

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Neostigmin Panpharma 0,5 mg/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadržava 0,5 mg neostigminijeva metilsulfata

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna tekućina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Miastenija gravis; antagonist nedepolarizirajuće neuromuskularne blokade; paralitički ileus; postoperativna urinarna retencija

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Neostigmin Panpharma daje se parenteralno. Kako bi se olakšalo liječenje od jednog do drugog načina davanja lijeka, slijedeće su doze približno jednakog djelovanja:  
0,5 mg intravenski = 1-1,5 mg intramuskularno ili supkutano

Ako je potrebno intravensko davanje Neostigmin Panpharma, treba ubrizgavati vrlo polagano. Pri davanju Neostigmin Panpharma, na raspolaganju uvijek mora biti štrcaljka za injekcije s atropin sulfatom kako bi se spriječile ozbiljne kolinergičke reakcije, ako bi do njih došlo.

#### Miastenija gravis:

##### ODRASLI:

Doze od 1 do 2,5 mg intramuskularnim ili supkutanim injekcijama daju se u razmacima tijekom dana kad je potrebno najviše mišićne snage (na primjer pri ustajanju i prije jela). Uobičajeno trajanje djelovanja doze iznosi 2 do 4 sata.

Ukupna dnevna doza obično se kreće od 5 do 20 mg u injekcijama, no nekim su bolesnicima možda potrebne i više doze.

##### NOVOROĐENČAD:

Početna doza Neostigmin Panpharma od 0,1 mg mora se dati intramuskularno. Doze koje slijede moraju se titrirati individualno, no uobičajeno je 0,05-0,25 mg po injekciji svaka 4 sata, i to pola sata prije hranjenja.

Ovo se liječenje obično ne provodi prije 8 tjedana života, osim u rijetkim slučajevima kongenitalne i obiteljske dječje miastenije.

#### STARIIJA DJECA:

0,2-0,5 mg mogu se dati injekcijom po potrebi.

Potreba za davanjem Neostigmin Panpharma obično se znatno smanjuje nakon timektomije ili kad se daje dodatna terapija (steroidi, imunosupresivni lijekovi).

Kad miastenični bolesnici dobivaju relativno visoke doze Neostigmin Panpharma, može se pokazati potreba za davanjem atropina ili ostalih antikolinergičkih lijekova, radi sprječavanja muskarinskih učinaka.

Treba imati na umu da je kod svih bolesnika moguća «kolinergička kriza» zbog previsoke doze Neostigmin Panpharma, koju treba razlikovati od «miastenične krize» uzrokovane pogoršanjem bolesti. Oba tipa krize manifestiraju se povećanom slabošću mišića, no dok miastenična kriza može zahtijevati intenzivnije antikolinesterazno liječenje, kolinergička kriza zahtijeva hitan prekid liječenja i uvođenje pravilnih potpornih mjera, uključujući respiratornu pomoć.

#### Antagonist nedepolarizirajućoj neuromuskularnoj blokadi

Općenito ne bi trebalo početi s obratom neuromuskularne blokade s pomoću Neostigmin Panpharma, sve dok ne postoji dokaz o spontanom izlječenju od paralize. Preporučuje se održavanje dobre ventilacije i prohodnosti dišnih putova bolesnika sve do uspostavljanja normalne respiracije.

#### ODRASLI I DJECA:

Jedna doza Neostigmin Panpharma 0,05-0,07 mg/kg tjelesne težine i atropina 0,02- 0,03 mg/kg tjelesne težine, koja se daje polaganom intravenskom injekcijom tijekom 1 minute, obično je dovoljna za potpuni povrat nedepolarizirajućeg miorelaksansa u roku od 5 do 15 minuta. Maksimalno preporučena doza Neostigmin Panpharma za odrasle iznosi 5 mg, a za djecu 2,5 mg. Dva se lijeka često daju istodobno, no kod bolesnika s naznakom bradikardije treba s pomoću atropina povisiti otkucaje pulsa na oko 80 u minuti, prije davanja Neostigmin Panpharma.

