέτως, ελαχιστοποιούνται τα υπολειπόμενα κεντρικά αντιχολινεργικά αποτελέσματα λόγω της περιορισμένης διείσδυσης του βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιου στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η χορήγηση βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιου με νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή σχετίζεται με μεγαλύτερη καρδιοσταθερότητα από τη χορήγηση βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιου και νεοστιγμίνης μεθυλοθειϊκής ξεχωριστά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση/Βιομετασχηματισμός:

Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο και η νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή χορηγούνται ταυτόχρονα για την αντιστροφή του υπολειμματικού μη αποπολωτικού (ανταγωνιστικού) νευρομυϊκού αποκλεισμού. Έχουν δημοσιευθεί πολλές κλινικές μελέτες, οι οποίες αποδεικνύουν ότι είναι ένας ασφαλής και αποτελεσματικός συνδυασμός. Πάνω από το 90% του βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιου εξαφανίζεται από τον ορό εντός 5 λεπτών μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Η φαρμακοκινητική της νεοστιγμίνης μεθυλοθειϊκής περιγράφεται στο βιβλίο Martindale. Σε μία μελέτη, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η συγκέντρωση στο πλάσμα μειώθηκε στο 8% περίπου της αρχικής της τιμής μετά από 5 λεπτά με χρόνο ημίσειας ζωής μικρότερη από ένα λεπτό.

Αποβολή:

Το φάρμακο απεκκρίνεται ταχέως στη χολή με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να βρίσκονται 30 έως 60 λεπτά μετά τη χορήγηση με ποσότητα από το προϊόν να ανιχνεύεται έως και 48 ώρες μετά τη χορήγηση. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο εκκρίνεται επίσης γρήγορα στα ούρα με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις να βρίσκονται εντός 3 ωρών από τη χορήγηση. Πάνω από το 85% του προϊόντος απεκκρίνεται εντός 48 ωρών. Στη συνέχεια, επιβεβαιώθηκε σε μία φαρμακοκινητική μελέτη μίας δόσης με χρήση διαδικασιών ραδιοανοσολογικής ανάλυσης ότι το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο κατανεμήθηκε γρήγορα ή/και απεκκρίθηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η τελική φάση απομάκρυνσης ήταν σχετικά αργή με τα ποσοτικά επίπεδα στο πλάσμα να παραμένουν έως και 8 ώρες μετά τη χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν 1,7 ώρες.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της νεοστιγμίνης κυμάνθηκε σε περίπου 15-30 λεπτά. Μπορούσαν να ανιχνευθούν ίχνη ποσότητας νεοστιγμίνης μεθυλοθειϊκής στο πλάσμα μετά από μία ώρα. Σε μια μελέτη σε μη μνασθενικούς ασθενείς, ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα ήταν 0,89 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη-κλινικά δεδομένα σχετικά με το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο ή τη νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, καρκινογόνου δυναμικού τοξικότητας στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη.

Βρωμιούχο Γλυκοπυρρόνιο

Επιδράσεις που αποδίδονται στις ιδιότητες του βρωμιούχου γλυκοπυρρόνιου ως ανταγωνιστή του μουσκαρινικού υποδοχέα περιλάμβαναν ήπιες έως μέτριες αυξήσεις στον καρδιακό ρυθμό σε σκύλους, αδιαφάνεια φακού σε αρουραίους, και αναστρέψιμες αλλαγές που σχετίζονται με μειωμένες αδενικές εκκρίσεις σε αρουραίους και σκύλους. Ήπιος ερεθισμός ή προσαρμοστικές αλλαγές στην αναπνευστική οδό παρατηρήθηκαν σε αρουραίους. Όλα αυτά τα ευρήματα εμφανίστηκαν σε εκθέσεις αρκετά μεγαλύτερες από αυτές που αναμενόταν στους ανθρώπους.

Το γλυκοπυρρόνιο δεν ήταν τερατογόνο σε αρουραίους ή κουνέλια μετά από εισπνεόμενη χορήγηση. Η γονιμότητα και η ανάπτυξη πριν και μετά τον τοκετό δεν επηρεάστηκαν σε αρουραίους. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο και οι μεταβολίτες του δεν διέσχισαν σημαντικά τον φραγμό του πλακούντα των εγκύων ποντικών, κουνελιών και σκύλων. Το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο (συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών του) απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν και έφτασε έως και 10 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις στο γάλα από ότι στο αίμα του φράγματος.

