

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neostigmin Jelfa, 0,5 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 0,5 mg neostygminy metylosiarczanu (*Neostigmini metilsulfas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.  
Bezbarwny, klarowny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- leczenie objawowe nużliwości mięśni w przypadku, gdy nie można zastosować doustnej postaci produktu leczniczego,
- zapobieganie i leczenie niedrożności pooperacyjnej przewodu pokarmowego i pooperacyjnego zatrzymania moczu, po wcześniejszym wykluczeniu przyczyn mechanicznych tych stanów,
- odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez niedepolaryzujące leki zwiotczające.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest do podania domięśniowego, dożylnego i podskórnego. Dawka dobową podawaną parenteralnie neostygminy nie powinna być większa niż 4-6 mg. Dawkowanie leku ustala lekarz.

#### **- Leczenie nużliwości mięśni w przypadku, gdy nie można zastosować doustnej postaci produktu leczniczego:**

##### *Dorośli:*

Należy podać 0,5 mg neostygminy metylosiarczanu 3 razy na dobę domięśniowo lub podskórnie. Kolejne dawki ustala się według indywidualnej reakcji pacjenta. Dawka terapeutyczna wynosi zwykle od 1 mg do 5 mg.

##### *Dzieci:*

Miastenia przejściowa noworodków, może być leczona 0,1 mg neostygminy metylosiarczanu do podania domięśniowego. Kolejne dawki ustala się według indywidualnej reakcji pacjenta, lecz zazwyczaj 0,05-0,25 mg domięśniowo, maksymalnie 0,03 mg/kg domięśniowo co 2 do 4 godziny. Z powodu samoistnego ustępowania choroby u noworodków, dobową dawkę powinna być zmniejszona przed całkowitym odstawieniem produktu. Dawka terapeutyczna u dzieci wynosi zwykle maksymalnie do 2,5 mg.

##### *Dzieci do 12 roku życia:*

Dawka zwykle stosowana wynosi 0,2-0,5 mg. Kolejne dawki ustala się według indywidualnej reakcji pacjenta.

**- Zapobieganie pooperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego i (lub) pooperacyjnemu zatrzymaniu moczu:**

*Dorośli:*

Zaleca się podanie 0,25 mg neostygminy metylosiarczanu podskórnie lub domięśniowo, jak najszybciej po operacji. Dawkę należy powtarzać co 4 do 6 godzin przez kolejne 2 do 3 dni.

**- Leczenie pooperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego:**

Jednorazowo należy podać 0,5 mg do 2 mg neostygminy metylosiarczanu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym, podskórnym lub domięśniowo.

Ciągły wlew dożylny neostygminy metylosiarczanu 0,4 mg-0,8 mg/h na 24 h.

**- Leczenie pooperacyjnego zatrzymania moczu:**

Jednorazowo należy podać 0,5 mg neostygminy metylosiarczanu podskórnie lub domięśniowo. Jeżeli w ciągu godziny nie wystąpi diureza, pacjentowi należy założyć cewnik. Jeżeli pacjent oddał mocz lub pęcherz został opróżniony, należy kontynuować podawanie we wstrzyknięciu 0,5 mg neostygminy metylosiarczanu co 3 godziny, przynajmniej pięciokrotnie.

**- Odwracanie bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego przez niedepolaryzujące leki zwiotczające:**

Zwykle podaje się dawkę 0,5 mg do 2 mg neostygminy metylosiarczanu w powolnym wstrzyknięciu dożylnym; w razie konieczności dawkę można powtórzyć, do dawki całkowitej – 5 mg neostygminy metylosiarczanu.

*Osoby z zaburzeniami czynności nerek:*

W niewydolności nerek zmniejsza się dawkę, ale nie trzeba zmieniać dawki w terapii nerkozastępczej.

*Osoby w podeszłym wieku:*

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania neostygminy metylosiarczanu u osób w podeszłym wieku.

