

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg Glycopyrroniumbromid (Ph. Eur.) 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 nichtdepolarisierenden (kompetitiven) neuromuskulären Rest-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 von Neostigmin 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 Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Novistig darf nicht angewendet werden bei Patienten mit mechanischer Obstruktion des Gastrointestinaltraktes oder der Harnwege.
- Novistig darf nicht zusammen mit Suxamethonium angewendet werden, da

Neostigmin die depolarisierenden myoneural blockierenden Wirkungen 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 intestinale Inhalt führen.

Bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie und Thyrotoxikose mit Vorsicht anzuwenden, obwohl sich für die Kombination von Glycopyrroniumbromid + Neostigminmetilsulfat 0,5 mg/ml + 2,5 mg/ml Injektionslösung ein geringerer kardiovaskulärer Einfluss gezeigt hat als für Atropin mit Neostigminmetilsulfat.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Epilepsie oder 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 antimuskarinischen 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 insbesondere bei älteren Patienten zu bedenken ist.

Im Vergleich zu Atropin hat Glycopyrrolat geringere kardiovaskuläre und okuläre Wirkungen.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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).

Ein Risiko für antimuskarinische Nebenwirkungen besteht bei Patienten, die Arznei-

mittel mit antimuskarinischer Wirkung 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 ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Glycopyrronium sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Cholinesterasehemmer, einschließlich Neostigmin, können eine Irritabilität des Uterus verursachen und eine vorzeitige Geburt auslösen, wenn sie bei Schwangeren nahe des Geburtstermins angewendet werden. Neostigminmetilsulfat sollte bei einer schwangere Frau nur dann angewendet werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, 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 bei stillenden Frauen sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als jedwedes mögliche Risiko für den Säugling.

Fertilität

Reproduktionsstudien und andere tierexperimentelle Daten geben keinen Anlass zur Besorgnis bezüglich der männlichen oder weiblichen Fertilität (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 unerwünschte Wirkungen berichtet.

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

Novistig kann zu einer Schwächung des Sehvermögens führen, was die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum 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

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

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).

Siehe Tabellen

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

Wenn schwere durch Neostigmin induzierte muskarinische Nebenwirkungen auftreten (Bradykardie, erhöhte oropharyngeale Sekretion, verminderte kardiale Reizüberleitungsrate, Bronchospasmus oder erhöhte gastrointestinale Aktivität usw.), können diese durch eine intravenöse Anwendung einer Injektion von 200 bis 600 Mikrogramm (0,2–0,6 mg) Glycopyrroniumbromid oder 400–1200 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 Überdosie-

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen des Glycopyrroniumbromid-Bestandteils von Novistig:

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit, Angioödem	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Verwirrtheit** Schwindel	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Pupillenerweiterung, Photophobie, Engwinkelglaukom	Nicht bekannt
Herzkrankungen	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

** Insbesondere bei älteren Patienten

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen des Neostigminmetilsulfat-Bestandteils von Novistig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Herzkrankungen	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

rung 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 Wirkdauer als Atropin. Neostigminmetilsulfat ist ein quartärer Ammonium-Cholinesterasehemmer.

Die Kombination Glycopyrroniumbromid + Neostigminmetilsulfat ist mit weniger anfänglicher Tachykardie und einem besseren Schutz vor nachfolgenden cholinergen Wirkungen von Neostigminmetilsulfat assoziiert als eine Kombination von Atropin und Neostigminmetilsulfat.

Darüber hinaus werden verbleibende zentrale anticholinerge Wirkungen aufgrund des begrenzten Eindringens von Glycopyrroniumbromid in das zentrale Nervensystem minimiert. Die Anwendung der Kombination aus Glycopyrroniumbromid mit Neostigmin-

metilsulfat ist mit einer größeren Kardiostabilität verbunden als die getrennte Anwendung von Glycopyrroniumbromid und Neostigminmetilsulfat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/Biotransformation:

Glycopyrroniumbromid und Neostigminmetilsulfat werden routinemäßig gleichzeitig angewendet, 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 Anwendung. Die Pharmakokinetik von Neostigminmetilsulfat ist im Martindale beschrieben. In einer Studie sank die Plasmakonzentration nach intravenöser Anwendung nach 5 Minuten auf etwa 8 % ihres Ausgangswertes mit einer Verteilungshalbwertszeit von weniger als einer Minute.

Elimination:

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 Anwendung 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 Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Glycopyrroniumbromid

Wirkungen, die auf die Eigenschaften von Glycopyrroniumbromid als Antagonist am muskarinergen Rezeptor zurückzuführen sind, schlossen leichte bis mäßige Erhöhungen der Herzfrequenz bei Hunden, Linsentrübungen bei Ratten und reversible Veränderungen im Zusammenhang mit reduzierter Drüsensekretion bei Ratten und Hunden ein. Leichte Reizungen oder adaptive Veränderungen der Atemwege wurden bei Ratten beobachtet. All diese Befunde traten bei Expositionen auf, die ausreichend über der erwarteten Exposition beim Menschen 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 offenbarten kein mutagenes oder klastogenes Potential für Glycopyrroniumbromid. Kanzerogenitätsstudien an transgenen Mäusen mit oraler Verabreichung und an Ratten mit inhalativer Verabreichung ergaben keinen Hinweis auf Kanzerogenität bei systemischen Expositionen (AUC), die bei Mäusen etwa 53-mal und bei Ratten 75-mal höher waren als die für den Menschen empfohlene Höchstdosis von einmal täglich 44 Mikrogramm.

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 Mikro-

gramm/kg/Tag während des Zeitraums der Organogenese (Gestationstage 6 bis 17 für Ratten und Gestationstage 6 bis 18 für Kaninchen) verabreicht. Es gab keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen bis zu einer HED von 8,1 bzw. 13 Mikrogramm/kg/Tag bei Vorliegen von minimaler mütterlicher Toxizität (Tremor, Ataxie und Prostration). Die Studien führten zu Expositionen bei den Tieren, die deutlich 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 Vorliegen 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 deutlich 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 im *In-vitro*-Test zur bakteriellen reversen Mutation (Ames-Test), im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest oder im *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Ratten nicht genotoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)
 Citronensäure
 Natriumhydroxid 1N (zur pH-Wert-Einstellung)
 Citronensäure (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 nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
 Albersloher Weg 11
 48155 Münster
 Deutschland
 Tel.: +49 (0) 251 / 915 965 0
 Fax: +49 (0) 251 / 915 965 29
 E-Mail: kontakt@sintetica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

2204486.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.11.2020

10. STAND DER INFORMATION

17.11.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt