

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Syntostigmin 0,5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje neostigminii metilsulfas 0,5 mg.
Obsah sodíku v přípravku: 3,542 mg/ml, to odpovídá 0,154 mmol/ml.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).
Popis přípravku: čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek je určen pro léčbu dospělých, dospívajících a dětí v následujících indikacích:
myasthenia gravis,
útlum střevní peristaltiky až paralytický ileus,
antidotum myorelaxačního účinku tubokurarinu a jiných nedepolarizujících (kompetitivních) myorelaxancií.

Přípravek je určen pro léčbu dospělých a dospívajících v indikaci:
pooperační retence moči.

4.2 Dávkování a způsob podání

Myasthenia gravis

Dospělí a dospívající pacienti:

Doporučená dávka je 0,5 – 2,5 mg neostigminium-metilsulfátu intramuskulárně nebo subkutánně ve vhodných intervalech tak, že se celková denní dávka obvykle pohybuje v rozmezí 5–20 mg. Účinek jednorázové dávky přetrvává obvykle 2–4 hodiny.

Pediatrická populace

Novorozenci

Počáteční dávka je obvykle 0,1 mg neostigminium-metilsulfátu intramuskulárně. Poté je dávka titrována individuálně. Obvyklá dávka je 0,05 – 0,25 mg neostigminium-metilsulfátu intramuskulárně nebo 0,03 mg/kg tělesné hmotnosti intramuskulárně, každé 2-4 hodiny, půl hodiny před jídlem. Denní dávka se postupně snižuje až do úplného vysazení přípravku.

Děti (<12 let):

Obvyklá dávka je 0,2–0,5 mg neostigminium-metilsulfátu intramuskulárně nebo subkutánně ve vhodných intervalech. Účinek jednorázové dávky přetrvává obvykle 2–4 hodiny.

Dávka se upravuje individuálně podle odpovědi pacienta.

Útlum střevní peristaltiky až paralytický ileus

Dospělí a dospívající pacienti:

0,5–2,5 mg neostigminium-metilsulfátu intramuskulárně, subkutánně nebo pomalou intravenózní injekcí po dobu alespoň jedné minuty, po 4–6 hodinách.

Pediatrická populace

Děti (<12 let):

0,02 mg/kg intramuskulárně nebo pomalou intravenózní injekcí, tj. do 1 roku 0,15 - 0,2 mg, od 1 roku do 6 let 0,25 - 0,3 mg, od 6 do 12 let 0,3 - 0,5 mg denně.

Pooperační retence moči

Dospělí a dospívající pacienti:

Iniciální dávka 0,5 mg neostigminium-metilsulfátu intramuskulárně nebo subkutánně opakovaná po 3 hodinách, nejméně po dobu 15 hodin, dokud nedojde k uvolnění močového měchýře.

Pokud během hodiny nestane močení, má být zvážena katetrizace.

Antidotum myorelaxačního účinku tubokurarinu a jiných nedepolarizujících (kompetitivních) myorelaxancií

Dospělí a dospívající pacienti:

Jednorázová dávka neostigminium-metilsulfátu 0,05 – 0,07 mg/kg tělesné hmotnosti, pomalou intravenózní injekcí po dobu alespoň jedné minuty. Maximální doporučená dávka neostigminium-metilsulfátu je u dospělých 5 mg.

K potlačení nežádoucích muskarinových účinků neostigminium-sulfátu se doporučuje podat současně atropin-sulfát v dávce 0,02 – 0,03 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně.

Pediatrická populace:

Děti (<12 let):

Jednorázová dávka neostigminium-metilsulfátu 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti, pomalou intravenózní injekcí po dobu alespoň jedné minuty. Maximální doporučená dávka neostigminium-metilsulfátu u dětí je 2,5 mg.

K potlačení nežádoucích muskarinových účinků neostigminium-metilsulfátu se doporučuje podat současně atropin-sulfát v dávce 0,02 mg/kg tělesné hmotnosti intravenózně.

Zvláštní populace

Starší pacienti: není třeba úprava dávkování.

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být neostigminium-metilsulfát podáván s opatrností (viz bod 4.4 SmPC a bod 5.2).

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba úprava dávkování.

Způsob podání

Intravenózní, intramuskulární a subkutánní podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Obstrukční ileus a mechanické obstrukce gastrointestinálního traktu.

Mechanické obstrukce močového traktu a retence moči je doprovodným symptomem.

Peritonitida.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Maximální opatrnosti je třeba u pacientů s bradykardií, srdeční arytmií nebo ICHS v anamnéze.

Pacienti s hyperreaktivitou na neostigmin v anamnéze mohou vykazovat těžké cholinergní reakce na léčivou látku. V těchto případech má být vždy dostupný atropin-sulfát jako antagonist muskarinového účinku. Neostigmin má být používán s opatrností u pacientů s epilepsií, vagotonii, hyperthyreózou a peptickým vředem.

