

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEOSTİGMİN 0,5 mg/mL IM/IV/SC enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL'lik enjeksiyonluk çözeltide;

Neostigmin metilsülfat 0,5 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat dihidrat 2,5 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Bal renkli cam ampul içerisinde, berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Myasthenia gravis'te,
- Paralitik ileus'ta,
- Ameliyat sonrası idrar tutulmalarında,
- Periferik damar bozukluğu ve tıkanıklığında,
- Bağırsak atonisinde,
- Hemipleji ve monoplejide,

NEOSTİGMİN kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Neostigmin metilsülfat intravenöz (IV) yoldan çok yavaş verilmelidir. Meydana gelebilecek ağır kolinerjik reaksiyonlara karşı her zaman bir şırınga atropin sülfat hazır bulundurulmalıdır.

Uygulanan doz, hastalığın türü, şiddeti ve alınan yanıtı göre değişmekle birlikte, genellikle kullanılan günlük miktarlar şöyledir:

Myasthenia Gravis:

Gün boyunca aralıklarla, maksimum güce ihtiyaç duyulduğunda 1-2,5 mg intramüsküler veya subkutan enjeksiyon. Bir dozun olağan etki süresi 2-4 saattir. Enjeksiyon yoluyla verilen toplam günlük doz genellikle 5-20 mg'dır, ancak bazı hastalarda daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

Depolarize olmayan nöromüsküler blokaj antagonisti olarak:

Felç durumunun kendiliğinden iyileşmesi söz konusu olmadıkça, nöromüsküler blokajın neostigmin ile geri çevrilmesine teşebbüs edilmemelidir.

Yetişkinlerde;

Depolarize olmayan kas gevşeticilerin 5-15 dakika içinde tamamen geri çekilmesi için, bir dakikadan fazla süren yavaş intravenöz enjeksiyonla vücut ağırlığına göre verilen 0,05-0,07 mg/kg tek doz neostigmin veya 0,02-0,03 mg/kg tek doz atropin yeterlidir.

Tavsiye edilen maksimum doz; yetişkinlerde 5 mg'dır. Atropin ve neostigmin eş zamanlı verilebilir, fakat bradikardisi olan hastalarda neostigmin verilmeden önce nabız atropin ile dakikada 80'e yükseltilmelidir.

Diagnostik yardımcı (Myasthenia gravis için):

İntramüsküler veya subkutan olarak 0,6 mg atropin ile birlikte 1,5 mg (3 mL). Birkaç dakikadan bir saate kadar bir süre içinde, kas güçsüzlüğündeki anlamlı bir gelişme Myasthenia gravisini gösterir.

Kürariform için antidot:

İntravenöz 0,5 mg (1 mL) ila 2 mg (4 mL) yavaşça, gerekirse toplam 5 mg'a kadar (10 mL) çıkılabilir. Başlangıçtan sonraki dozlar 0,5 mg (1 mL) den daha az olabilir. İntravenöz yolla uygulandığında, ilacın muskarinik yan etkisini bozmak için ya önceden ya da NEOSTİGMİN ile birlikte 0,6 ile 1,2 mg atropin sülfat'ın intravenöz olarak verilmesi önerilir.

Ameliyat sonrası gerilme veya idrar retansiyonunu önleme için:

Ameliyattan hemen sonra İntramüsküler veya subkutan 0,25 mg (0,5 mL). Bu doz 4 ile 6 saatte bir kez ve üç gün süre ile tekrarlanır.

Ameliyat sonrası gerilmeyi tedavi için:

İntramüsküler veya subkutan gereksinime göre 0,5 mg (1 mL).

Üriner retansiyonun tedavisi için:

İntramüsküler veya subkutan 0,5 mg (1 mL). Hasta idrarını yaptıktan veya mesane boşaltıldıktan sonra, her üç saatte bir kere olmak üzere bu doz en az beş kere tekrarlanır. Eğer 0,5 mg'lık (1 mL) başlangıç dozundan sonra bir saat içinde idrar yapma olmazsa, hastaya kateter uygulanmalıdır.

Diğer endikasyonlar:

Yetişkinlerde, subkutan veya intramüsküler yolla 0,5-2,5 mg neostigmin metil sülfat.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda neostigmin dozunun ayarlanmasına ihtiyaç duyulabilir. Normal renal fonksiyonlu hastalarda serum eliminasyon yarı ömrü 79,8 dakika olarak saptanmışken, anefrik hastalarda 181,1 dakikaya uzadığı tespit edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Genel çocuk dozu: Kolinergik (Kolinesteraz İnhibitörü)

Antimiyastenik:

İntramüsküler veya subkutan, vücut ağırlığının her bir kg'ı için 0,01 ile 0,04 mg her iki veya üç saatte bir kez. Muskarinik yan etkiyi bozmak amacı ile vücut ağırlığının her bir kg'ı için

0,01 mg'lık bir atropin dozu intramüsküler veya subkutan yolla NEOSTİGMİN'in her dozu ile veya sıralı olarak uygulanabilir.

Myastenia Gravis:

Neonatal Myastenia Gravis, başlangıçta 0,1 mg intramüsküler neostigmin ile tedavi edilebilir. Daha sonra doz bireysel olarak belirlenmelidir. Fakat genellikle her 2-4 saatte intramüsküler yolla, 0,05-0,25 mg veya 0,03 mg/kg verilir. Yeni doğanlarda hastalığın kendini sınırlayıcı yapısı nedeniyle günlük doz, ilaç geri çekilene kadar azaltılabilir.

12 yaşın altındaki çocuklarda:

Gerektiğinde enjeksiyon yoluyla 0,2-0,5 mg verilebilir. Doz gereksinimleri hastanın yanıtına göre ayarlanmış olmalıdır.

Depolarize olmayan nöromüsküler blokaj antagonisti olarak:

Felç durumunun kendiliğinden iyileşmesi söz konusu değilse, nöromüsküler blokajın neostigmin ile geri çevrilmesine teşebbüs edilmemelidir.

Çocuklarda, bir dakikadan fazla süren yavaş intravenöz enjeksiyonla vücut ağırlığına göre verilen 0,05-0,07 mg/kg tek doz neostigmin veya 0,02-0,03 mg/kg tek doz atropin, depolarize olmayan kas gevşeticilerin 5-15 dakika içinde tamamen geri çekilmesi için yeterlidir. Tavsiye edilen maksimum doz; çocuklarda 2,5 mg'dır. Atropin ve neostigmin eş zamanlı verilebilir fakat bradikardisi olan hastalarda neostigmin verilmeden önce, nabız atropin ile dakikada 80'e yükseltilmelidir.

Kürariform için antidot:

Vücut ağırlığının her bir kg için 0,02 mg atropin, vücut ağırlığının her bir kg için 0,04 mg NEOSTİGMİN intravenöz yolla uygulanır.

Diagnostik yardımcı (Myasthenia gravis için):

İntramüsküler: Vücut ağırlığının her bir kg'ı için 0,04 mg ya da doz başına vücut yüzeyinin her bir metrekaresi için 1 mg.

İntravenöz: Vücut ağırlığının her bir kg'ı için 0,02 mg ya da vücut yüzeyinin her bir metrekaresi için 0,5 mg.

Diğer endikasyonlar:

Çocuklarda, enjeksiyon yoluyla 0,125-1 mg. Dozlar hastanın bireysel ihtiyacına göre ayarlanabilir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda neostigmin metil sülfat için spesifik bir doz önerisi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NEOSTİGMİN şu durumlarda kullanılmamalıdır:

- Neostigmin metilsülfata veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Peritonitte, kangrende,
- İntestinal kanalda veya idrar yollarındaki tıkanıklığın mekanik nedenli olduğu durumlarda bağırsak viyabiliteliği şüpheli olan hastalarda
- Nöromüsküler blokajı artırabileceğinden, suksametonyum gibi depolarizan kas gevşeticilerle birlikte kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NEOSTİGMİN, şu durumlarda sadece özel ihtiyatla ve tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır:

- Epilepsi
- Yeni oluşmuş koroner tıkanma
- Hipertiroidizm
- Kardiyak aritmi
- Peptik ülser
- Vagotoni
- Parkinson hastalığı
- Neostigmin, parasempatomimetik etkisi bronkokonstriksiyona neden olabileceğinden, astımlı hastalarda son derece dikkatli kullanılmalıdır.
- Neostigminin intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulandığı hastalarda, eş zamanlı olarak atropin verilmediği takdirde, asistoliye ilerleme potansiyeli olan bradikardi görülebilir. Önceden bradikardi, kardiyak aritmi veya yakın zamanda koroner oklüzyon geçirmiş

hastaların tedavisinde son derece dikkatli olunmalıdır.

