

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Robinul-Neostigmin 0,5 mg/ml+2,5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Glykopyrroniumbromidi	0,50 mg/ml
Neostigmiinimetilsulfaatti	2,50 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön injektioneste

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nondepolarisoivan (kompetitiivisen) residuaalisen hermolihassalauksen salpauksen kumoaminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja vanhuks:

0,5-2 ml laskimoon 10-30 sekunnin kuluessa (annostus vastaa 1,25-5 mg neostigmiinimetilsulfaattia ja 0,25-1 mg glykopyrroniumbromidia).

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 0,01-0,02 ml/kg laskimoon 10-30 sekunnin aikana (annostus vastaa 25-50 µg/kg neostigmiinimetilsulfaattia ja 5-10 µg/kg glykopyrroniumbromidia).

Lapset:

0,02 ml/kg laskimoon 10-30 sekunnin kuluessa (annostus vastaa 50 µg/kg neostigmiinimetilsulfaattia ja 10 µg/kg glykopyrroniumbromidia).

Annostus voidaan toistaa, ellei hermo-lihassalpaus kumoudu riittävän hyvin. Yli 2 ml:n kokonaisannosta ei suositella, koska näin suuri neostigmiinimetilsulfaattiannos saattaisi aiheuttaa depolarisaatiosalpauksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Robinul-Neostigmin-injektionestettä ei myöskään pidä käyttää, jos potilaalla on maha-suolikanavan tai virtsateiden mekaaninen tukos.

Robinul-Neostigmin-injektionestettä ei pidä antaa yhdessä suksametonin kanssa, koska neostigmiinimetilsulfaatti voimistaa sen depolarisoivaa hermo-lihassalpausvaikutusta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käytettävä varoen potilailla, joilla on astma, bronkospasmi, vaikea bradykardia tai glaukooma. Koska antikolinergiset aineet lisäävät sydämen lyöntitiheyttä, niitä on käytettävä varoen potilailla, joilla on verenpainetauti, hypotonia, sydämen rytmihäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai tyreotoksikoosi.

Antikolinergisten aineiden antaminen anestesian aikana voi aiheuttaa ventrikulaariarytmian.

Antikolinergisten kvaternaaristen ammoniumyhdisteiden on todettu suurina annoksina salpaavan päätelevyn nikotiinireseptoreita. Tämä tulee ottaa huomioon, ennen kuin valmistetta annetaan potilaille, joilla on epilepsia, myastenia gravis tai Parkinsonin tauti.

Valmistetta tulee käyttää varoen kuumepotilailla, koska se estää hikoilua.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kaikkien antikolinergisten aineiden antaminen laskimoon syklopropanianestesian aikana voi aiheuttaa ventrikulaariarytmioita, joten varovaisuutta on noudatettava, jos Robinul-Neostigmin-injektionestettä käytetään syklopropanianestesian aikana. Paikallispuudutteita ja eräitä yleisanestesia-aineita, rytmihäiriölääkkeitä sekä muita neuromuskulaariseen transmissioon vaikuttavia lääkeaineita on myös käytettävä varoen, jos lainkaan, myastenia gravis -potilailla.

Robinul-Neostigmin-injektionesteen antaminen samanaikaisesti belladonna-alkaloidien tai muiden synteettisten antikolinergisten aineiden (esim. parkinsonlääkkeiden), fentiatsiinien, trisyklisten masennuslääkkeiden, disopyramidin, prokaiinamidin, kinidiinin, antihistamiinien tai euforisoivien kipulääkkeiden kuten petidiinin kanssa voi johtaa liialliseen kolinergiseen salpaukseen.

Antikolinergisten aineiden ja kortikosteroidien samanaikainen käyttö voi johtaa silmänpaineen kohoamiseen.

Tietyillä antibiooteilla, erityisesti neomysiinillä, streptomysiinillä ja kanamysiinillä, on lievä mutta selvä nondepolarisoiva salpausvaikutus, mikä voi voimistaa hermo-lihasliitoksen salpausta. Vaikka tämä yhteisvaikutus on mahdollinen kaikilla potilailla, näitä antibiootteja ei pidä käyttää myastenia gravis -potilailla, ellei se ole selvästi indisoitu. Antikoliiniesteraasin annostus on tällöin sovitettava huolellisesti.

Neostigmiinimetilsulfaatti ei kumoa vaan voi jopa pidentää depolarisoivien lihasrelaksanttien, kuten suksinyylikoliinin ja dekametonin, I vaiheen salpausta.

Neostigmiinimetilsulfaatti voi voimistaa suksametonin depolarisoivaa vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa glykopyrrooniumbromidilla ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta sen turvallisuutta ihmisellä raskauden ja imetyksen aikana ei ole varmistettu.

Rotalla valmisteen on kuitenkin todettu heikentävän annoksen suuruuden mukaan hedelmöityvyyttä ja eloonjääneisyyttä vieroitusvaiheessa. Koirilla tehtyjen tutkimusten perusteella tämä saattaa johtua vähentyneestä siemennesteen erityksestä käytettäessä suuria glykopyrrooniumbromidiannoksia. Tämän havainnon merkitys ihmisen kannalta ei ole selvä.

Neostigmiinimetilsulfaatin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei erityisohjeita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyttä kuvaavien otsikoiden alle seuraavasti (yleisin ensin): hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tuntematon:

Immuunijärjestelmä: Yliherkkyys, angioedeema, anafylaktinen reaktio.

Antikoliiniesteraasivaikutuksensa vuoksi Robinul-Neostigmin-injektionesteessä oleva neostigmiinimetilsulfaatti voi aiheuttaa bronkospasmeja, bradykardiaa, syljenerityksen lisääntymistä, hikoilua, mioosia, oksentelua, paksusuolentulehdusta ja ripulia, kiihottaa maha-suolikanavan toimintaa, ja aiheuttaa kouristuksia, tajunnan menetystä ja hengitysvajausta.

Robinul-Neostigmin-injektionesteen sisältämä glykopyrroniumbromidi voi aiheuttaa suun kuivumista, silmien akkommodaatiohäiriöitä, virtsaretentiota, ummetusta, sydänkipua ja huimausta sekä estää hikoilua.

Molemmat aineosat voivat aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä, ihottumaa, uneliaisuutta, päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua ja näön muutoksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Glykopyrroniumbromidin yliannostuksen oireet ovat luonteeltaan perifeerisiä. Oireita voidaan hoitaa antamalla potilaalle kvartenaarista ammoniumantikoliiniesteraasia, esim. neostigmiinimetilsulfaattia 1,0 mg jokaista parenteraalisesti annettua glykopyrroniumbromidimilligrammaa kohti.

Neostigmiinimetilsulfaatin yliannostuksen oireita (syljeneritys, nenävuoto, levottomuus, kylmä hiki, akuutti ahdistuneisuus, oksentelu, raajojen kylmyys, hengenahdistus, bradykardia, bronkospasmi) voidaan hoitaa antamalla potilaalle 0,2-0,6 mg glykopyrroniumbromidia tai 0,4-1,2 mg atropiinia. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä hengitysvajausta ja hengityksen mekaaninen avustaminen voi olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antikoliiniesteraasit: Neostigmiini, yhdistelmävalmisteet
ATC-koodi: N07AA51

Glykopyrrooniumbromidi on antikolinerginen kvaternaarinen ammoniumyhdiste. Se on hyvin ionisoitunut fysiologisessa pH:ssa eikä siksi juuri läpäise veri-aivoestettä eikä istukkaa. Vaikutus alkaa n. 3 minuutin kuluttua, eli jonkin verran hitaammin kuin atropiinin. Vaikutus kestää n. 6 tuntia.

Neostigmiinimetilsulfaatti on kvaternaarinen ammoniumantikoliiniesteraasi. Aika vaikutuksen alkamiseen, eli nondepolarisoivilla aineilla anestesian yhteydessä aiheutetun lihasrelaksaation kumoamiseen on sama kuin glykopyrrooniumbromidilla (3 min). Robinul-Neostigmin-injektioneste aiheuttaa vähemmän alkuvaiheen takykardiaa ja antaa paremman suojan neostigmiinimetilsulfaatin kolinergisiä vaikutuksia vastaan kuin atropiinin ja neostigmiinimetilsulfaatin seos. Lisäksi keskushermostolliset antikolinergiset vaikutukset jäävät vähäisemmiksi, koska glykopyrrooniumbromidi tunkeutuu keskushermostoon vain vähäisessä määrin.

5.2 Farmakokinetiikka

Glykopyrrooniumbromidin jakautumisesta on vain vähän tietoa. Kvartenaariset ammoniumantimuskariinit ionisoituvat hyvin fysiologisessa pH:ssa ja niiden rasvaliukoisuus on heikko. Siten ne eivät läpäise helposti veri-aivoestettä tai istukkaa. Glykopyrrooniumbromidi erittyy sappeen.

Laskimonsisäisen annon jälkeen seerumin glykopyrrooniumbromidipitoisuus pienenee nopeasti, niin että 5 minuutin kuluttua seerumissa on alle 10 % annoksesta ja lääke on käytännöllisesti katsoen kokonaan poistunut 1/2-3 tunnin kuluttua annosta.

Glykopyrrooniumbromidin eliminaation puoliintumisaikaa ei ole määritetty. Pieni määrä glykopyrrooniumbromidia metaboloituu useiksi metaboliiteiksi. Glykopyrrooniumbromidi erittyy pääasiassa muuttumattomana sapon kautta ulosteeseen sekä virtsaan.

Neostigmiinimetilsulfaatti eliminoiduu nopeasti. Laskimonsisäisen annon jälkeen puoliintumisaika plasmassa on 47-60 minuuttia, keskimääräinen puoliintumisaika 53 minuuttia.

Neostigmiinimetilsulfaatti erittyy pääasiassa virtsaan. Lisäksi se hydrolysoituu koliiniesteraasin vaikutuksesta ja metaboloituu maksassa mikrosomaalisten entsyymien vaikutuksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdistelmästä ei ole tehty prekliinisiä toksisuuskokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti, vedetön sitruunahappo, natriumhydroksidi (tarvittaessa) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Robinul-Neostigmin-injektionestettä ei saa sekoittaa mihinkään muuhun valmisteeseen eikä laimentaa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 x 1 ml, neutraali (Ph.Eur. tyyppi 1), läpinäkyvä lasiampulli, jossa on katkaisu-ura.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei ole.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10728

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.5.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.9.2016