Podávání inhibitorů cholinesterázy pacientům se střevní anastomózou může přispívat k ruptuře anastomózy a úniku střevního obsahu.

Neostigmin má být podáván s opatrností u:

Pacientů s bronchiálním astmatem, jelikož parasymptomimetické účinky neostigminu mohou způsobit bronchokonstrikci.

Pacientů s bradykardií s potenciálem k progresi v asystolii, která může nastat po intravenózním podání neostigminu bez současného podání atropinu.

Pacientů s Parkinsonovou chorobou, u nichž v důsledku zvýšené parasymptomimetické aktivity může dojít k vyvolání pooperačního bronchospazmu.

Pacientů, kteří nedávno podstoupili operaci střev nebo močového měchýře.

Pacientů s nedávno prodělaným infarktem myokardu.

Pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2 SmPC).

Přípravek může v určitých případech vyvolat paradoxní nežádoucí účinky - tachykardii a hypertenzi.

Inhibitory acetylcholinesterázy, jako je neostigmin, mohou inhibovat metabolismus suxamethonia, depolarizujícího neuromuskulárního blokátoru, a tím zvyšovat a prodlužovat jeho účinek. Proto se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.5).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 dg. myasthenia 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.

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 dg. 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.

Halogenovaná inhalační anestetika

Pacienti s dg. myasthenia 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.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Preklinické studie jsou nedostatečné ve vztahu k reprodukční toxicitě (viz bod 5.3).

Neostigmin, stejně jako jiné inhibitory cholinesterázy, může po parenterálním podání stimulovat děložní kontraktilitu a vést u těhotných žen v pokročilém stadiu těhotenství k předčasnému porodu. S podáváním neostigminu v těhotenství jsou dosud jen omezené zkušenosti, je proto nutné vždy zvážit poměr rizika a přínosu pro matku a plod. Neostigmin prochází placentární bariérou.

Kojení

Údaje o přestupu neostigminu do mateřského mléka jsou velmi omezené. Použití neostigminu v období kojení je možné pouze za zvýšené opatrnosti a pravidelného monitorování dítěte. Při jednorázovém použití není pravděpodobné významnější ovlivnění dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neostigmin nemá tlumivý vliv na centrální nervový systém, ale vyvolává miózu a rozmazané vidění do dálky a v konečném důsledku může ovlivnit pozornost při řízení motorového vozidla nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky 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).

Nežádoucí účinky neostigminu jsou převážně ty, které se projevují zvýšenou parasymptomimetickou aktivitou.

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy oka	není známo	mióza, zvýšená tvorba slz, porucha akomodace
Gastrointestinální poruchy	není známo	hypersekrece slin, nauzea, zvracení, břišní křeče, zvýšená střevní peristaltika, bolest břicha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	zvýšená bronchiální sekrece
Poruchy ledvin a močových cest	není známo	polakisurie

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. Extrémně vysoké dávky neostigminu vedou ke stimulaci CNS s následnou depresí CNS, k nervosvalové bloádě 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 cholinesterázy, ATC kód: N07AA01

Mechanismus účinku

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 gastrointestinálního 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).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Neostigminium-metilsulfát se rychle vstřebává z podkožních a muskulárních tkání.

Distribuce

Distribuční objem po intravenózní aplikaci neostigminium-metilsulfátu se pohybuje mezi 0,12-1,4 l/kg.

Neostigminium-metilsulfát se váže v 15-25 % na sérový albumin.

Biotransformace

Neostigminium-metilsulfát je metabolizován mikrozomálními enzymy v játrech a částečně se biotransformuje na neúčinné metabolity (3-hydroxyphenyltrimethylamonium, 3-hydroxyphenyldimethylamin a jejich glukuronidy).

Eliminace

Plazmatická koncentrace neostigminu klesá v průběhu 5 minut na 8 % původní hodnoty, přičemž jeho distribuční poločas je kratší než 1 minuta. Eliminační poločas po intravenózním a intramuskulárním podání se pohybuje v rozmezí 0,89-1,2 hod. Jednu hodinu po intravenózní aplikaci je možno v plazmě zjistit už jen stopová množství. Předpokládá se, že biotransformační pochody a biliární exkrece mohou sehrávat při eliminaci neostigminu významnou úlohu.

Při parenterálním podání se vylučuje neostigmin močí jak v nezměněné podobě (60 -70 %), tak i jeho metabolity.

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 intervalů u této skupiny pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií reprodukční a vývojové toxicity nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Voda pro injekci

Roztok kyseliny chlorovodíkové (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Syntostigmin může být ředěn vodou pro injekci.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku před otevřením:

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: ampulky z bezbarvého skla (třídy I), vložka z PVC, krabička.

Velikost balení: 10 ampulek po 1 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Likvidace

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Zacházení s přípravkem

Přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 – Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

67/771/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14.12.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 10.4.2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 5. 2021