*Uwaga:*

W przypadku dożylnego podawania neostygminy zaleca się, w celu przeciwdziałania niepożądanym działaniom muskarynowym, podanie siarczanu atropiny (10 µg/kg *iv.* co 3-10 min – aż do zaniku objawów muskarynowych) również dożylnie, w osobnej strzykawce. Zaleca się, aby wstrzyknięcia atropiny wykonać raczej kilka minut przed podaniem neostygminy niż podawać oba leki jednocześnie. Pacjentowi należy zapewnić dopływ tlenu do płuc i utrzymanie drożności dróg oddechowych, aż do całkowitego powrotu normalnego oddychania.

Optymalny czas podawania leku to okres hiperwentylacji, gdy stężenie dwutlenku węgla we krwi jest małe.

W przypadku pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego lub innymi ciężkimi schorzeniami, należy dokładnie ustalać wymaganą dla pacjenta dawkę neostygminy, stosownie do wskazań stymulatora nerwów obwodowych.

W przypadku bradykardii, częstość akcji serca należy zwiększyć do 80/minutę, przez wcześniejsze podanie atropiny.

Przed podaniem produktu leczniczego zawsze należy sprawdzić, czy nie pojawiła się zmiana barwy lub klarowności roztworu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na neostygminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- mechaniczna niedrożność przewodu pokarmowego, dróg moczowych, zapalenie otrzewnej, zakażenie dróg moczowych,

- w połączeniu z depolaryzującymi środkami zwiotczającymi mięśnie takimi, jak suksametonium, ze względu na możliwość nasilenia bloku nerwowo-mięśniowego i wydłużenie bezdechu.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania neostygminy metylosiarczanu u pacjentów z astmą oskrzelową.

Z ostrożnością należy stosować neostygminy metylosiarczan także u pacjentów chorych na padaczkę, chorobę Parkinsona, z niedawno przeżytym zamknięciem tętnicy wieńcowej, z bradykardią lub innymi zaburzeniami rytmu serca, hipotonią, wagotonią, nadczynnością tarczycy, czynną chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, niewydolnością nerek.

W przypadku stosowania dużych dawek neostygminy, zaleca się wcześniejsze lub jednoczesne podanie we wstrzyknięciu siarczanu atropiny. Należy pamiętać, że oba te produkty lecznicze nie mogą być podawane w jednej strzykawce. Ponieważ zawsze istnieje możliwość wystąpienia niespodziewanej reakcji uczuleniowej, należy mieć przygotowany zestaw do leczenia wstrząsu. Bardzo istotną rzeczą jest odróżnienie przełomu miastenicznego od cholinergicznego, wywołanego przedawkowaniem neostygminy metylosiarczanu. W obu przypadkach objawy są podobne (bardzo silne osłabienie mięśniowe), stany te wymagają jednak zupełnie odmiennego postępowania terapeutycznego.

W przypadku przełomu miastenicznego należy zastosować bardziej intensywne leczenie inhibitorami acetylocholinoesterazy w tym neostygminą. Natomiast w przypadku przełomu cholinergicznego należy natychmiast odstawić inhibitory acetylocholinoesterazy. W przypadku wystąpienia przełomu cholinergicznego zalecane jest także natychmiastowe podanie atropiny.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Neostygmina działa antagonistycznie w stosunku do środków wywołujących niedepolaryzacyjny blok płytki motorycznej, takich jak: wekuronium, pankuronium, rokuronium, atracurium, miwacurium, cisatracurium, doksakurium, pipekuronium, rapakuronium, tubokuraryna.

Lek nie przeciwdziała, a może nawet nasilić efekt zwiotczenia mięśni prądkowanych wywołany przez środki zwiotczające z grupy leków depolaryzujących, takich jak sukcyntylocholina.

