

FACHINFORMATION
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NEOSTIG 0,5 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg Neostigminmetilsulfat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 3,4 mg Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NEOSTIG 0,5 mg Injektionslösung wird angewandt

- zur Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien.
- bei Myasthenia gravis.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien

Patienten ab 20 kg Körpergewicht erhalten 1 ml bis 4 ml NEOSTIG 0,5 mg (entsprechend 0,5 mg bis 2 mg Neostigminmetilsulfat). Im Bedarfsfall können bis zu 10 ml NEOSTIG 0,5 mg gegeben werden (entsprechend 5 mg Neostigminmetilsulfat).

Die Maximaldosis von 5 mg Neostigminmetilsulfat sollte nicht überschritten werden.

Zur Vermeidung muskarinartiger Nebenwirkungen wird die gleichzeitige Gabe von 0,6 mg bis 1,2 mg Atropinsulfat i. v. empfohlen. Bei Patienten mit Bradykardie wird empfohlen, Atropinsulfat ein paar Minuten vor Neostigmin zu verabreichen.

Kinder unter 20 kg Körpergewicht erhalten 0,05 mg Neostigminmetilsulfat pro Kilogramm Körpergewicht.

Die Injektion erfolgt langsam intravenös über 60 Sekunden.

Myasthenia gravis

Erwachsene erhalten mehrmals täglich 1 bis 5 ml NEOSTIG 0,5 mg (entsprechend 0,5 mg bis 2,5 mg Neostigminmetilsulfat). Die Maximaldosis von 20 mg Neostigminmetilsulfat sollte nicht überschritten werden.

Kinder unter 12 Jahren: erhalten Einzeldosen von 0,2 bis 0,5 mg, deren Gabe bei Bedarf wiederholt werden kann.

Neonatale Myasthenia gravis: Einzeldosen von 0,05 bis 0,25 mg alle 4 Stunden bis zum Abklingen der Symptome. Eine Behandlung über einen Zeitraum von mehr als 8 Wochen ist nur sehr selten nötig.

Die Injektion erfolgt subkutan oder intramuskulär. Bei guter Verträglichkeit ist die Anwendungsdauer nicht begrenzt.

Ältere Patienten: es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Niereninsuffizienz ist die Elimination verlängert. Die Dosis sollte entsprechend angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

NEOSTIG 0,5 mg Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Neostigmin oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien (Suxamethonium-Salze, Decamethonium-Salze),
- mechanische Obstruktion des Magen-Darmtraktes oder der Harnwege
- Peritonitis

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit

- Asthma bronchiale
- Hyperthyreose
- Parkinsonismus
- Epilepsie
- Herzinsuffizienz
- frischem Myokardinfarkt
- Herzrhythmusstörungen
- Bradykardie und AV-Block
- Niereninsuffizienz
- Hypotension
- Vagotonie
- Magengeschwür
- nach Operationen am Magen-Darm-Trakt oder der Harnblase
- bei Personen mit WPW-Syndrom (Wolff-Parkinson-White-Syndrom), da bei diesen lebensbedrohliche Tachyarrhythmien auftreten können.
- bei herztransplantierten Personen, da mit schwerwiegenden kardialen Reaktionen gerechnet werden muss
- postoperativen Kreislaufkrisen oder Schock

NEOSTIG 0,5 mg 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

Bei Anwendung von NEOSTIG 0,5 mg Injektionslösung sind möglich:

- eine verstärkte Wirkung von Morphin und Morphinderivaten und Barbituraten,
- cholinerge Krisen durch andere direkte oder indirekte Parasympathikomimetika bei Patienten mit Myasthenia gravis,

- langanhaltende Bradykardien und Hypotonie bei Vorbehandlung mit Beta-Rezeptorenblockern.

Die gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Verapamil mit neuromuskulären Blockern kann zu einer verstärkten Muskelblockade führen, die resistent gegenüber einer Aufhebung durch Neostigminmethylsulfat ist. Sie kann aber durch Edrophoniumchlorid aufgehoben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Methylprednisolon und Neostigminmethylsulfat kann die Symptome von Myasthenia gravis verschlimmern. Kortikosteroide sollten daher an alternierenden Tagen beginnend mit geringen Dosen und langsamer Dosissteigerung gegeben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Neostigmin ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften untersucht.

Die intravenöse Gabe von NEOSTIG 0,5 mg sollte in der Schwangerschaft wegen der möglichen Gefahr einer Frühgeburt vermieden werden.

Nach Behandlung der Mutter mit NEOSTIG 0,5 mg sind Neugeborene in den ersten zehn Tagen nach Geburt auf Anzeichen einer Myasthenie zu überwachen.

Da Neostigmin eine quartäre Ammoniumverbindung ist, die bei physiologischem pH-Wert ionisiert vorliegt, ist eine Plazentapassage und ein Übergang von NEOSTIG 0,5 mg in die Muttermilch unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen. Bei zwingender Indikation sollte deshalb aus Sicherheitsgründen abgestillt werden.

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

NEOSTIG 0,5 mg kann durch Miosis und Akkomodationsstörungen die Sehleistung und somit das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Neostigmin kann unerwünschte funktionelle Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem haben. Muskarinartige Nebenwirkungen können sich in Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Magen- Darm-Krämpfen, verstärktem Harndrang, vermehrter Peristaltik und Bronchialsekretion, Speichel- und Tränenfluss sowie in Bradykardie, Blutdruckabfall, Miosis äußern. Paradoxe Reaktionen (Tachykardie, Hypertension) sind möglich. Nikotinartige Nebenwirkungen bestehen vor allem in Muskelspasmen, Muskelzuckungen und Muskelschwäche. Der cholinerge Effekt kann besonders störend sein, wenn Neostigmin zur Aufhebung der Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien verwendet wird, weshalb eine vorgängige Injektion mit Atropinsulfat empfohlen wird (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung bzw. 4.9 Überdosierung).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 10)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) kommen.

Psychiatrische Erkrankungen:

Angst, Unruhe

Erkrankungen des Nervensystems:

Ataxie, Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Dysarthrie, bei hoher Dosierung Lähmungen durch neuromuskulären Block

Augenerkrankungen:

Sehstörungen, Miosis, Ziliarspasmen, Nystagmus, gesteigerter Tränenfluss

Herzerkrankungen:

Arrhythmien, Bradykardie sowie Hypotonie bis hin zum Kreislaufkollaps, Herzstillstand

Bei Personen mit WPW-Syndrom wurden nach Gabe von Neostigmin lebensbedrohliche Tachyarrhythmien beobachtet.

Mit schwerwiegenden kardialen Reaktionen muss auch bei herztransplantierten Patienten gerechnet werden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bronchospasmus, erhöhte bronchiale Sekretion, Atemstillstand

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Krämpfe des Magen-Darm-Trakts, erhöhte Peristaltik, Zunahme von Speichelfluss

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Zunahme von Schweißsekretion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Muskelkrämpfe, Muskelfaszikulationen, Spasmen, Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Vermehrtes Harnlassen

Chirurgische und medizinische Eingriffe:

Postoperativ:

Sehr häufig: Bradykardie.

Sehr selten: Herzstillstand

Nach ileorektalen Anastomosen treten vermehrt Anastomosenlecks auf.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu einer cholinergen Krise führen, die sowohl durch muskarinerge als auch durch nikotinerge Effekte gekennzeichnet ist.

Erste Zeichen einer Überdosierung, die durch muskarinerge Effekte verursacht werden, sind Magen-Darmkrämpfe, verstärkte Peristaltik, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, unwillkürliche Stuhl- und Blasenentleerung, Schweißausbrüche, vermehrter Speichelfluss, erhöhte Bronchialsekretion, Miosis, Bradykardie und Hypotonie.