Brzina oporavka od neuromuskularne blokade određena je ponajprije intenzitetom blokade u trenutku djelovanja antagonista, no jednako je tako pod utjecajem drugih faktora, uključujući nazočnost lijekova (npr. anestetika, antibiotika, antiaritmika) i fizioloških izmjena (elektrolitska i acidobazna ravnoteža, oštećenje bubrega). Ovi faktori mogu spriječiti uspješan obrat s pomoću Neostigmin Panpharma, ili mogu dovesti do rekurarizacije nakon očito uspješnog obrata. Stoga je neminovno da bolesnici ne budu ostavljeni bez nadzora sve dok se ove mogućnosti ne isključe.

#### Ostale indikacije:

#### ODRASLI:

Uobičajena doza je 0,5-2,5 mg supkutanom ili intramuskularnom injekcijom. DJECA: 0,125-1 mg injekcijom. Učestalost ovih doza može varirati prema potrebama bolesnika.

#### STARIIJE OSOBE:

Nema posebnih preporuka u svezi s doziranjem Neostigmin Panpharma za starije bolesnike.

Sadržaj ampule Neostigmin Panpharma može se razrijediti vodom za injekcije. No, održavanje stabilnosti ne može biti zagarantirano kad se pripravci neostigmina razrjeđuju.

### **4.3. Kontraindikacije**

Neostigmin Panpharma ne smiju se davati bolesnicima s mehaničkom gastrointestinalnom ili urinarnom opstrukcijom. Neostigmin Panpharma je kontraindiciran u bolesnika s ustanovljenom preosjetljivošću na taj lijek.

Neostigmin Panpharma ne smije se upotrijebiti zajedno s depolarizirajućim miorelaksansima kao što je suksametonij, jer to može pojačati neuromuskularnu blokadu te rezultirati produženom apnejom.

#### **4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi**

Poseban oprez je potreban kad se Neostigmin Panpharma daju bolesnicima koji boluju od astme. Pažnju također treba posvetiti i bolesnicima s bradikardijom, nedavnom koronarnom okluzijom, hipotenzijom, vagotonijom, iritisom, hipertireozom, peptičkim ulkusom, epilepsijom ili parkinsonizmom.

Nakon intravenskog davanja Neostigmin Panpharma može doći do bradikardije, koja, ako se istodobno ne daje atropin, može biti veoma opasna za bolesnika.

Nema dokaza da Neostigmin Panpharma ima neke posebne učinke na starije osobe. Međutim, stariji bolesnici mogli bi biti podložniji disritmijama nego mlađe odrasle osobe.

Neostigmin Panpharma ne smije se davati tijekom anestezije ciklopropanom ili halotanom; međutim, može se primijeniti nakon što se ovi anestetici uklone.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lijekovi koji posjeduju blokirajuće neuromuskularno djelovanje, kao što su aminoglikozidi, klindamicin, kolistin, ciklopropan i halogenirani inhalacijski anestetici, mogu antagonizirati djelovanje neostigmina. Brojni lijekovi kao npr. kinin, klorokin, hidroksiklorokin, kinidin, prokainamid, propafenon, litij i beta-blokatori, koji mogu potaknuti pogoršavanje miastenije gravis, mogu smanjiti učinkovitost liječenja parasimpatomimeticima. Produljena bradikardija može se javiti u bolesnika koji primaju beta-blokatore nakon neostigmina. Antikolinesterazni lijekovi, kao što je neostigmin, mogu inhibirati metaboliziranje suksametonija i pojačati, odnosno produljiti njegovo djelovanje.

- Istodobnu oftalmičnu primjenu antikolinesteraznih lijekova, kao što je ekotiopat, potrebno je pažljivo razmotriti u bolesnika koji sistematski primaju neostigmin zbog miastenije gravis, budući da može doći do aditivne toksičnosti.
- Antimuskarinski lijekovi, kao što je atropin, antagoniziraju muskarinske učinke neostigmina.

##### Beta-blokatori

- Zabilježeno je više slučajeva bradikardije i hipotenzije u bolesnika koji su primali beta-blokatore nakon primjene neostigmina ili fizostigmina, ali nije zabilježena značajna promjena srčanog ritma u studiji na 8 bolesnika koji su primali piridostigmin i beta-blokatore. Beta-blokatori mogu pojačati simptome miastenije gravis i umanjiti učinak parasimpatomimetskog liječenja.

