

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trobigard Auto-injector 2 mg/220 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De voorgevulde injector bevat 2 ml oplossing als een vaste dosiscombinatie van twee actieve bestanddelen:

- Atropinesulfaat 1 mg/ml met een eenmalige dosis van 2 mg
- Obidoximechloride 110 mg/ml met een eenmalige dosis van 220 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Heldere gele oplossing met een pH van 2,6 – 4,2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De Trobigard Auto-injector is geïndiceerd voor de spoedbehandeling van gekende of vermoede blootstelling aan zenuwmiddelen of toxische organofosfaten bij volwassenen > 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het gebruik van deze noodbehandeling dient beperkt te worden tot getraind personeel, na het herkennen van de symptomen van mogelijke vergiftiging met orgaanfosfaatenuw of toxische middelen.

Dosering

Uitsluitend voor intramusculair gebruik.

Het geneesmiddel is bedoeld voor eenmalig gebruik. De injectie kan door kleding worden toegediend.

Zelftoediening: Gebruik de auto-injector onmiddellijk na het herkennen van de effecten van mogelijke vergiftiging met orgaanfosfaatenuw of toxische middelen zoals onverklaarbare loopneus/speekselvorming/scheuren, beklemmend gevoel op de borst met moeite met ademen, wazig zicht, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, buikkrampen, onvrijwillig plassen/defecatie, onvrijwillige schokken/trekkingen/krampen, wankelingen, hoofdpijn, slaperigheid en/of stuip trekkingen. Als de symptomen aanhouden na toediening van de eerste auto-injectie, moet een tweede auto-injectie worden toegediend, tot maximaal 3 auto-injecties.

Eerste hulp van anderen: Voor degenen die de auto-injectie niet zelf kunnen toedienen en die de hierboven vermelde toxische effecten vertonen (zie de rubriek Zelftoediening) of in coma zijn of een

ademhalingsstilstand hebben ondergaan, dien dan de auto-injectie(s) toe zoals beschreven in de rubriek Zelftoediening, tot maximaal 3 auto-injecties.

Medische hulp: Personen of personen die eerste hulp verlenen aan personen die denken dat ze zijn blootgesteld aan een zenuwmiddel moeten de juiste procedures van de overheid volgen en medische hulp inroepen na toediening van de Trobigard Auto-injector.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de Trobigard Auto-injector bij kinderen in de leeftijd van < 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

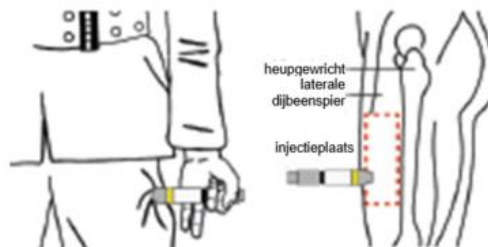
Injecteer de dosis in de Trobigard Auto-injector in het anterolaterale (buitenste) deel van de dij, door de kleding, indien nodig.

De Trobigard Auto-injector wordt als volgt gebruikt:

1. Verwijder de rode apparaatvergrendeling. Pak alleen het grijze bovenste deel van de auto-injector vast.
2. Druk de auto-injector hard op de buitenkant van het dijbeen totdat de injectorfunctie (klik) vastklikt.
3. Houd 10 seconden lang stevig op zijn plaats.



Voor zelftoediening/eerste hulp/buddytoediening, dien toe op de injectieplaats zoals hieronder weergegeven:



Een enkele dosis is mogelijk niet voldoende om de effecten van cholinerge overstimulatie tegen te gaan. Wacht daarom een paar minuten om te beoordelen of er verbetering van de symptomen is. Als er geen/bepaalde verbetering is, dien dan een tweede auto-injectie toe. Als er nog steeds geen verbetering is, kan een derde auto-injectie worden toegediend. In ernstige gevallen van blootstelling aan zenuwmiddelen kunnen er tegelijkertijd drie auto-injecties worden toegediend.

Zie rubriek 6.6 voor informatie over verwijdering.

4.3 Contra-indicaties

Voor levensbedreigende symptomen als gevolg van zenuwmiddel- of organofosfaatvergiftiging zijn er geen absolute contra-indicaties voor het noodgebruik van de Trobigard Auto-injector, aangezien de voordelen van de toediening in dergelijke situaties zwaarder wegen dan de mogelijke negatieve effecten die kunnen optreden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik

Alleen gebruiken als eerste spoedbehandeling bij gekende of vermoede zenuwmiddel- of organofosfaatvergiftiging. Naast het gebruik van het product moet onmiddellijk definitieve medische

zorg worden ingeroepen om de behandeling van klinische symptomen te ondersteunen, waaronder ontsmetting en overdracht naar een medische instelling.

Hoewel een allergische reactie op de actieve bestanddelen (zie rubriek 2) en/of de hulpstoffen (zie rubriek 6.1) van dit geneesmiddel mogelijk is, is het gebruik van de auto-injector niet gecontra-indiceerd in levensbedreigende situaties.

De auto-injector mag niet worden gebruikt als de symptomen van vergiftiging langer dan 24 uur aanwezig zijn, aangezien het beoogde gebruik uitsluitend een spoedbehandeling is.

Let op: Het hulpmiddel moet in de verpakking worden bewaard totdat u klaar bent om het te gebruiken om te voorkomen dat de rode veiligheidsdop per ongeluk wordt verwijderd. De dop ontgrendelt het hulpmiddel voor activering. Verwijder de dop pas als u klaar bent om een injectie uit te voeren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij mensen. Op basis van de niet-klinische gegevens wordt geen bewijs verwacht van relevante geneesmiddelinteracties tussen atropine en obidoxime (zie rubriek 5.3).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1 000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat atropine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van obidoxime bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van de Trobigard Auto-injector te vermijden tijdens de zwangerschap, behalve in levensbedreigende situaties wanneer er sprake is geweest van mogelijke blootstelling aan chemische zenuwmiddelen of organofosfaatvergiftigen waarbij het voordeel opweegt tegen de risico's (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Atropine/metabolieten wordt/worden uitgescheiden in de moedermelk; bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen van behandelde vrouwen zijn effecten aangetoond (zie rubriek 5.3).

Het is niet bekend of obidoxime/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

De Trobigard Auto-injector mag alleen worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven in levensbedreigende situaties waarin er sprake is van mogelijke blootstelling aan chemische zenuwmiddelen of organofosfaatgif, waarbij het voordeel opweegt tegen het risico voor de zuigeling (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Van atropine is gekend dat het de mannelijke vruchtbaarheid in dierstudies belemmert (zie rubriek 5.3). Het is niet gekend of obidoxime/metabolieten invloed hebben op de vruchtbaarheid.

De Trobigard Auto-injector mag alleen worden gebruikt in levensbedreigende situaties waarin er mogelijke blootstelling is geweest aan chemische zenuwmiddelen of organofosfaatgifstoffen waarbij het voordeel opweegt tegen het risico (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen speciale beperkingen of voorzorgsmaatregelen omdat dit preparaat uitsluitend bedoeld is voor gebruik in noodsituaties.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar voor het vaste dosis combinatieproduct (atropinesulfaat/obidoximechloride-coformulering) waarmee de frequentie van bijwerkingen met de Trobigard Auto-injector kan worden geschat.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Aangezien er geen informatie beschikbaar is voor de Trobigard Auto-injector, is de informatie in

Tabel 1 afkomstig van gekende bijwerkingen die individueel gemeld zijn voor atropine en voor obidoxime. Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak:	≥ 1/10
Vaak:	≥ 1/100, < 1/10
Soms:	≥ 1/1 000, < 1/100
Zelden:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Zeer zelden:	< 1/10 000, inclusief geïsoleerde meldingen
Niet gekend:	Kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld uit de literatuur voor atropinesulfaat en obidoximechloride

Systeemorgaanklasse	Atropinesulfaat injectie		Injectie met obidoximechloride	
	Bijwerkingen	Frequentie	Bijwerking	Frequentie
Psychiatrische aandoeningen	Slapeloosheid, zenuwachtigheid	Niet gekend		
	Rusteloosheid, agitatie, verwardheid, opwinding, hallucinaties (vooral bij hogere doseringen). Delirium	Vaak		
	Psychotische reacties	Soms		
Zenuwstelselaandoeningen	Gevoelloosheid (hypoesthesie), hoofdpijn, duizeligheid, ataxie (verminderde bewegingscoördinatie)	Niet gekend	Dysgeusie (smaak van menthol)	Niet gekend
	Bewusteloosheid, geheugenstoornissen, concentratiestoornissen, coördinatiestoornissen	Vaak		
	Epileptische aanval slaperigheid	Zelden		
Oogaandoeningen	Accommodatieverlamming met verstoring van het gezichtsvermogen dichtbij	Vaak		
	Visuele stoornissen: Mydriasis (verwijding van de pupil), remming van accommodatie, wazig zicht, fotofobie	Zeer vaak		
	Verhoogde oogspanning	Niet		

Systeemorgaanklasse	Atropinesulfaat injectie		Injectie met obidoximechloride	
	Bijwerkingen	Frequentie	Bijwerking	Frequentie
		gekend		
Hartaandoeningen	Acuut myocardinfarct ¹	Niet gekend	Hartritmestoornis	Niet gekend
	Tachycardie, ritmestoornissen, voorbijgaande exacerbatie van bradycardie	Vaak		
	Atriumaritmieën, ventrikelfibrilleren, angina, hypertensieve crisis	Zeer zelden		
Bloedvataandoeningen	Opvliegingen	Vaak		
Maagdarmstelselaandoeningen	Vermindering van speekselsecretie, droogheid van de mond (droge mond), moeite met slikken (dysfagie), moeite met praten, dorst, parasymphatische remming van het maagdarmkanaal (constipatie en reflux), remming van maagsecretie, verlies van smaak, misselijkheid, braken, opgeblazen gevoel	Zeer vaak	Droge mond	Niet gekend
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische geelzucht ² , leverfunctie abnormaal ³ , verhoogde leverenzymen, tijdelijke 'leverfunctiestoornissen'	Niet gekend
Immuunsysteem	Allergische reacties	Zelden		
	Anafylaxie	Zeer zelden		
Onderzoeken			Verandering in electrocardiogram, verhoogde hartslag, verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk	Niet gekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Remming van de parasymphatische controle van de urineblaas, urineretentie	Vaak		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen	Verminderde bronchiale secretie ⁴	Zeer vaak		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Roodheid (met opvliegingen)	Niet gekend		
	Anhidrose, urticaria, huiduitslag	Zeer vaak		
Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen	Spierzwakte	Niet gekend	Spierzwakte	Niet gekend
Algemene aandoeningen en	Hyperthermie	Vaak	Het warm hebben, het	Niet

Systeemorgaanklasse	Atropinesulfaat injectie		Injectie met obidoximechloride	
	Bijwerkingen	Frequentie	Bijwerking	Frequentie
toedieningsplaatsstoornissen			koud hebben, gevoeligheid voor kou	gekend
¹ Grote doses blokkeren vagale impulsen met als gevolg een toename van de hartslag met mogelijke atriale aritmieën, AV-dissociatie en meerdere ventriculaire ectopische slagen, ST-elevatie, acuut myocardinfarct. ² Bij doses hoger dan 3 000-10 000 mg binnen 1-3 dagen ³ Bij doses hoger dan 2 000 mg ⁴ Kan uitdroging van restsecretie en vorming van dikke bronchiale pluggen veroorzaken die moeilijk uit de luchtwegen kunnen worden verwijderd.				

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosis

Er zijn geen gegevens over overdosissen bij gebruik van de Trobigard Auto-injector. Vanwege het beperkte aantal Trobigard Auto-injectoren toegewezen voor 'zelf' (1-3 injectoren) en 'buddy' (1-3 injectoren) toediening is overdosering onwaarschijnlijk. De onjuiste of onbedoelde toediening van de Trobigard Auto-injector kan echter leiden tot een hogere dan de aanbevolen dosis met atropine en/of obidoxime; daarom kunnen de bijwerkingen vermeld voor atropine en obidoxime afzonderlijk in rubriek 4.8 meer uitgesproken zijn.