Μελέτες γονοτοξικότητας δεν αποκάλυψαν μεταλλαξιγόνο ή κλαστογόνο δυναμικό για το βρωμιούχο γλυκοπυρρόνιο. Μελέτες καρκινογένεσης σε διαγονιδιακά ποντίκια με από του στόματος χορήγηση και σε αρουραίους με εισπνεόμενη χορήγηση δεν αποκάλυψαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε συστηματικές εκθέσεις (AUC) περίπου 53 φορές υψηλότερες σε ποντίκια και 75 φορές υψηλότερες σε αρουραίους από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 44 μικρογραμμαρίων ανά ημέρα για τους ανθρώπους.

Νεοστιγμίνη Μεθυλοθειϊκή

Σε μελέτες ανάπτυξης εμβρύου, σε αρουραίους και κουνέλια χορηγήθηκε νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή σε ισοδύναμη ανθρώπινη δόση (HED, σε βάση mg/m) των 1.6, 4 και 8.1 mcg/kg/ημέρα, 3.2, 8.1, και 13 mcg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, κατά την περίοδο της οργανογένεσης (Ημέρες Κυοφορίας 6 μέχρι 17 για τους αρουραίους και Ημέρες Κυοφορίας 6 με 18 για τα κουνέλια). Δεν υπήρχαν στοιχεία για τερατογόνο επίδραση σε αρουραίους και κουνέλια μέχρι και την δόση HED 8.1 και 13 mcg/kg/ημέρα, με εμφάνιση ελάχιστης μητρικής τοξικότητας (ρίγος, αταξία, και εξάντληση). Οι μελέτες κατέληξαν σε έκθεση στα ζώα αρκετά χαμηλότερη από την προβλεπόμενη έκθεση σε ανθρώπους.

Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, η νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή χορηγήθηκε σε εγκύους θηλυκούς αρουραίους σε ισοδύναμες ανθρώπινες δόσεις (HED) των 1.6, 4 και 8.1 mcg/kg/ημέρα από την Ημέρα 6 της κυοφορίας και μέχρι την Ημέρα 20 της γαλουχίας, με απογαλακτισμό την 21^η Ημέρα. Δεν υπήρξαν δυσμενείς επιπτώσεις στη φυσική ανάπτυξη, τη συμπεριφορά, τη μαθησιακή ικανότητα ή τη γονιμότητα στους απογόνους σε HED δόσεις μέχρι και 8.1 mcg/kg/ημέρα, με εμφάνιση ελάχιστης μητρικής τοξικότητας (ρίγος, αταξία, και εξάντληση). Οι μελέτες κατέληξαν σε έκθεση στα ζώα αρκετά χαμηλότερη από την προβλεπόμενη έκθεση σε ανθρώπους.

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι αρσενικοί αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 28 ημέρες πριν από το ζευγάρισμα και οι θηλυκοί αρουραίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 14 ημέρες πριν από το ζευγάρισμα με ενδοφλέβια νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή (ισοδύναμες ανθρώπινες δόσεις 1.6, 4, και 8.1 mcg/kg/ημέρα, βασισμένες στην επιφάνεια του σώματος). Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία δοσολογία.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του καρκινογόνου δυναμικού της νεοστιγμίνης μεθυλοθειϊκής. Η νεοστιγμίνη μεθυλοθειϊκή δεν ήταν γονοτοξική στην ανάλυση in vitro βακτηριακής αντίστροφης μετάλλαξης (δοκιμή Ames), στην δοκιμασία in vitro εκτροπής χρωμοσώματος ή στην in vitro δοκιμασία μικροπυρήνων σε αρουραίους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διβασικό Δωδεκαϋδρικό Φωσφορικό Νάτριο (E339)
Άνυδρο Κιτρικό Οξύ (E330)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH) (E524)
Διάλυμα κιτρικού οξέος (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ ενέσιμο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

Για συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τύπου I, διαυγής, άχρωμη γυάλινη αμπούλα των 2 ml (γεμισμένη έως 1ml)
Κουτί με 10 αμπούλες που η κάθε μία περιέχει 1 ml ενέσιμο διάλυμα.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλοι χειρισμοί

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ)

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης>
<{HH/MM/EEEE}> <{HH μήνας EEEE}>

<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

{HH/MM/EEEE}