

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Combistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg Glycopyrroniumbromid und 2,5 mg Neostigminmetilsulfat

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 ml Lösung enthält 3 mg (0,13 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.
Osmolalität: 240 – 340 mOsm/kg
pH-Wert: 3,4 – 3,8

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aufhebung einer residualen nicht-depolarisierenden (kompetitiven) neuromuskulären Blockade.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene und ältere Patienten: 1 – 2 ml intravenös über einen Zeitraum von 10 bis 30 Sekunden (entspricht 2,5 mg Neostigminmetilsulfat mit 0,5 mg Glycopyrroniumbromid bis 5 mg Neostigminmetilsulfat mit 1 mg Glycopyrroniumbromid). Alternativ können 0,02 ml/kg intravenös über einen Zeitraum von 10 bis 30 Sekunden angewendet werden (entspricht 0,05 mg/kg Neostigminmetilsulfat mit 0,01 mg/kg Glycopyrroniumbromid).

Diese Dosen können wiederholt werden, wenn eine adäquate Aufhebung der neuromuskulären Blockade nicht erreicht wird. Gesamtdosen über 2 ml werden nicht empfohlen da diese Dosis eine depolarisierende neuromuskuläre Blockade bewirken kann.

Kinder und Jugendliche: 0,02 ml/kg intravenös über einen Zeitraum von 10 bis 30 Sekunden (entspricht 0,05 mg/kg Neostigminmetilsulfat mit 0,01 mg/kg Glycopyrroniumbromid). Alternativ mit Wasser für Injektionszwecke auf 10 ml verdünnen und 1 ml pro 5 kg Körpergewicht anwenden.

Art der Anwendung:

Zur intravenösen Injektion.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die beiden Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Combistig darf nicht angewendet werden bei Patienten mit mechanischer Obstruktion des Gastrointestinaltraktes oder der Harnwege.
- Combistig darf nicht in Verbindung mit Suxamethonium gegeben werden, da Neostigmin die depolarisierenden myoneural blockierenden Effekte dieses Wirkstoffs verstärkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Bronchospasmus oder schwerer Bradykardie.

Die Anwendung von Cholinesterase hemmenden Wirkstoffen bei Patienten mit intestinalen Anastomosen kann zur Ruptur der Anastomose oder zum Austritt von intestinalem Inhalt führen.

Bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen, kongestivem Herzversagen, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie und Thyrotoxikose mit Vorsicht anzuwenden, obwohl sich für die Kombination von Glycopyrroniumbromid + Neostigminmetilsulfat ein geringerer kardiovaskulärer Einfluss gezeigt hat als für Atropin mit Neostigminmetilsulfat.

Vorsicht ist geboten bei Epilepsie und Parkinson-Krankheit.

Dieses Arzneimittel muss bei Patienten mit Fieber (insbesondere bei Kindern) wegen der Hemmung der Schweißbildung mit Vorsicht angewendet werden. Ebenso wie bei anderen antimuskarinen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten bei Patienten mit Prostatahypertrophie, paralytischem Ileus, Pylorusstenose und Engwinkelglaukom.

Anticholinerge Arzneimittel können ventrikuläre Arrhythmien verursachen, wenn sie während der Inhalation von Anästhetika gegeben werden, insbesondere in Verbindung mit halogenierten Kohlenwasserstoffen.

Für quartäre Ammoniumverbindungen (wie Glycopyrronium) wurde gezeigt, dass sie bei hohen Dosen die nikotinischen Rezeptoren der motorischen Endplatte blockieren. Vor ihrer Anwendung bei Patienten mit Myasthenia gravis muss dies abgeklärt sein.

Anders als Atropin ist Glycopyrronium eine quartäre Ammoniumverbindung und passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Es ist daher weniger wahrscheinlich, dass es zu postoperativer Verwirrtheit führt, wie sie besonders bei älteren Patienten zu bedenken ist.

Neostigminmetilsulfat: eine vorherige oder gleichzeitige Gabe von Glycopyrronium oder alternativ Atropin verhindert Bradykardie, übermäßigen Speichelfluss und andere muskarine Effekte von Neostigmin.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Neostigminmetilsulfat darf nicht mit Suxamethonium angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Ein Risiko für antimuskarische Nebenwirkungen besteht bei Patienten, die Arzneimittel mit antimuskarinem Effekt einnehmen, wie MAOIs (Monoaminoxidase-Hemmer), Amantadin, Clozapin, trizyklische Antidepressiva und Nefopam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Glycopyrroniumbromid oder Neostigminmetilsulfat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Effekte im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Glycopyrronium soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potentielle Risiko für den Fötus übersteigt.

Cholinesterase hemmende Arzneimittel, einschließlich Neostigmin, können eine uterine Irritabilität verursachen und eine vorzeitige Geburt auslösen, wenn sie bei Schwangeren kurz vor dem Geburtstermin angewendet werden. Neostigmin sollte einer schwangeren Frau nur dann verabreicht werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Glycopyrroniumbromid oder Neostigminmetilsulfat in die menschliche Milch ausgeschieden werden. Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metabolite) wurde jedoch in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Glycopyrroniumbromid oder Neostigminmetilsulfat sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für den Säugling.

Fertilität

Reproduktionsstudien und andere tierexperimentelle Daten deuten nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität in männlichen oder weiblichen Ratten hin (siehe Abschnitt 5.3). In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Ratten wurden männliche Ratten 28 Tage vor der Paarung und weibliche Ratten 14 Tage vor der Paarung mit intravenösem Neostigminmetilsulfat (Human-Äquivalenzdosen von 1,6, 4 und 8,1 Mikrogramm/kg/Tag, basierend auf der Körperoberfläche) behandelt. Bei keiner Dosis wurden schädlichen Wirkungen berichtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Combistig 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml Injektionslösung kann zu einer Schwächung des Sehvermögens führen, was die Fähigkeit zum sicheren Fahren oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die mit der Injektion von Glycopyrroniumbromid - Neostigminmetilsulfat in Verbindung gebracht wurden, sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Nebenwirkungen treten besonders wahrscheinlich zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung auf. Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen wird nach der folgenden Konvention definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen des Glycopyrroniumbromid-Bestandteils von Combistig:

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, Angioödem	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Verwirrtheit** Schwindel	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Pupillenerweiterung, Photophobie, Engwinkelglaukom	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Vorübergehende Bradykardie*	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Vermindertes Bronchialsekret	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erröten, Hauttrockenheit, vermindertes Schwitzen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harndrang, Harnverhalt	Nicht bekannt

*Gefolgt von Tachykardie, Palpitationen und Arrhythmien

**Besonders bei älteren Patienten

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen des Neostigminmetilsulfat-Bestandteils von Combistig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Herzerkrankungen	Bradykardie, kardiale Rhythmusstörungen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Erhöhte oropharyngeale Sekretion	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erhöhte gastrointestinale Aktivität	Nicht bekannt

Der Glycopyrronium-Neostigmin-Bestandteil der Injektion kann zu Überempfindlichkeit, Angioödem und anaphylaktischer Reaktion führen.

Wenn schwere durch Neostigmin induzierte muskarine Nebenwirkungen auftreten (Bradykardie, erhöhte oropharyngeale Sekretion, verminderte kardiale Reizüberleitungsrate, Bronchospasmus oder erhöhte gastrointestinale Aktivität etc.), können diese durch eine intravenöse Anwendung einer Injektion von 200 bis 600 Mikrogramm (0,2 – 0,6 mg) Glycopyrroniumbromid oder 400 – 1.200 Mikrogramm (0,4 – 1,2 mg) Atropin behandelt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Symptome:

Anzeichen einer Überdosierung von Neostigmin (einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, übermäßigem Speichelfluss und Schwitzen, Miosis, Bradykardie oder Tachykardie, Kardiospasmus, Koordinationsstörungen, Muskelkrämpfen, Faszikulation und Lähmung, erhöhter oropharyngealer Sekretion und Bronchospasmus usw.) können durch Injektion von 0,2 - 0,6 mg Glycopyrroniumbromid oder 0,4 - 1,2 mg Atropin behandelt werden. In schweren Fällen kann es zu einer Atemdepression kommen, und eine künstliche Beatmung kann bei solchen Patienten erforderlich sein.

Anzeichen einer Glycopyrroniumbromid-Überdosierung (Tachykardie, ventrikuläre Reizbarkeit usw.) können durch die Verabreichung von 1,0 mg Neostigminmetilsulfat pro 1,0 mg verabreichtem Glycopyrroniumbromid behandelt werden.