Nikotinerge Effekte sind unwillkürliche Zuckungen, Muskelspasmen und allgemeine Schwäche. Muskelschwäche ist ein Symptom sowohl der cholinergen Krise als auch der

Myasthenia gravis. Deshalb ist es sehr wichtig, zwischen diesen beiden Symptomen zu unterscheiden, da deren Behandlung eine völlig andere ist. Zur Behandlung der muskarinergen Effekte von Neostigmin werden 1 bis 2 mg Atropinsulfat i.v. als Antidot (Maximaldosis 4 mg) verwendet. Auf die nikotinergen Effekte hat Atropin keinen Einfluss.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cholinesterasehemmer, Neostigmin ATC-Code: N07AA01

Neostigmin ist ein peripher wirkender, reversibler Cholinesterase-Hemmstoff. Es führt am Auge zu Kontraktion des Ziliarmuskels, Miosis, Hemmung der Akkomodation und Abnahme des intraokulären Drucks, am Herzen zu Abnahme der Herzfrequenz und der Erregungsleitungsgeschwindigkeit, an den Bronchien zu Kontraktion der Muskulatur und Zunahme der Sekretion, im Gastrointestinaltrakt zu Zunahme der Sekretion von Magen und Dünndarm, zu Kontraktion der Gallenblase, des Harnleiters, des Harnblasendetrusors und zu Relaxation des Harnblasensphinkters und zu Zunahme der Schweißsekretion. In der Skelettmuskulatur kommt es bei geringen Dosen zu Erregungszunahme (Faszikulationen) und bei hohen Dosen zu Dauerdepolarisation (Lähmungen). Neostigmin ist kaum lipidlöslich und passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke, so dass zentralnervöse Wirkungen nicht auftreten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Neostigmin wird als quartäre Ammoniumverbindung nach oraler Gabe nur schlecht resorbiert. Bei der Ratte werden bei Gabe von 1 bis 50 mmol ¹⁴C-markiertem Neostigmin ca. 5 % absorbiert. Beim Menschen wird nach oraler Gabe von 30 mg Neostigminbromid eine durchschnittliche Bioverfügbarkeit von etwa 1 % bis 2 % angenommen, wobei erhebliche interindividuelle Schwankungen auftreten können.

Distribution

Nach parenteraler Gabe verteilt sich Neostigminbromid rasch im Extrazellulärraum mit Verteilungshalbwertszeiten zwischen 1 und 3 Minuten. Besonders hohe Konzentrationen werden in Muskel- und Lebergewebe gefunden.

Metabolismus

Der Abbau von Neostigmin findet vermutlich in der Leber statt. Metaboliten sind Hydroxyphenyltrimethylammonium-Ionen, Hydroxyphenyltrimethylamin sowie deren glukuronidierte Konjugate.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Gabe liegt zwischen 24 und 80 Minuten, die Clearance zwischen 9 und 14 ml/min pro Kilogramm Körpergewicht. Nach intramuskulärer Gabe von Neostigmin werden etwa 80 % innerhalb von 24 Stunden im Urin unverändert oder als Metaboliten ausgeschieden: ca. 50 % unverändert, 15 % als 3-Hydroxyphenyltrimethylammonium-Ionen und 15 % als unbekannte Metaboliten. Bei Kindern zwischen 2 und 12 Monaten ist die Eliminationshalbwertszeit signifikant niedriger.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Elimination verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen Toxizität an Ratte und Kaninchen zeigte sich, dass es bei chronischer Gabe von Neostigmin zu einer Toleranzentwicklung kommt, die auf eine Abnahme der Acetylcholinrezeptoren zurückgeführt wird.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Neostigmin zum genotoxischen Potenzial verliefen negativ. Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Neostigmin ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften untersucht. In einer klinischen Studie mit 22 Schwangeren, die Neostigmin im ersten Trimenon der Schwangerschaft erhielten, zeigte sich keine Beziehung zu kongenitalen Defekten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, 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

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen (Typ I gemäß Ph.Eu.) zu 1 ml Injektionslösung

Packung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

WABOSAN Arzneimittelvertriebs GmbH
Anton Anderer Platz 6
A-1210 Wien

Tel: 01/270 03 70

Fax: 01/270 03 70 20

E-mail: office@wabosan.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig