

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Robinul-Neostigmin 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Glykopyrroniumbromid 0,50 mg/ml

Neostigminmetylsulfat 2,50 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reversering av rester av ikke-depolariserende (konkurrerende) neuromuskulær blokkering.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne og eldre pasienter:

1-2 ml administreres som intravenøs injeksjon over en periode på 10-30 sekunder. (Dette tilsvarer 2,5-5 mg neostigminmetylsulfat og 0,5-1 mg glykopyrroniumbromid)

Alternativ 0,02 ml/kg administrert som intravenøs injeksjon over en periode på 10-30 sekunder. (Dette tilsvarer neostigminmetylsulfat 50 mikrogram/kg og glykopyrroniumbromid 10 mikrogram/kg.)

Pediatrisk populasjon:

0,02 ml/kg administrert som intravenøs injeksjon over en periode på 10-30 sekunder. (Dette tilsvarer neostigminmetylsulfat 50 mikrogram/kg og glykopyrroniumbromid 10 mikrogram/kg.)

Angitte doser kan gjentas dersom det ikke oppnås tilfredsstillende reversering av den neuromuskulære blokkering. En totaldose som overskrider 2 ml anbefales ikke da så store doser neostigmin (5 mg) kan gi depolariserende neuromuskulært blokk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Mekanisk obstruksjon av mave-tarm eller urinveiene. Peritonitt, parkinsonisme, epilepsi, vagotoni, bradykadri, hypotensjon. Skal ikke administreres samtidig med suksameton (suksinylkolin) da neostigmine potenserer den depolariserende neuromuskulære blokkade av suksameton.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det må utvises forsiktighet til pasienter med astma, alvorlig bradykardi eller glaukom.

Pga. økt hjertefrekvens ved bruk av antikolinergika, bør forsiktighet utvises hos pasienter med hypertensjon, kardiale arytmier, hjertheinsuffisens og hypertyreoidisme. Ved anestesi kan antikolinergika resultere i ventrikkelarytmi.

Bør unngås i store doser hos pasienter med myastenia gravis.

Brukes med forsiktighet til pasienter med feber pga. inhibering av svetting.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Intravenøs injeksjon av antikolinergika ved cyclopropan anestesi kan resultere i ventrikkelarytmi: Forsiktighet bør derfor utvises ved injeksjon av legemidlet under cyclopropan anestesi. I tillegg bør lokalanestetika, noen generelle anestetika, antiarytmika og andre legemidler som påvirker neuromuskulær transmisjon brukes med forsiktighet eller ikke i det hele tatt hos pasienter med myasthenia gravis.

Visse antibiotika, spesielt neomycin, streptomycin og kanamycin har en mild, men klar, ikke-depolariserende blokkerende effekt som kan aksentuere neuromuskulære blokk. Disse antibiotika bør kun brukes ved klar indikasjon hos pasienter med myasteni, og dosen av preparatet bør da justeres nøye.

Neostigmin har ingen antagonistisk effekt, og kan forlenge Fase I blokkaden av depolariserende muskelrelaksantia som suksinylkolin.

Neostigmin kan hemme metabolismen av suksameton og øke og forlenge effekten av suksameton.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier med glykopyrrolat har vist reproduksjons-toksiske effekter (se 5.3 Preklinikk). Dyrestudier med neostigminmetylsulfat er ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter. Preparatet bør ikke brukes ved graviditet.

Amming

Glykopyrrolat går over i morsmelk i små mengder. Det er ukjent hvor mye neostigminmetylsulfat som går over i morsmelk. Preparatet bør ikke brukes ved amming.

Sikkerheten av neostigminmetylsulfat ved graviditet og amming er ikke klarlagt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheten av bivirkninger er angitt som følger: Svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke angis ut i fra tilgjengelige data).

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: Døsighet (glykopyrroniumbromid)

Hjertesykdommer:

Vanlige: Bradykardi (neostigmin), takykardi (glykopyrroniumbromid), hjertarytmi (begge), hjertebank (glykopyrroniumbromid).

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: Munntørhet (glykopyrroniumbromid), salivasjon (neostigmin), økt gastrointestinal aktivitet (neostigmin).

Øvrige: Svetteinhibering (glykopyrroniumbromid).