- Büyük ölçüde NEOSTİGMİN verilecekse, aynı anda veya önceden atropin sülfat enjeksiyonu önerilebilir. Burada NEOSTİGMİN ve atropin için ayrı ayrı enjektörler kullanılmalıdır.
- Bazı hastalarda aşırı duyarlılık olabileceği göz önüne alınarak, ilaca karşı geliştirebilecekleri ağır kolinerjik reaksiyonda NEOSTİGMİN'in muskarinik etkilerine karşı antagonist olarak atropin ve şok önleyici ilaç daima el altında hazır bulundurulmalıdır.
- Miyastenik kriz ile aşırı dozun neden olduğu kolinerjik kriz birbirinden ayırt edilmelidir. Her iki kriz de aşırı derecede kas güçsüzlüğü sonucunu verirler fakat esasta farklı tedavi gerektirirler.
- İntestinal anastomozlu hastalara antikolinesteraz ajanların uygulanması, anastomozun yırtılmasına veya bağırsak içeriğinin sızmasına neden olabilir.
- NEOSTİGMİN, siklopropan veya halotan anestezisi esnasında verilmemelidir; ancak bu ilaçların etkileri geçtikten sonra kullanılabilir.

Yaşlılarda: Yetişkinler için verilmiş olan dozlar kullanılmalıdır.

Çocuklarda: Pediatrik etkinliği ve güvenilirliği saptanmadığından çocuklar için verilmiş olan vücut ağırlıkları ile ilgili dozlar aşılmamalıdır.

NEOSTİGMİN, 1 mL'lik her ampulde, 1 mm (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Özellikle neomisin, streptomisin, kanamisin gibi bazı aminoglikozit antibiyotiklerin az fakat belli depolarize olmayan blokaj etkileri vardır. Bu etkiler nöromüsküler blokajı şiddetlendirir. Aminoglikozit antibiyotikler kesinlikle endike oldukları zaman kullanılmalıdırlar ve dozajlarında dikkatli bir ayarlama yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

Lokal ve genel anestezipler, antiaritmik maddeler, nöromüsküler geçişte karışıklık doğuran diğer ilaçlar dikkatlice kullanılmalıdır. Myasthenia gravis'li hastalarda NEOSTİGMİN dozuna uygun şekilde ayarlanmalıdır.

Nöromüsküler blokaj yapan ajanlar: NEOSTİGMİN non-depolarizan kas gevşeticilerin (tübokürrarin, gallamin veya panküronyum gibi) etkilerini etkin biçimde antagonize eder ve bu etkileşim cerrahi sonrasında kas gevşemesini tersine çevirmek için terapötik bir avantaj olarak kullanılabilir. NEOSTİGMİN süksinilkolin gibi faz I depolarizan kas gevşeticileri antagonize etmez aksine etki süresini uzatabilir.

Diğer ilaçlar:

Atropin, NEOSTİGMİN'in muskarinik etkilerini antagonize eder, bu etkileşim de NEOSTİGMİN toksisitesinin muskarinik semptomlarının giderilmesinde kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünde bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

NEOSTİGMİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir, insanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe bir kadına verildiğinde fetal zarar yapıp yapmayacağı; üreme yeteneği üzerinde etkisi olup olmayacağı bilinmemektedir. Bu nedenle gebe bir kadına NEOSTİGMİN ancak açıkça gereksinme varsa verilmelidir.

Myastenia Gravis deneyimi, ilacın gebelik seyri üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir. Myastenia Gravis'in şiddeti genellikle önemli ölçüde dalgalandığından, Neostigmin doz aşımına bağlı kolinerjik krizden kaçınmak için özel dikkat gösterilmelidir.

NEOSTİGMİN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

İnsan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Birçok ilaçlar insan sütü ile salgılandığından ve anne sütü emen bebeklerde NEOSTİGMİN'e ait ciddi advers gücü fazla olduğundan; anne ile ilaç alınımasının önemi göz önüne alınarak ya emzirmenin ya da ilaç alınımasının kesilmesi gerektiğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

NEOSTİGMİN ile laboratuvar hayvanları veya gebe kadınlar üzerinde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Fetotoksitesinin olup olmadığı ve fertilite üzerinde etkisi olup olmayacağı yeterli çalışma olmadığından bilinmemektedir. Hamilelerde kullanılacaksa kar zarar dengesi gözetilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEOSTİGMİN tedavisine karşı nasıl bir tepki vereceğini öğreninceye kadar, hasta araç ve makine kullanımından sakınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (> 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, anjiyoödem, anaflaktik reaksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Kolinerjik sendrom (özellikle yüksek dozda), Miyastenia gravis hastalarında, kolinerjik kriz ile miyastenik krizin birbirinden ayırt edilmesi zor olabilir (bkz. Bölüm 4.9).

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Myozis, göz yaşarması

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Bradikardi, kalp iletiminde azalma, ciddi vakalarda kalp bloğuna veya kalp durmasına yol açabilir

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Artmış bronşiyal sekresyon, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, aşırı tükürük salgılanması, diyare, mide krampları, bağırsak hareketliliğinin artmasına bağlı istemsiz dışkılama

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Hiperhidroz

Kas ve iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas spazmları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar kaçırma

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr: e-posta: tufam@titck.gov.tr: tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Neostigmin metilsülfata ait doz aşım belirtileri terleme, bulantı, kusma, ishal, gözyaşı akıntısı, burun akıntısı, mideden gaz çıkışı, istem dışı dışkılama ve idrar yapma, yüzde kızartı, miyozis, konjunktivde kanama, kirpiklerde spazm, nistagmus, ajitasyon, huzursuzluk, korku, bronş salgısında artış, bradikardi, taşikardi, kardiyospazm, bronkospazm, koordinasyon bozukluğu ve hipotansiyon, kas krampları, en sonunda şiddetli güçsüzlük, paralizi, konvülsiyon ve komadır. Kalp durması, solunum felci veya pulmoner ödem sonucu ölüm meydana gelebilir. NEOSTİGMİN ve benzeri parasempatomimetik ilaçları kullanırken, gerektiğinde derhal yararlanmak amacı ile atropin daima hazır durumda bulundurulmalıdır. Doz aşımının en sık görüldüğü Myasthenia Gravis hastalarında fasikülasyon ve istenmeyen parasempatomimetik etkiler hafif olabilir veya hiç olmayabilir; bu nedenle kolinerjik kriz Myasthenia krizinden ayırt edilmesi zor olabilir.

Tedavi:

Yeterli solunumun sürdürülmesi birincil öneme sahiptir. Gerekli durumlarda trakeostomi, bronşiyal aspirasyon ve postüral drenaj uygulanabilir. Solunum, gerektiğinde mekanik olarak veya oksijen verilerek desteklenebilir.

Neostigmin Metilsülfat derhal kesilmeli ve 1–4 mg Atropin Sülfat intravenöz (IV) yolla uygulanmalıdır. Müskarinik semptomların kontrol altına alınması amacıyla, gerekirse her 5–30 dakikada bir ek atropin dozları uygulanabilir. Atropin doz aşımından kaçınılmalıdır; aksi halde yoğun (koyulaşmış) sekresyonlar ve bronşiyal tıkaçlar gelişebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sinir sistemi ilaçları – Antikolinesteraz

ATC kodu: N07AA01

Etki mekanizması:

Neostigmin, kolinesteraz aktivitesini inhibe ederek asetilkolinin müskarinik ve nikotinik etkilerini uzatır ve güçlendirir. Neostigminin antikolinesteraz etkileri geri dönüşümlüdür. Neostigmin esas olarak iskelet kası üzerindeki etkisi nedeniyle kullanılır; düz kas aktivitesini artırmak amacıyla ise daha seyrek olarak kullanılır. Neostigmin, Miyastenia Gravis tedavisinde kullanılır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim: Neostigmin, kuaterner amonyum bileşiği olması nedeniyle gastrointestinal sistemden zayıf emilir.

Dağılım: Mevcut veriler neostigminin dağılım özelliklerini ayrıntılı olarak ortaya koymamaktadır.

Biyotransformasyon: Neostigmin, metilsülfat tuzu şeklinde parenteral uygulamayı takiben, ester bağının hidrolizi yoluyla kısmen metabolize edilir.

Eliminasyon: Neostigmin, değişmemiş ilaç ve metabolitleri şeklinde idrarla atılır.

Neostigminin eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1–2 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Neostigminin farmakokinetiğinin doğrusal veya doğrusal olmayan özelliklerine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Farelerde neostigmin metilsülfatın LD₅₀ değerleri IV uygulamada $0,3 \pm 0,02$ mg/kg; subkütan uygulamada $0,54 \pm 0,03$ mg/kg ve intramüsküler uygulamada ise $0,395 \pm 0,025$ mg/kg'dır.

Sıçanlarda neostigmin metilsülfatın LD₅₀ değerleri ise IV uygulamada $0,315 \pm 0,019$ mg/kg; subkütan uygulamada $0,445 \pm 0,032$ mg/kg ve intramüsküler uygulamada $0,423 \pm 0,032$ mg/kg'dır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

Sodyum sitrat dihidrat

Sitrik asit monohidrat

6.2. Geçimsizlikler

NEOSTİGMİN lokal ve genel anestezikler, antiaritmik maddeler, nöromüsküler geçişte karışıklık doğuran diğer ilaçlar ile birlikte dikkatlice kullanılmalıdır. Myasthenia gravis'li hastalarda dozu buna uygun şekilde ayarlanmalıdır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, bal renkli cam 6 ampul şeklinde kullanma talimatı ile birlikte piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

55020-İlkadım/SAMSUN

Tel: (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI

94/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.09.1968

Ruhsat yenileme tarihi: 28.07.2011

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: