

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Syntostigmin 15 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje neostigmini bromidum 15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 102 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

Popis přípravku: bílé tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Terapie myasthenia gravis.

Terapie hypoaktivity detruzoru neurogenního i non-neurogenního původu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Dávkování

Terapie myasthenie gravis

Dospělí: 15 mg každé 3–4 hodiny, v případě potřeby je možné dávku individuálně zvýšit, nepřekračovat denní dávku 150 mg.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nad 40 kg se doporučuje užívat 15 mg každé 4 hodiny.

Terapie hypoaktivity detruzoru neurogenního i non-neurogenního původu

Dospělí: 15 mg 3–6x denně, vždy v odstupu alespoň 4 hodiny.

Způsob podání

Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo i po jídle.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, bromidy nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Mechanická obstrukce trávicího ústrojí.
- Mechanická obstrukce močového ústrojí, nebo retence moči ji doprovázející.
- Peritonitida.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je třeba u pacientů se závažnou bradykardií nebo AV blokádou, u nichž může při podávání neostigminu dojít ke zhoršení.

Opatrnosti je třeba u pacientů s bronchiálním astmatem nebo pneumonií, u nichž může dojít při podávání neostigminu ke zvýšení bronchiální sekrece a zhoršení onemocnění.

Dále je třeba opatrnosti u pacientů s infekcí močových cest, u nichž může dojít ke zhoršení příznaků onemocnění.

Opatrnosti je také zapotřebí u pacientů, kteří nedávno podstoupili operaci střev nebo močového měchýře, z důvodu zvýšeného rizika perforace.

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu nebo u pacientů náchylných k arytmiím, z důvodu zvýšení rizika výskytu arytmií.

Opatrnosti je zapotřebí při podání neostigminu pacientům s peptickou vředovou nemocí z důvodu exacerbace onemocnění v důsledku zvýšení sekrece kyseliny chlorovodíkové.

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšenou činností štítné žlázy nebo s vagotonií, z důvodu zvýšeného rizika atriálních fibrilací.

Opatrnosti je také zapotřebí při podání neostigminu pacientům s epilepsií nebo Parkinsonovou chorobou, u nichž může dojít k vyvolání příznaků onemocnění nebo jejich exacerbaci.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Neostigmin může zvyšovat účinky těchto látek:

Beta-blokátory a digoxin

U pacientů užívajících beta-blokátory nebo digoxin může při současném podání neostigminu dojít ke vzniku závažné bradykardie a hypotenze. Současně může také dojít ke zhoršení příznaků myasthenie gravis.

Suxamethonium

Neostigmin může prodloužit nervosvalovou blokádu vyvolanou suxamethoniem. Léková interakce je závažná především po injekční aplikaci neostigminu nebo u pacientů s deficitem pseudocholinesterázy. Mechanismus vzniku této lékové interakce spočívá ve zpomalení biotransformace suxamethonia inhibicí cholinesteráz navozenou neostigminem.

Morfín a jeho deriváty

Neostigmin může zvyšovat účinek morfinu a jeho derivátů. Vzhledem k tomu, že tyto látky vyvolávají respirační depresi, mají být používány s opatrností u pacientů, kteří v důsledku myasthenie gravis trpí respirační insuficiencí.

Látky zvyšující účinek neostigminu:

Účinek neostigminu mohou zvyšovat léčiva s cholinomimetickým účinkem (např. kognitiva ze skupiny inhibitorů acetylcholinesterázy, např. donepezil, galantamin nebo rivastigmin).

Neostigmin může snižovat účinek těchto látek:

Myorelaxancia

Neostigmin blokuje účinky nedepolarizujících myorelaxancií (např. tubokurarin). Tohoto účinku se využívá po operacích k ukončení svalové relaxace.

Látky snižující účinek neostigminu:

Kortikosteroidy

Účinek neostigminu snižují, až antagonizují kortikosteroidy (včetně mineralokortikoidu fludrokortisonu). Při vzájemné kombinaci byla pozorována protrahovaná svalová deprese, která se postupně rozvíjí několik desítek hodin nebo dní souběžné terapie. Současné podávání kortikosteroidů nebo fludrokortisonu pacientům s myasthenia gravis kompenzovaných neostigminem je potenciálně nebezpečná. Mechanismus vzniku této lékové interakce není znám.

Atropin

Účinek neostigminu mohou snižovat až antagonizovat léčiva s anticholinergním účinkem, např. atropin který blokuje muskarinové účinky neostigminu.

Antimalarika a antiarytmika

Chlorochin, hydroxychlorochin a antiarytmika jako např. chinidin, prokainamid, a propafenon blokuji acetylcholinové receptory, a tím může dojít ke snížení účinku neostigminu a zhoršení příznaků myasthenie gravis.