Behandeling

In geval van overdosering moet fysostigmine, 1 tot 4 mg, intraveneus, intramusculair of subcutaan worden toegediend. De dosis kan indien nodig worden herhaald, omdat deze snel uit het lichaam wordt verwijderd. Diazepam 10 tot 20 mg kan worden toegediend voor sedatie van een delirante patiënt. Er moet een adequate luchtweg worden gehandhaafd en respiratoir falen moet onmiddellijk worden behandeld met standaard noodprocedures.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antidotum, ATC-code: V03AB

Werkingsmechanisme

Trobigard Auto-injector combineert twee actieve bestanddelen: atropinesulfaat en obidoximechloride, om de effecten van blootstelling/vergiftiging van orgaanfosfaatzenuwgas (OP)-stoffen tegen te gaan.

Atropine is een competitieve remmer van ACh voor de orthosterische ACh-locatie op muscarinereceptoren in het perifere en centrale zenuwstelsel (CZS).

Het belangrijkste werkingsmechanisme van obidoxime is het omkeren van de binding van OP-verbindingen aan de AChE en het heractiveren van het cholinesterase-enzym, zolang reactivering mogelijk is (leeftijd). Oximen, die nucleofiele stoffen zijn, reactiveren de normale AChE-functie door verwijdering van de fosforyle groep in het actieve centrum van het enzym en herstel van de enzymactiviteit.

Farmacodynamische effecten

Atropine is een effectief en snel werkend antidotum om de muscarinesymptomen van een intoxicatie met OP-zenuw te controleren, veroorzaakt door verhoogde acetylcholine (ACh)-niveaus en overstimulatie van muscarinereceptoren.

Atropine remt de samentrekking van gladde spieren en de klieren worden geïnnerveerd door postganglionische cholinerge zenuwen. Perifere effecten omvatten tachycardie, verminderde productie van speeksel, zweet, bronchiale, nasale, lachrymale en maagsecreties, verminderde darmmotiliteit en remming van de mictie. Atropine verhoogt de sinusfrequentie en de sinoatriale en AV-geleiding. Meestal wordt de hartslag verhoogd, maar er kan een eerste bradycardie optreden. Atropine remt de afscheiding in de gehele luchtwegen en ontspant de gladde spieren in de bronchiale vaten, waardoor luchtwegverwijding ontstaat. In het CZS heeft atropine weinig effect, maar slechts gedeeltelijk tegen de convulsieve effecten van OP-vergiftiging. Atropine heeft geen invloed op nicotinereceptoren en behandelt daarmee niet de nicotinesymptomen en -verschijnselen van OP-vergiftiging, waaronder spierfasciculaties, krampen, zwakte en diafragmatisch falen.

Obidoxime is een causaal antidotum aangezien het de oorzaak van de door organofosfaten geïnduceerde symptomen tegengaat (d.w.z. remming van acetylcholinesterase en daaropvolgende accumulatie van acetylcholine). Het is een effectieve aanvulling op de symptomatische en absoluut essentiële behandeling van OP-vergiftiging met atropine. Daarnaast wordt aangenomen dat obidoxim een aanvullende werking uitlokt om de nicotinesymptomen van zenuwintoxicatie (zoals die geproduceerd door ACh-stimulatie bij de neuromusculaire overgang) te verlichten die niet vatbaar zijn voor behandeling met atropine.

Samengevat, atropinesulfaat verdringt ACh van de muscarinereceptoren en obidoximechloride heractiveert AChE. De combinatie van deze stoffen met synergetische werkingsmechanismen maakt initiële behandeling in het veld mogelijk na blootstelling aan mogelijk fatale OP-zenuwmiddelen totdat het slachtoffer een medische instelling bereikt voor verdere behandeling.

Klinische werkzaamheid

Om ethische redenen zijn er geen klinische gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij mensen die de werkzaamheid van de Trobigard Auto-injector testen bij proefpersonen die zijn blootgesteld aan zenuwmiddelen. Er zijn twee onderzoeken naar de werkzaamheid bij dieren uitgevoerd met de formulering van de Trobigard Auto-injector, zie rubriek 5.3.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”. Dit betekent dat om ethische redenen het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het FAGG zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPK aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Atropine: Atropine wordt snel geabsorbeerd na intramusculaire toediening. Maximale effecten worden na 20-30 minuten bereikt.

Obidoxim: Na intramusculaire toediening worden de maximale concentraties in het bloed na 20-40 minuten bereikt.

Distributie

Atropine: Na dosering verspreidt atropine zich snel met slechts 5% in het bloedcompartiment. Verdelingsvolume is 1-1,7 l/kg. De initiële halfwaardetijd voor distributie is ongeveer één minuut. De eiwitbinding is 40-50%.

Aangenomen wordt dat penetratie van atropine groter is in het centrale zenuwstelsel dan in lumbaal cerebrospinaal vocht (CSF), compatibel met de gekende centrale anticholinerge effecten van het geneesmiddel.

Obidoxim: Het verdelingsvolume van obidoxime is 0,171 l/kg bij gezonde vrijwilligers, 0,321 l/kg bij patiënten met een orgaanfosfaatintoxicatie. Obidoxime is niet merkbaar gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Atropine: Atropine wordt in de lever gemetaboliseerd door microsomale monooxygenasen. De belangrijkste metabolieten van atropine zijn onder meer noratropine (24%), atropine-N-oxide (equatoriaal-isomeer) (15%), tropine (2%) en tropicazuur (3%) die via de urine worden uitgescheiden. Ongeveer 50% van de toegediende dosis atropine wordt onveranderd uitgescheiden.

Obidoxim: Er werden geen adequate onderzoeken naar biotransformatie van obidoximechloride uitgevoerd. Het grootste deel van de toegediende dosis obidoximechloride wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

Atropine: Na dosering past de eliminatie van atropine in een model met twee compartimenten met een intrinsieke klaring van 5,9-6,8 ml/kg/min. Bifasische eliminatie kenmerkte een dominante plasmahalfwaardetijd van 2-3 uur in de eliminatiefase en terminale halfwaardetijd van 12-38 uur. De biliaire excretie van atropine is verwaarloosbaar klein.

Obidoxim: De halfwaardetijd bedraagt ongeveer 2 uur. De eliminatie is renaal, zonder levermetabolisme. Na 8 uur wordt 87% van de toegediende hoeveelheid uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Atropine: De farmacokinetiek van atropine is niet-lineair na intraveneuze toediening van 0,5 tot 4 mg.

Obidoxim: Er zijn geen gegevens beschikbaar over de dosisconcentratie van obidoximechloride.

Kenmerken bij patiënten:

Verschillen in de farmacokinetiek van oximen, waaronder obidoxime, zijn waargenomen bij OP-vergiftigde patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers. In het bijzonder zijn de halfwaardetijd en gemiddelde plasmaconcentratie verhoogd bij patiënten in vergelijking met gezonde proefpersonen vanwege een lagere klaring. Veranderingen in de hemodynamiek, een vermindering van de renale bloedstroom en mogelijke nierinsufficiëntie bij patiënten met OP-vergiftiging kunnen deze verschillen verklaren. Deze verschillen kunnen voordeel opleveren bij het handhaven van therapeutische niveaus en het mogelijk maken van een langere periode voor het reactiveren van OP remde AChE.

Er zijn geen dergelijke verschillen waargenomen met de farmacokinetiek van atropine tussen OP-vergiftigde patiënten en gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Omdat het onethisch is om klinische onderzoeken met de Trobigard Auto-injector uit te voeren, werden twee dieronderzoeken uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van het product vast te stellen. Eén onderzoek bepaalde het niveau van bescherming dat werd geboden door humaan-equivalente doses van de Trobigard bij cavia's subcutaan (SC) die werden blootgesteld aan (sub)letale en supraletale niveaus van sarine (GB). Het beschermingsniveau werd gedefinieerd door (1) het

verminderen van tekenen en symptomen bij een (sub)letale GB-dosis en (2) het verlengen van de overlevingsstijd bij een supraletale GB-dosis. De farmacokinetiek van zowel atropinesulfaat als obidoximechloride was proportioneel bij 1 en 3 humane equivalente doses en slechts een korte, kleine toename van de hartslag werd waargenomen als bijwerking.