Sykdommer i nyre og urinveier:

Mindre vanlige: Urinretensjon.

Øyesykdommer: Mindre vanlige: Akkomodasjonsparese (glykopyrroniumbromid).

Forstyrrelser i immunsystemet:

Ikke kjent: Hypersensitivitet, angioødem

Neostigminkomponenten kan også gi bronkospasmer, hidrose, brekninger, kolitt og diaré. Glykopyrroniumbromid kan i tillegg gi obstipasjon og kardialgi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Behandling av overdose avhenger av hvilke symptomer som er dominerende. Symptomer på overdosering med glykopyrroniumbromid er perifere.

Symptomene skal behandles ved intravenøs administrering av kvartært ammoniumantikolinesterase, som for eks. neostigminsulfat 1 mg per 1 mg glykopyrroniumbromid gitt parenteralt.

Symptomer på overdosering med neostigminmetylsulfat (salivasjon, rhinoré, rastløshet, kaldsvetting, akutt angst, brekninger, kalde ekstremiteter, dyspné, bradykardi) kan behandles med glykopyrron 0,2-0,6 mg eller atropin 0,4-1,2 mg. I alvorlige tilfeller kan respirasjonsdepresjon inntreffe, og kunstlig ventilasjon kan bli nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Parasympatika. Antikolinesteraser.
ATC-kode N07A A51

Glykopyrroniumbromid er et syntetisk antikolinergikum med kvartært ammonium. Ved fysiologisk pH ioniseres glykopyrron betydelig og penetrerer blod/hjerne– eller plasentabarrieren i begrensede mengder. Virkningen inntreffer etter ca.: 3 minutter dvs noe lengre tid enn for atropin. Virkningen varer i ca. 6 timer.

Neostigmine er en kolinesterasehemmer med kvartært ammonium. Tid til innsettende effekt er den samme som for glykopyrroniumbromid å bryte ned muskelrelaksasjon som oppnås med ikke – depolariserende preparater i forbindelse med anestesi. Preparatet gir mindre initial takykardi og bedre beskyttelse mot de kolinerge effektene av neostigmin enn en blanding av atropin og neostigmin. I tillegg blir de sentrale antikolinerge effektene mindre uttalt på grunn av den begrensede penetrasjonen av glykopyrroniumbromid inn i sentralnervesystemet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er lite tilgjengelig informasjon om distribusjonen av glykopyrrolat. Antimuskarine stoffer med kvartært ammonium er sterkt ionisert ved fysiologisk pH og har lav lipidløslighet. Derfor penetrerer de i liten grad blod-hjerne og plasentabarrierene. Glykopyrroniumbromid distribueres til galle.

Etter intravenøs administrasjon faller serumkonsentrasjonen av glykopyrrolat hurtig.

Glykopyrroniumbromid utskilles hovedsaklig uendret i føeces via galle-eliminering og i urin.

Neostigmin elimineres hurtig etter administrasjon. Etter intravenøs administrasjon er plasmahalveringstiden 47-60 minutter, med et rapportert gjennomsnitt på 53 minutter.

Neostigmin utskilles hovedsaklig i urinen. Det undergår også hydrolyse av kolinesterase og metaboliseres av mikrosomale enzymer i lever.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos rotte har det vært observert påvirkning av fertilitet i form av nedsatt befruktningsrate og redusert postnatal overlevelse. Hos hund er det sett nedsatt sædsekresjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Dinatriumfosfatdodekahydrat

Sitronsyre

Natriumdihydroksid

Vann til injeksjonsvæsker, eller sitronsyre ad pH 3.

- 6.2 Uforlikeligheter**
Preparatet skal ikke blandes med andre legemidler i samme sprøyte.
Preparatet skal ikke fortynnes.
- 6.3 Holdbarhet**
2 år
- 6.4 Oppbevaringsbetingelser**
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- 6.5 Emballasje (type og innhold)**
10x 1 ml, nøytrale (Ph.Eur. Type 1) klare glassampuller med anbrytningsring.
- 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**
Ikke relevant
- 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
Viatris AS
Postboks 194
1371 Asker
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**
7472
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**
Dato for første markedsføringstillatelse: 17.10.1989
Dato for siste fornyelse: 15.08.2007
- 10. OPPDATERINGSDATO**
10.02.2022