Lokální anestetika esterového typu

Lidokain a prokain mohou zvyšovat blokádu nervosvalového přenosu a snižovat uvolňování acetylcholinu.

Antibiotika

Aminoglykosidová, linkosamidová a polypeptidová antibiotika, dále fluorochinolony, rolitetracyklin, oxytetracyklin, erythromycin a telithromycin mohou vyvolávat svalovou slabost (neuromuskulární blokádu) u pacientů s myasthenia gravis. Tato blokáda může být odstraněna podáním neostigminu, přesto by tato antibiotika měla být podávána u pacientů s myasthenia gravis s opatrností. Může být nutné upravit dávku neostigminu.

Halogenovaná inhalační anestetika

Pacienti s myasthenií gravis jsou náchylnější ke komplikacím během celkové anestezie, a proto mají být inhalační anestetika (desfluran, sevofluran, isofluran, halothan) používána s opatrností. Je třeba titrace dávkování podle monitorované neuromuskulární aktivity. Inhalační anestetika snižují neuromuskulární přenos a zesilují účinek neuromuskulární blokády nedepolarizujících myorelaxancií.

Blokátory vápníkových kanálů

Současné podání blokátorů vápníkových kanálů, jako je např. verapamil, s neuromuskulárními blokátory může vést k zesílení neuromuskulární blokády.

Lithium

Lithium snižuje uvolňování acetylcholinu na neuromuskulární ploténce, a tím může dojít ke snížení účinku neostigminu a zvýšení svalové slabosti u pacientů s myasthenií gravis.

Tramadol

Při současném podání může dojít ke zvýšení rizika výskytu epileptických záchvatů, hlavně u starších pacientů s epilepsií, předchozími záchvaty nebo s rizikem vzniku záchvatů (trauma na hlavě, mozkový nádor, metabolické poruchy, alkohol, infekce CNS).

Bupropion

Při současném podání může dojít ke zvýšení rizika výskytu epileptických záchvatů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neostigmin nemá teratogenní vlastnosti. Neostigmin, stejně jako jiné inhibitory cholinesterázy, může po parenterálním podání stimulovat děložní kontraktilitu a vést u těhotných žen v pokročilém stádiu těhotenství k předčasnému porodu. Po perorálním podání je výskyt stimulace děložní práce nepravděpodobný. S podáváním neostigminu v těhotenství jsou dosud jen omezené zkušenosti. Perorálně aplikovaný neostigmin podávaný těhotným ženám nevedl k výskytu malformací nebo jiného poškození plodu. Může však vyvolat přechodnou svalovou slabost u novorozenců. Dle klasifikace rizik v těhotenství používané v USA je řazen do kategorie C, dle australské klasifikace je řazen do kategorie B₂. V těhotenství je jeho podávání možné pouze v nezbytně nutných případech.

Kojení

Není přesně známo, v jakém množství neostigmin přechází do mateřského mléka. Chemicky podobný pyridostigmin proniká do mateřského mléka v koncentraci odpovídajících koncentracím plazmatickým. Použití neostigminu v období kojení je možné za zvýšené opatrnosti a pravidelného monitorování pacientky a dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Především na začátku terapie může neostigmin vyvolat miózu a poruchy akomodace. Neostigmin neovlivňuje nepříznivě pozornost pacienta a jeho schopnost soustředění. Lékař proto musí individuálně posoudit pacientovu schopnost obsluhovat stroje, pracovat ve výškách nebo řídit motorová vozidla.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky neostigminu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	méně časté	Hypersenzitivní reakce (kožní vyrážka)
Poruchy oka	časté	mióza*, zvýšená tvorba slz*
Srdeční poruchy	méně časté	bradykardie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	zvýšená bronchiální sekrece *
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	průjem*, hypersekrece slin*, nauzea*, zvracení*, křečovitě bolesti břicha*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi časté	hyperhidróza*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	méně časté	svalové záškuby až křeče**
Poruchy ledvin a močových cest	méně časté	časté nutkavé nucení na močení*

- * patří mezi muskarinové nežádoucí účinky
- ** patří mezi nikotinové nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování či intoxikace neostigminem se projevuje intenzivními muskarinovými a nikotinovými účinky. V popředí klinických symptomů intoxikace stojí úzkost, slabost, únava, závratě, bolesti hlavy, mióza, nauzea, zvracení, kolikovitě bolesti břicha, průjem, hypersalivace, pocení a bradykardie. Může se rozvinout extrémní svalová slabost, která může progredovat do celkové paralýzy včetně okohybných a dýchacích svalů. U těžké intoxikace stav progreduje do epileptických paroxysmů, kómatu, plicního edému s výraznou bronchiální sekrecí, hypoxie, objevují se arytmie. Může být také přítomna hyperglykemie a glykosurie bez ketonurie. Extrémně vysoké dávky neostigminu vedou ke stimulaci CNS s následnou depresí CNS, k nervosvalové blokáde provázené respirační depresí až paralýzou a úmrtím.

Léčba

U závažné intoxikace se doporučuje standardní postup: zajištění průchodnosti dýchacích cest, odsávání bronchiálního sekretu a dostatečná ventilace a oxygenace. Atropin zruší muskarinový efekt neostigminu. Atropin se aplikuje v dávce 1–2 (případně až 4) mg intramuskulárně nebo raději intravenózní injekcí, u těžké intoxikace každých 20–30 minut, dokud se neobjeví známky atropinizace (zarudnutí a suchost kůže, mydriáza a tachykardie).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: parasymptomimetika, inhibitory acetylcholinesterázy, ATC kód: N07AA01

Neostigmin je nepřímé parasymptomimetikum, jehož mechanismus účinku spočívá v reverzibilní inhibici acetylcholinesterázy, což vede k přechodnému zvýšení koncentrace acetylcholinu mimo jiné v okolí cholinergních receptorů. Zvýšená nabídka acetylcholinu vede následně ke zlepšení přenosu nervových vzruchů zprostředkovaných cholinergními receptory. Nejvýraznější farmakologické účinky se projevují na neuromuskulární ploténce kosterních svalů (zvyšuje svalovou kontrakci a zlepšuje svalovou výkonnost), dále v oblasti oka (vyvolává miózu), urogenitálního systému (zvyšuje tonus detruzoru), gastrointestinálního traktu (stimuluje motilitu trávicího ústrojí a zvyšuje tonus žaludku), respiračního ústrojí (může vést k bronchokonstrikci, vede ke zvýšení salivace), potních žláz (zvyšuje sekreci) a kardiovaskulárního ústrojí (může vést k bradykardii).

Hlavní klinické využití neostigminu spočívá v terapii myasthenie gravis, pro které je charakteristický relativní deficit acetylcholinu na cholinergních receptorech neuromuskulární ploténky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání má neostigmin malou absolutní biologickou dostupnost (1–2 %), a to vzhledem k velmi nízké lipofilitě. Vazba na plazmatické bílkoviny je též nízká (15–25 %). Po perorálním podání účinek nastupuje během 45–75 minut, maximálních plazmatických hladin (1–5 µg/ml) je dosaženo za 60–120 minut po podání a účinek obvykle přetrvává 3–6 hodin. Distribuční objem neostigminu je 0,26–0,34 l/kg. Biologický poločas je 1,5–2 hodiny.

Neostigmin se částečně biotransformuje v játrech na neúčinné metabolity (3-hydroxyphenyltrimethylamonium, 3-hydroxyphenyldimethylamin a jejich glukuronidy). Během 24 hodin po perorálním podání neostigminu se přibližně 80 % podané dávky vyloučí močí, z toho přibližně 50 % v nezměněné formě a přibližně 30 % ve formě metabolitů. Při těžké poruše funkce ledvin dochází k mírnému (ale statisticky významnému) prodloužení biologického poločasu neostigminu, které však nevede k nutnosti úpravy dávek či změn dávkových intervalu u této skupiny pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční studie provedené u zvířat neprokázaly poškození fertility, teratogenní nebo kancerogenní účinky neostigminu. Neostigmin nemá mutagenní vlastnosti. U zvířat prostupuje neostigmin placentou a přechází do mateřského mléka.

Toxikologické studie provedené na potkanech, myších nebo kočkách prokázaly pouze účinky související s nadměrným farmakologickým působením. Nebyla pozorována žádná specifická orgánová toxicita. Neostigmin je po perorálním podání relativně netoxický. LD₅₀ po perorálním podání činilo u potkanů 51 mg/kg, u myší 7 mg/kg a u koček 7,5 mg/kg. Výrazně vyšší akutní toxicitu má neostigmin po parenterálním podání. Po intravenózní aplikaci činila LD₅₀ u potkanů 0,165 mg/kg, u myší 0,13 mg/kg a u koček 0,171 mg/kg. Po subkutánní aplikaci činila LD₅₀ u potkanů 0,37 mg/kg a u myší 0,42 mg/kg. Bezpečnost neostigminu byla navíc prověřena jeho dlouhodobým používáním v klinické praxi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
bramborový škrob
mastek
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Balení v lahvičce: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Balení v blistru: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- a) skleněná lahvička s uzávěrem z plastické hmoty, krabička.
- b) PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

67/535/69-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 10. 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 10. 2020