##### Blokatori kalcijevih kanalića

- Istodobna primjena blokatora kalcijevih kanalića, kao što je verapamil, i neuromuskularnih blokatora može izazvati produljenu blokadu mišića, otpornu na oporavak primjenom neostigmina, ali ne i na primjenu edrofonija.

##### Kortikosteroidi

- Premda uporaba glukokortikoida može popraviti stanje miasteničnih bolesnika, davanje metilprednizolona bolesnicima koji primaju neostigmin ili piridostigmin može uzrokovati pogoršanje simptoma uz produljenu slabost, koja često zahtijeva asistirano disanje. S obzirom na to da se nuspojave konkomitantne terapije obično javljaju prije bilo kakvih očekivanih koristi, preporučuje se

alternativna primjena glukokortikoida, u niskim dozama koje se postupno povisuju, sve do postizanja optimalnog učinka.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Neškodljivost Neostigmin Panpharma tijekom trudnoće ili dojenja nije utvrđena. Iako treba uzeti u obzir moguće rizike za majku i dijete, u odnosu na potencijalne koristi u svakom pojedinom slučaju, iskustvo s Neostigmin Panpharma kod trudnih bolesnica s miastenijom gravis nije pokazalo nepovoljan učinak lijeka na tijek trudnoće.

Budući da intenzitet miastenije gravis često znatno fluktuiraju, potrebna je posebna pažnja kako bi se izbjegla kolinergička kriza, kao posljedica predoziranja lijeka, ali inače postupak nije drukčiji nego kod bolesnica koje nisu trudne.

##### Dojenje

Promatranja pokazuju da se u majčino mlijeko izlučuju samo neznatne količine Neostigmin Panpharma; no unatoč tomu posebna pažnja mora se obratiti mogućim učincima na dojenčad.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Neostigmin može utjecati na vizualnu percepciju zbog mioze te poremetiti akomodaciju oka i smanjiti sposobnost upravljanja vozilom.

#### 4.8. Nuspojave

Nuspojave se prijavljuju prema učestalosti, na slijedeći način:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )
Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )
Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )
Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Moguće nuspojave:

##### Srčani poremećaji

Vrlo često: bradikardija (nakon operativnih zahvata)

Vrlo rijetko: zatajenje srca (nakon operativnih zahvata)

Nepoznato: usporeni otkucaji srca kao i sniženi krvni tlak sve do gubitka cirkulacije (kolaps).

##### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Nepoznato: bronhospazam.

##### Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: Preosjetljivost

##### Poremećaji probavnog sustava

Nepoznato: nakon umjetnog spajanja dijela tankog crijeva s debelim crijevom (ileorektalna anastomoza) sve se više pojavljuju propusna mjesta spojnog šava,

grčevi u području spoja želuca i crijeva; proljev; hipersalivacija

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: hiperhidroza.

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Nepoznato: kod visokih doza dolazi do paralize, mišićna slabost, grčevi mišića (spazmi), podrhtavanje mišića (fascikulacija).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Znakovi predoziranja zbog muskarinskih učinaka mogu uključivati abdominalne grčeve, pojačanu peristaltiku, proljev, mučninu i povraćanje, pojačanu bronhijalnu sekreciju, slinjenje, dijforezu i miozu. Nikotinski učinci očituju se u grčenju mišića, fascikulaciji i općoj slabosti. Također može doći do bradikardije i hipotenzije.

Mora se primijeniti umjetno ventiliranje ako je respiratorna depresija teška. Atropin sulfat 1-2 mg intravenski je antidot kod muskarinskih učinaka.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, inhibitori kolinesteraze (kolinergici), ATK oznaka: N07 AA01

Neostigmin Panpharma je reverzibilni antagonist acetilkolinesteraze, perifernog djelovanja. U oku dovodi do kontrakcije cilijarnog mišića, mioze, inhibicije akomodacije oka i smanjenja intraokularnog tlaka; u srcu do smanjenja srčane frekvencije i brzine provedbe podražaja; u bronhijima do kontrakcije muskulature i povećanja sekrecije; u GIT-u do povećanja sekrecije iz želuca i tankog crijeva, do kontrakcije žučnog mjehura, mokraćovoda, detruzora mokraćnog mjehura i opuštanja sfinktera mokraćnog mjehura te povećanja sekrecije znoja. Kod malih doza dolazi do povećanja podražaja (fascikulacija) u skeletnoj muskulaturi, a kod velikih doza dolazi do trajne depolarizacije (uzetosti). Neostigmin je jedva topljiv u lipidima te ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, tako da nema pojave učinaka na središnji živčani sustav.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Neostigmin je kvarterni amonijev spoj i kao takav se slabo resorbira iz probavnog sustava. Štakori su kod primjene od 1 do 50 mmol <sup>14</sup>C-obilježenog neostigmina apsorbirali oko 5% doze. Kod ljudi je nakon peroralne primjene 30 mg neostigmin bromida nađena prosječna bioraspodjelivost između 1 i 2%, pri čemu su moguće značajnije individualne oscilacije.