Er werd een tweede onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid van Trobigard tegen VX-vergiftiging te testen in een caviamodel en PK-profielen van de atropinesulfaat- en obidoximechloride-componenten van Trobigard te vergelijken, toegediend als coformulering en afzonderlijk bij zowel naïeve als VX-blootstellingsdieren. Met Trobigard behandelde dieren vertoonden een belangrijke verbetering in overlevingspercentage bij zowel subletale als supraletale blootstellingsniveaus van VX in vergelijking met medium behandelde dieren. Trobigard presteerde beter dan de enkelvoudige toediening van atropine, en in mindere mate alleen obidoxime.

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om mogelijke toxiciteit van de coformulering van atropinesulfaat en obidoximechloride te evalueren. Zowel atropine als obidoxime zijn geneesmiddelen met een ruim therapeutisch bereik en een relatief lage zelftoxiciteit.

Uit dierstudies is gebleken dat atropineniveaus de maximale concentratie C_{max} sneller bereikten na de Trobigard Auto-injectorformulering in vergelijking met injectie met de enkele atropinesulfaatformulering. Andere parameters die de biologische beschikbaarheid vertegenwoordigen, c_{max} en AUC voor atropinesulfaat, waren dezelfde. De PK van obidoximechloride was vergelijkbaar voor de Trobigard Auto-injector en enkelvoudige toediening. Deze resultaten toonden daarom aan dat het combineren van de twee geneesmiddelen, atropinesulfaat en obidoximechloride, in een auto-injector-coformulering het gedrag van de geneesmiddelen niet verandert in vergelijking met de behandeling en toediening van de enkele componenten.

In de voltooide cavia-onderzoeken die ter ondersteuning van deze toepassing werden uitgevoerd, werd geen bewijs gevonden van geneesmiddel-op-geneesmiddel-interactie tussen atropine en obidoxime in een coformulering. Wanneer farmacokinetische profielen van atropine en obidoxime afzonderlijk werden geïnjecteerd, vergeleken met de Trobigard Auto-injectorformulering toegediend aan naïeve dieren, bleek dat atropine de maximale concentratie significant sneller bereikte in de trobigard auto-injectorformuleringgroep. Deze bevinding toont geen vertraging in het bereiken van de maximale concentratie, wat aangeeft dat vertraging in atropinisatie als gevolg van de aanwezigheid van obidoxime niet wordt verwacht voor de Trobigard Auto-injector.

Atropinesulfaat

Veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde toediening

Grote doses atropine produceerden herhaalde dagelijkse remming van kliersecreties bij puppy's; een dodelijke cachexie was vergelijkbaar met die van fibrocysteuze ziekte van de pancreas. Pancreatische fibrose en cystvorming werden echter niet geproduceerd.

Acute toxiciteit

Acute toxiciteit van atropine veroorzaakte twee soorten sterfgevallen bij konijnen: convulsieve sterfgevallen die binnen een half uur na de intramusculaire injectie van een dodelijke dosis atropinesulfaat bij jonge konijnen werden geproduceerd. Bij jonge mannelijke albinoratten veroorzaakte intramusculaire injectie van dodelijke doses atropinesulfaat twee soorten overlijden, een vroege hypothermische dood en een vertraagde cachectische dood. Bij honden produceerde Atropine mydriasis en bradycardie gevolgd door een voorbijgaande toename van de hartslag. Grotere doses veroorzaakten depressie van het CZS, wankel lopen, opwinding, blaffen, tremor en stuiptrekkingen, vooral in de achterbenen, dorst en braken, depressie, zwakte en verlies van eetlust. Nog grotere doses verlamde ademhaling en geblokkeerde spinale reflexen. Grote herhaalde doses veroorzaakten apathie, prikkelbaarheid, verlies van eetlust, braken en gewichtsverlies.

Mutageniciteit en genotoxiciteit

Atropine veroorzaakte aspecifieke aggregatie van chromosomen, beschouwd als geen cytogenetisch gevaar. Atropinesulfaat werd als negatief beoordeeld in de Ames assay, met behulp van een of meer *Salmonella typhimurium* standaardstammen (TA98, TA100, TA1535, TA1537 en TA1538).

Teratogeniciteit

Atropine-injectie in kippeneieren veroorzaakte geen teratogene afwijkingen.

Atropine gegeven aan rattenwifjes van dag 7 tot 19 van de zwangerschap resulteerde in ontwijking van leerstoornissen bij hun jongen in vergelijking met de controlegroep. De bevindingen suggereren dat prenatale blootstelling aan sympatholytica nadelige effecten kan hebben op de gedragsontwikkeling van jongen.

Reproductietoxiciteit

Onderzoeken hebben aangetoond dat de vruchtbaarheid van atropine bij mannelijke ratten verstoord is door het remmen van sperma en spermatransport van de zaadleiters en de zaadblaasjes naar de plasbuis tijdens het emissieproces.

Onderzoeken hebben aangetoond dat sporen van atropine in de moedermelk voorkomen en antimuscarine-effecten bij de zuigeling kunnen veroorzaken en dat borstvoeding kan worden geremd.

Obidoximechloride

Volgens dierstudies is obidoximechloride een werkzame stof met relatief lichte intrinsieke toxiciteit en een grote therapeutische index. De acute symptomen van vergiftiging zijn spierzwakte, motorische verlamming en opwinding, dyspneu en respiratoire verlamming.

Mutageniciteit

In vitro onderzoeken met obidoximechloride hebben geen mutagene eigenschappen aangetoond.

In vivo mutageniciteitsgegevens over obidoximechloride zijn niet beschikbaar.

Reproductietoxiciteit

Er zijn geen onderzoeken naar reprotoxiciteit bij dieren. In één geval leidde de toediening van obidoxime (1 250 mg in 24 uur) aan een vrouw in de vijfde maand van de zwangerschap niet tot bijwerkingen bij de moeder of het kind.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fenol

Water voor injecties

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaring voorafgaand aan uitgifte aan individuen: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

In gebruik: Vanaf de datum van aflevering aan de persoon kan de Trobigard Auto-injector worden gebruikt gedurende een periode van maximaal 3 maanden zonder speciale bewaarcondities; bewaar deze echter niet in de koelkast of vriezer. Het product moet dan worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De auto-injector is een volledig geïntegreerd systeem dat bestaat uit een glazen (type I glazen) patroon met 2 ml oplossing voor injectie, naald, injectiemechanisme omgeven door een stevige ondoorzichtige behuizing en een rode veiligheidsdop. Het is voor eenmalig gebruik, de patroon kan niet worden vervangen. Elke auto-injector wordt in een plasticfolie verpakt worden.

De verpakkingsgrootte is vijftig (50) individuele auto-injectors verpakt in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Er is een oefenhulpmiddel (zonder naald en werkzame stof) beschikbaar om het juiste gebruik van de Trobigard Auto-injector aan te tonen. Trainingsoefenhulpmiddelen kunnen worden aangevraagd door een e-mail te sturen naar MedicalInformation@ebsi.com.

Nadat het geneesmiddel is toegediend, moet de naald tegen een hard oppervlak worden gedrukt om de naald terug te buigen tegen de auto-injector. Houd gebruikte auto-injector(en) bij de patiënt, zodat ander medisch personeel weet hoeveel injecties er zijn toegediend.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal moet worden afgevoerd in overeenstemming met de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Emergent Netherlands B.V.
Strawinskylaan 411
1077XX
Amsterdam
Nederland
MedicalInformation@ebsi.com
Telefoon: +31 (0) 20 575 2727
Fax: +31 (0) 20 575 2726
24-uur (België): 800.40719

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE580071

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 18 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2022