Behandlung:

Die Behandlung einer Überdosierung hängt davon ab, ob Anzeichen von Cholinesterasehemmung oder anticholinergem Überdosierung das vorherrschende Erscheinungsbild sind. Da Glycopyrroniumbromid eine quartäre Ammoniumverbindung ist, sind die Symptome einer Überdosierung eher peripherer als zentraler Natur. Zentral wirkende Cholinesterasehemmer wie Physostigmin sind daher zur Behandlung einer Überdosierung von Glycopyrroniumbromid nicht notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Parasympathomimetika, Cholinesterasehemmer

ATC-Code: N07AA51

Wirkmechanismus:

Glycopyrroniumbromid ist eine anticholinerge, quartäre Ammoniumverbindung.

Durch den quartären Ammoniumanteil liegt Glycopyrroniumbromid bei physiologischem pH-Wert stark ionisiert vor und durchdringt daher schlecht die Blut-Hirn- und die Plazentaschranke. Glycopyrroniumbromid hat einen allmählicheren Wirkungseintritt und eine längere Wirkungsdauer als Atropin. Neostigminmetilsulfat ist ein quartärer Ammonium-Cholinesterasehemmer. Die Kombination von Glycopyrroniumbromid + Neostigminmetilsulfat 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml Injektionslösung ist mit weniger anfänglicher Tachykardie und einem besseren Schutz vor nachfolgender cholinergischer Wirkung von Neostigminmetilsulfat assoziiert als eine Mischung von Atropin und Neostigminmetilsulfat. Darüber hinaus werden verbleibende zentrale anticholinerge Wirkungen aufgrund des begrenzten Eindringens von Glycopyrroniumbromid in das zentrale Nervensystem minimiert. Die Verabreichung von Glycopyrroniumbromid mit Neostigminmetilsulfat ist mit einer größeren Kardio stabilität verbunden als die getrennte Verabreichung von Glycopyrroniumbromid und Neostigminmetilsulfat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/Biotransformation:

Glycopyrroniumbromid und Neostigminmetilsulfat werden routinemäßig gleichzeitig verabreicht, um die verbleibende nicht-depolarisierende (kompetitive) neuromuskuläre Blockade umzukehren. Zahlreiche publizierte klinische Studien zeigen, dass diese Kombination sicher und wirksam ist. Über 90 % des Glycopyrroniumbromids verschwinden aus dem Serum innerhalb von 5 Minuten nach intravenöser Verabreichung. Die Pharmakokinetik von Neostigminmetilsulfat ist im Martindale beschrieben. In einer Studie sank die Plasmakonzentration nach intravenöser Verabreichung nach 5 Minuten auf etwa 8% ihres Ausgangswertes mit einer Verteilungshalbwertszeit von weniger als einer Minute.

Eliminierung:

Das Arzneimittel wird schnell in die Galle ausgeschieden, wobei die höchsten Konzentrationen 30 bis 60 Minuten nach der Verabreichung gefunden werden und Reste bis zu 48 Stunden nach der Verabreichung nachgewiesen werden können. Glycopyrroniumbromid wird ebenfalls schnell in den Urin ausgeschieden, wobei die höchsten Konzentrationen innerhalb von 3 Stunden nach der Verabreichung gefunden werden. Über 85 % des Arzneimittels werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden. In einer pharmakokinetischen Einzeldosisstudie unter Verwendung radioimmunologischer Testverfahren wurde schließlich bestätigt, dass Glycopyrroniumbromid nach intravenöser Verabreichung schnell verteilt und/oder ausgeschieden wurde. Die terminale Eliminationsphase verlief relativ langsam mit quantifizierbaren Plasmaspiegeln, die bis zu 8 Stunden nach der Verabreichung verblieben. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 1,7 Stunden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Neostigmin lag in einem Bereich von etwa 15-30 Minuten. Nach einer Stunde konnten Spuren von Neostigminmetilsulfat im Plasma nachgewiesen werden. In einer Studie an nicht-myasthenischen Patienten betrug die Plasmahalbwertszeit 0,89 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei

wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, karzinogenem Potential, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen.

Glycopyrroniumbromid

Zu den Wirkungen, die auf die Eigenschaften von Glycopyrroniumbromid als Antagonist des muskarinen Rezeptors zurückzuführen sind, gehören leichte bis mäßige Erhöhungen der Herzfrequenz bei Hunden, Linsentrübungen bei Ratten und reversible Veränderungen im Zusammenhang mit reduzierter Drüsensekretion bei Ratten und Hunden. Leichte Reizungen oder adaptive Veränderungen der Atemwege wurden bei Ratten beobachtet. All diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend über der beim Menschen vorgesehenen Exposition lagen.

Glycopyrronium war bei Ratten und Kaninchen nach inhalativer Verabreichung nicht teratogen.

Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten nicht beeinträchtigt. Glycopyrroniumbromid und seine Metaboliten passierten die Plazentaschranke von trächtigen Mäusen, Kaninchen und Hunden nicht signifikant. Glycopyrroniumbromid (einschließlich seiner Metaboliten) wurde in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden und erreichte in der Milch bis zu 10-mal höhere Konzentrationen als im Blut des Muttertiers. Genotoxizitätsstudien ergaben kein mutagenes oder klastogenes Potential für Glycopyrroniumbromid. Kanzerogenitätsstudien an transgenen Mäusen bei oraler Verabreichung und an Ratten bei inhalativer Verabreichung ergaben keine Hinweise auf eine Kanzerogenität bei systemischer Exposition (AUC), die bei Mäusen etwa 53-mal und bei Ratten 75-mal höher war als die für den Menschen empfohlene Höchstdosis von 44 Mikrogramm einmal täglich.

Neostigminmetilsulfat

In Studien zur embryofötalen Entwicklung wurde Ratten und Kaninchen Neostigminmetilsulfat in Human-Äquivalentdosen (HED, auf mg/m²-Basis) von 1,6, 4 und 8,1 Mikrogramm/kg/Tag bzw. 3,2, 8,1 und 13 Mikrogramm/kg/Tag während des Zeitraums der Organogenese (Gestationstage 6 bis 17 für Ratten und Gestationstage 6 bis 18 für Kaninchen) verabreicht. Es gab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen bis zu HED 8,1 und 13 Mikrogramm/kg/Tag bei minimaler mütterlicher Toxizität (Tremor, Ataxie und Prostration). Die Studien führten zu Expositionen bei den Tieren, die weit unter den vorhergesagten Expositionen beim Menschen lagen.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurde trächtigen weiblichen Ratten Neostigminmetilsulfat in Human-Äquivalentdosen (HED) von 1,6, 4 und 8,1 Mikrogramm/kg/Tag von Tag 6 der Trächtigkeit bis Tag 20 der Laktation verabreicht, mit Entwöhnung am Tag 21. Bei HED-Dosen von bis zu 8,1 Mikrogramm/kg/Tag traten bei minimaler mütterlicher Toxizität (Tremor, Ataxie und Prostration) bei den Nachkommen keine unerwünschten Wirkungen in Bezug auf körperliche Entwicklung, Verhalten, Lernfähigkeit oder Fertilität auf. Die Studien führten zu Expositionen bei den Tieren, die weit unter den vorhergesagten Expositionen beim Menschen lagen.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Ratten wurde männlichen Ratten 28 Tage vor der Paarung und weiblichen Ratten 14 Tage vor der Paarung Neostigminmetilsulfat (Human-Äquivalentdosen von 1,6, 4 und 8,1 Mikrogramm/kg/Tag, basierend auf der Körperoberfläche) intravenös verabreicht. Bei keiner Dosis wurden unerwünschte Wirkungen berichtet.

Es wurden keine Langzeit-Tierstudien zur Bewertung des karzinogenen Potenzials von Neostigminmetilsulfat durchgeführt. Neostigminmetilsulfat war weder im *In-vitro*-Test zur bakteriellen reversen Mutation (Ames-Test) noch im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest noch im *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Ratten genotoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (E339)
Citronensäure, wasserfrei (E330)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung) (E524)
Citronensäurelösung (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Das Arzneimittel muss nach Anbruch sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen des Arzneimittels nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Ampulle aus klarem, farblosen Glas (Typ I) (gefüllt mit 1ml)
Eine Schachtel enthält 10 Ampullen mit je 1 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
D-48155 Münster
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 140315

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23.09.2020

10. STAND DER INFORMATION

07/2020

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.