Primijenjen parenteralno kao neostigmin bromid, brzo se raspodjeljuje u izvanstaničnom prostoru. U nekoliko studija nađeno je poluvrijeme eliminacije od 1 do 3 minute. Osobito visoke koncentracije nađene su u mišićima i stanicama jetre. Neostigmin se najvjerojatnije metabolizira u jetri, a kao metaboliti neostigmina identificirani su hidroksifeniltrimetil-amonij i hidroksitrimetilamin te njihovi glukuronizirani konjugati. Nakon intramuskularne primjene oko 80% neostigmina izluči se tijekom 24 sata u urinu, bilo u nepromijenjenu obliku, ili u obliku metabolita. Oko 50% izluči se nepromijenjeno, 15% kao 3-hidroksifeniltrimetilamonij i 15% u obliku nepoznatih metabolita.

Poluvrijeme eliminacije nakon intravenske primjene je između 24 i 80 minuta, a klirens od 9 do 14 ml/(kg min).

U djece u dobi od 2 do 12 mjeseci poluvrijeme je izlučivanja neostigmina značajnije kraće. Kod oštećene funkcije bubrega poluvrijeme izlučivanja je produljeno.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Akutna toksičnost

Akutte LD<sub>50</sub> vrijednosti neostigmin metilsulfata kod miševa:

- nakon supkutanog davanja \_\_\_\_\_ 0,66 (0,56 ± 0,80) mg/kg tjelesne težine
- nakon intravenskog davanja \_\_\_\_\_ 0,47 mg/kg tjelesne težine.

LD<sub>50</sub> vrijednosti nakon petodnevne primjene tableta neostigmin bromida kod miševa su iznosile 7,95 ± 1,65 mg/kg tjelesne težine/dan, a kod štakora 154,5 ± 1,65 mg/kg tjelesne težine/dan

#### Kronična toksičnost

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i kunićima pokazalo se da u slučaju kronične primjene neostigmina dolazi do razvoja tolerancije, što se objašnjava smanjenjem acetilkolinških receptora.

#### Mutageni potencijal i kancerogeni potencijal

Neostigmin je nedovoljno ispitan glede mutagenosti. Postojeća ispitivanja ne upućuju na mutageni učinak. Ne postoje dugoročna ispitivanja o potencijalu lijeka da izazove tumore.

#### Reproduktivna toksičnost

Neostigmin je nedovoljno ispitan glede reproduktivno-toksikoloških svojstava. U kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo 22 trudnice koje su primile Neostigmin u prvom trimestru trudnoće, nije utvrđena nikakva povezanost s kongenitalnim defektima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH)  
voda za injekcije  
dušik (zaštitni plin)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.  
Injekcijske otopine ne smiju se miješati s drugim otopinama.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: lijek se mora primijeniti odmah po otvaranju.

Sadržaj ampule Neostigmin Panpharma može se razrijediti vodom za injekcije. Lijek se mora primijeniti odmah.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

**Nakon uporabe, sav preostali sadržaj ampule ne smije se dalje upotrebljavati.**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece!

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Unutarnje pakiranje sastoji se od ampule volumena 1 ml od smeđeg stakla (tip I).

Pakiranje 10 ampula.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Koristiti prema napatku liječnika.

Lijek se prije primjene mora vizualno pregledati: smiju se koristiti samo bistre otopine koje ne sadrže nikakve čestice.

Otopina za injekciju namijenjena je za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni sadržaj ampule potrebno je ukloniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Panpharma  
Z.I. du Clairay  
35133 Luitré  
Francuska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-444435358

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. 08.1996

Datum posljednje obnove: 29.09.2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08. rujna 2023.