Antybiotyki z grupy aminoglikozydów (neomycyna, streptomycyna, kanamycyna) wykazują łagodną, ale wyraźną aktywność blokowania złącza nerwowo-mięśniowego i nasilają działanie zwiotczające mięśni prądkowanych. Leki te powinny być stosowane u pacjentów z nużliwością mięśni tylko w wyjątkowych wypadkach, w dokładnie określonych wskazaniach, a jednoczesne dawkowanie leków blokujących cholinoesterazę (m.in. neostygmina) powinno być wyjątkowo dokładne i ostrożne.

Leki miejscowo znieczulające i niektóre leki znieczulające ogólnie (np. halotan, cyklopropan, enfluran, izofluran, desfluran, sewofluran), leki przeciwartymiczne (np. prokainamid, chinidyna) oraz inne leki, które wpływają na przewodność nerwowo-mięśniową (np. leki blokujące zwoje nerwowe jak: heksametonium czy trimetofan), mogą wywierać jako działanie niepożądane - blokowanie płytki nerwowo-mięśniowej. Leki te mogą być stosowane u pacjentów z nużliwością mięśni tylko w wyjątkowych przypadkach, a dawkę stosowanej jednocześnie neostygminy metylosiarczanu należy odpowiednio zwiększyć.

Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów cholinoesterazy u pacjentów leczonych neostygminą nie jest zalecane (ze względu na nasilenie efektów farmakologicznych i wzrost toksyczności).

Jednoczesne stosowanie kortykosteroidów może osłabić działanie neostygminy.

#### 4.6 Cięża i laktacja

Brak odpowiednich, kontrolowanych badań nad teratogennym działaniem neostygminy metylosiarczanu. Badań takich nie przeprowadzono ani na zwierzętach laboratoryjnych, ani u ciężarnych kobiet. Neostygminy metylosiarczan można stosować u kobiet w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Neostygmina podawana dożylnie ciężarnym kobietom w ostatnim okresie ciąży może zwiększać pobudliwość macicy i spowodować przedwczesny poród.

Brak danych o przenikaniu neostygminy do mleka kobiet karmiących. Ponieważ jednak ewentualna obecność neostygminy w mleku karmiących matek może być przyczyną ciężkich działań niepożądanych u dziecka, należy zdecydować albo o przerwaniu karmienia piersią albo o odstawieniu leku w okresie laktacji.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W czasie leczenia nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu, gdyż lek może zaburzać sprawność psychofizyczną.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych podano niżej przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### Zaburzenia serca:

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca (bradykardia zatokowa, tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy, rytm węzłowy), niespecyficzne zmiany w zapisie EKG jak również zatrzymanie akcji serca, omdlenia i spadki ciśnienia krwi.

##### Zaburzenia układu nerwowego:

Częstość nieznana: zawroty głowy, ataksja, drgawki, utrata przytomności, senność, bóle głowy, zaburzenia wymowy.

##### Zaburzenia oka:

Częstość nieznana: łzawienie, zwężenie źrenicy, zaburzenia widzenia.

##### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Częstość nieznana: zwiększone wytwarzanie wydzieliny w drogach oddechowych, duszność, zaburzenia oddychania, zatrzymanie oddechu oraz skurcz oskrzeli.

##### Zaburzenia żołądka i jelit:

Częstość nieznana: nudności, wymioty, wzdęcia, ślinotok, nasilenie perystaltyki, biegunka.

##### Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Częstość nieznana: zwiększenie częstości oddawania moczu.

##### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częstość nieznana: kurcze i drżenia mięśniowe, bóle stawów.

##### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Częstość nieznana: zwiększone pocenie się, zaczerwienienie skóry, osłabienie.

#### Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana: reakcje alergiczne (np. wysypka, pokrzywka) i anafilaktyczne.

#### Zaburzenia psychiczne:

Częstość nieznana: pobudzenie, uczucie strachu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie neostygminy metylosiarczanu może doprowadzić do przełomu cholinergicznego, charakteryzującego się przede wszystkim znacznym osłabieniem mięśniowym. Osłabienie to może objąć również mięśnie oddechowe, a przez to doprowadzić do bezdechu i śmierci. Podobne objawy występują również w przypadku przełomu miastenicznego (zaostżenia nużliwości mięśni), co powoduje duże trudności w prawidłowym rozpoznaniu na podstawie objawów klinicznych. Bardzo ważne jest prawidłowe rozróżnienie tych stanów, ponieważ ich leczenie jest zasadniczo różne, a nieprawidłowe rozpoznanie i w konsekwencji niewłaściwe leczenie może doprowadzić do zaostżenia działań niepożądanych. Dwa rodzaje przełomu mogą być rozróżnione w wyniku podania chlorowodoru edrofonium (krótko działającego inhibitora esterazy cholinowej) jak również poprzez ocenę kliniczną.

W przypadku przełomu miastenicznego należy zwiększyć dawkowanie leków z grupy środków blokujących esterazę cholinową (neostygmina), natomiast stwierdzenie przełomu cholinergicznego wymaga natychmiastowego odstawienia tych leków. W przypadku wystąpienia przełomu cholinergicznego zalecane jest także natychmiastowe podanie atropiny. Atropinę można również zastosować w przypadkach nasilenia działań niepożądanych neostygminy, takich jak bóle brzucha czy ślinotok. Należy jednak pamiętać, że podawanie atropiny może maskować nasilenie przełomu cholinergicznego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki parasympatykomimetyczne  
Kod ATC: N07AA01

Neostygmina hamuje hydrolizę acetylocholinę poprzez konkurowanie z nią o miejsce wiązania w cząsteczce esterazy cholinowej. W wyniku tej blokady dochodzi do zmniejszenia rozkładu acetylocholinę i do zwiększenia jej stężenia w złączu nerwowo-mięśniowym. Zwiększone stężenie acetylocholinę nasila przewodzenie w płycie nerwowo-mięśniowej, a także w synapsach układu przywspółczulnego, również w ośrodkowym układzie nerwowym. Kliniczne efekty podania neostygminy są więc związane z jej pośrednim działaniem pobudzającym na przewodzenie nerwowo-mięśniowe i układ przywspółczulny.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu domięśniowym neostygmina jest szybko wchłaniana i wydalana. Słabo przenika do ośrodkowego układu nerwowego. Największe stężenia we krwi obserwuje się po około 30 minutach od chwili podania, a okres półtrwania wynosi od 51 do 90 minut. Początek działania klinicznego pojawia się zwykle po 20 do 30 minutach i trwa od 2,5 do 4 godzin. Neostygmina wiąże się z białkami osocza w około 15% do 25%. Metabolizm neostygminy odbywa się w osoczu, gdzie jest hydrolizowana przez esterazę cholinową; jest również metabolizowana w wątrobie przez enzymy mikrosomalne. Około 80% leku wydalane jest w moczu w ciągu 24 godzin, w około 50% jako postać niezmiennona, a w około 30% w postaci metabolitów.

Po podaniu dożylnym okres półtrwania w osoczu waha się od 47 do 60 minut, średnio wynosi około 53 minuty. Okres półtrwania wydłuża się w przypadku niewydolności nerek, nawet o 250%. Również

u dzieci stwierdzono wydłużony okres półtrwania neostygminy we krwi, jednak nie ma to wpływu na czas działania leku na płytkę nerwowo-mięśniową.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań pozwalających ocenić działanie mutagenne i rakotwórcze neostygminy. Brak danych dotyczących wpływu neostygminy na płodność oraz reprodukcję.

W badaniach toksyczności ostrej i przewlekłej przeprowadzonych u szczurów obserwowano drobne zmiany w budowie końcowej części płytki mięśniowej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Kwas solny (do dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki OPC ze szkła bezbarwnego o pojemności 1 ml, pakowane we wkładki PCV (2×5 sztuk) w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 ampulek.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA  
ul. Wincentego Pola 21, 58-500 Jelenia Góra

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**