

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Neostigmin PANPHARMA, 0,5 mg/ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 1 ml Ampulle enthält 0,5 mg Neostigminmetilsulfat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien (Aufhebung der Wirkung bestimmter muskelerschlaffender Arzneimittel, die bei Operationen angewendet werden).

Myasthenia gravis (Erkrankung mit vorzeitiger Ermüdung der Muskeln bei Belastung).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung*Kinder und Jugendliche*

Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien:

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

Zur Vermeidung muskarinartiger Nebenwirkungen wird die gleichzeitige Gabe von 0,5 mg bis 1 mg Atropinsulfat i. v. empfohlen.

Kinder unter 20 kg Körpergewicht erhalten 50 µg Neostigminmetilsulfat pro Kilogramm Körpergewicht.

Myasthenia gravis:

Erwachsene erhalten mehrmals täglich 1 ml Neostigmin PANPHARMA (entsprechend 0,5 mg Neostigminmetilsulfat).

Art der Anwendung

Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien:

Die Injektion erfolgt langsam intravenös.

Myasthenia gravis:

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Neostigmin PANPHARMA darf nicht angewendet werden, bei

- Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien (Gabe bestimmter muskelerschlaffender Arzneimittel, z. B. Suxamethonium- oder Decamethonium-Salze),

- Entzündung der Regenbogenhaut des Auges (Iritis),
- Asthma bronchiale (Atemnotanfälle aufgrund einer Überempfindlichkeit),
- Überfunktion der Schilddrüse,
- Darmverschluss (Obstruktionsileus) sowie Verengungen oder Krämpfe des Darmkanals, der Gallenwege oder der Harnwege,
- Myotonie (Muskelkrämpfe nach willkürlichen Bewegungen), Parkinsonismus (Schüttellähmung, eine Erkrankung mit grobschlägigem Zittern, Bewegungsverlangsamung und Starre der Muskeln),
- postoperativen Kreislaufkrisen oder Schock (nach Operationen auftretende Krankheitserscheinungen mit plötzlichem Blutdruckabfall und verminderter Durchblutung).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Neostigmin PANPHARMA ist erforderlich, bei verlangsamtem Herzschlag, erniedrigtem Blutdruck, Herzschwäche und frischem Herzinfarkt. Sie dürfen Neostigmin PANPHARMA dann erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neostigmin PANPHARMA enthält Natrium, aber 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 Neostigmin PANPHARMA sind möglich:

- eine verstärkte Wirkung von Morphinderivaten (Schmerzmittel) und Barbituraten (Arzneimittel, die gegen Krämpfe, für Narkosen und als Schlafmittel angewendet werden),
- cholinerge Krisen durch direkte oder indirekte Parasymphatikomimetika bei Patienten mit Myasthenia gravis (Auftreten von Überdosierungserscheinungen bei Einnahme von Arzneimitteln, die gegen einen Ausfall der Darm- und Blasenaktivität genommen werden und die die Wirkung von Neostigmin PANPHARMA verstärken),
- langanhaltend verlangsamter Herzschlag bei vorheriger Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern (Arzneimittel, die vor allem bei erhöhtem Blutdruck, unregelmäßigem Herzschlag und verminderter Durchblutung des Herzens eingesetzt werden).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht damit zu rechnen, dass Neostigmin PANPHARMA die Plazenta (den Mutterkuchen) durchdringt oder in die Muttermilch übergeht.

Die intravenöse Gabe von Neostigmin PANPHARMA sollte in der Schwangerschaft jedoch wegen der möglichen Gefahr einer Frühgeburt vermieden werden.

Nach Behandlung der Mutter mit Neostigmin PANPHARMA sind Neugeborene in den ersten zehn Tagen nach Geburt auf Anzeichen einer Myasthenie zu überwachen.

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

Neostigmin PANPHARMA kann durch Störung des Scharfsehens und des Sehens im Dunkeln die Sehleistung beeinträchtigen. Sie können dann auf unerwartete und plötzliche Ereignisse nicht mehr schnell und gezielt genug reagieren. Fahren Sie nicht Auto oder andere Fahrzeuge! Bedienen Sie keine elektrischen Werkzeuge und Maschinen! Arbeiten Sie nicht ohne sicheren Halt! Beachten Sie besonders, dass Alkohol Ihre Verkehrstüchtigkeit noch weiter verschlechtert!

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: (≥ 1/10)

Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten: (< 1/10.000)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Mögliche Nebenwirkungen:

Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bronchospasmus (erschwerter Atemung durch Krämpfe der kleinen Lufttröhrenäste).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Krämpfe des Magen-Darm-Kanals, Durchfall.

Nach künstlicher Verbindung eines Dünndarmteils mit dem Enddarm (Ileorektale Anastomose) treten vermehrt Undichtigkeiten der Verbindungsnaht auf (Anastomosenlecks).
Zunahme von Speichelfluss.

Kardiovaskuläres System (Sehr häufig ≥ 1/10)

Verlangsamter Herzschlag sowie verminderter Blutdruck bis hin zum Kreislaufzusammenbruch (Kollaps).

Nach Operationen sehr häufig verlangsamter Herzschlag, sehr selten Herzstillstand.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelzittern (Faszikulationen), Muskelkrämpfe (Spasmen) und Muskelschwäche, bei hohen Anwendungsmengen Lähmungen.

Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Zunahme von Schweißbildung.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten kann es zu schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung

Es kann zu Diarrhöen, Bauchkoliken, Übelkeit, Brechreiz, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Muskelschwäche und Schluckbeschwerden kommen, bei sehr hohen Dosen zu neuromuskulärer Blockade mit respiratorischer Insuffizienz.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Die muskarinergen Symptome, besonders die gastrointestinalen Beschwerden, werden durch Gabe von Atropinsulfat (2 mg bis 4 mg i. v. oder s. c.) gebessert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Cholinesterasehemmer
ATC-Code: N07AA01

Neostigmin ist ein peripher wirkender, reversibler Cholinesterase-Hemmstoff. Es führt am Auge zu Kontraktion des Ziliarmuskels, Miosis, Hemmung der Akkommodation 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

Resorption

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.

Verteilung

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.

Elimination

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

Die Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Gabe liegt zwischen 24 und 80 Minuten, die Clearance zwischen 9 und 14 ml/min pro Kilogramm Körpergewicht. 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

a) Akute Toxizität

Die akute LD₅₀ von Neostigminmetilsulfat bei Mäusen beträgt bei subkutaner Gabe 0,66 (0,56 ± 0,80) mg/kg KG, bei intravenöser Gabe 0,47 mg/kg KG. Die LD₅₀ nach fünfägiger Gabe für Neostigminbromid-Tabletten p.o. bei Mäusen beträgt 7,95 ± 1,65 mg/kg KG und Tag, bei Ratten 154,5 ± 25,5 mg/kg KG und Tag. Siehe auch Abschnitt 4.9 „Überdosierung“.

b) 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.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Neostigmin ist unzureichend auf Mutagenität untersucht worden. Vorhandene Untersuchungen geben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung. Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potential liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxikologie

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, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke
Schutzgas: Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit der Lösung im unversehrten Behältnis beträgt 3 Jahre.

Die Injektionslösung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Die Anwendung

muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des auf dem Behältnis und der äußeren Umhüllung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Nur klare Lösungen in unversehrten Behältnissen zur Injektion verwenden!

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 100 (10 × 10) Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PANPHARMA GmbH
Bunsenstr. 4
22946 Trittau
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

6222166.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.09.2002

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt