

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg Neostigminmetilsulfat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml Injektionslösung wird angewandt

- zur Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien
- bei Myasthenia gravis

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien

Patienten ab 20 kg Körpergewicht erhalten 1 ml bis 4 ml Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml (entsprechend 0,5 mg bis 2 mg Neostigminmetilsulfat). Im Bedarfsfall können bis zu 10 ml Neostig-Carinopharm 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.

Die Injektion erfolgt langsam intravenös.

Myasthenia gravis

Erwachsene erhalten mehrmals täglich 1 ml Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml (entsprechend 0,5 mg Neostigminmetilsulfat).

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

4.3 Gegenanzeigen

Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Neostigmin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Gabe depolarisierender Muskelrelaxantien (Suxamethonium-Salze, Decamethonium-Salze)
- Iritis
- Asthma bronchiale
- Hyperthyreose
- Obstruktionsileus sowie Stenosen oder Spasmen des Darmtraktes, der Gallenwege oder der Harnwege
- Myotonie, Parkinsonismus
- postoperativen Kreislaufkrisen oder Schock

Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml sollte nicht angewendet werden

- bei Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz und frischem Myokardinfarkt
- bei Personen mit WPW-Syndrom (Wolff-Parkinson-White-Syndrom), da bei diesen lebensbedrohliche Tachyarrhythmien auftreten können
- bei herztransplantierten Personen, da mit schwerwiegenden kardialen Reaktionen gerechnet werden muss

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung von Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml sind möglich:

- eine verstärkte Wirkung von Morphinderivaten und Barbituraten
- cholinerge Krisen durch andere direkte oder indirekte Parasympathikomimetika bei Patienten mit Myasthenia gravis
- langanhaltende Bradykardien bei Vorbehandlung mit Beta-Rezeptorenblockern

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da Neostigmin eine quartäre Ammoniumverbindung ist, die bei physiologischem pH-Wert ionisiert vorliegt, ist eine Plazentapassage und ein Übergang von Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml in die Muttermilch unwahrscheinlich.

Die intravenöse Gabe von Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml sollte in der Schwangerschaft jedoch wegen der möglichen Gefahr einer Frühgeburt vermieden werden.

Nach Behandlung der Mutter mit Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml 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

Neostig-Carinopharm 0,5 mg/ml kann durch Miosis und Akkommodationsstörungen die Sehleistung und somit das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/100)
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)

Herzerkrankungen:

Bradykardie sowie Hypotonie bis hin zum Kreislaufkollaps

Bei Personen mit WPW-Syndrom wurden nach Gabe von Neostigmin lebensbedrohliche Tachyarrhythmien beobachtet.

Mit schwerwiegenden kardialen Reaktionen muss auch bei herztransplantierten Patienten gerechnet werden.

Erkrankungen des Nervensystems:

Bei hoher Dosierung Lähmungen durch neuromuskulären Block

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Krämpfe des Magen-Darm-Trakts, Diarrhoe, Zunahme von Speichelfluss

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Zunahme von Schweißsekretion

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Muskelfaszikulationen, Spasmen, Muskelschwäche

Chirurgische und medizinische Eingriffe:

Postoperativ:

Sehr häufig: Bradykardie
Sehr selten: Herzstillstand

Nach ileorektalen Anastomosen treten vermehrt Anastomosenlecks auf.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie) kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche 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 Überdosierunga) 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 Gastro-

intestinaltrakt 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

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.

Nach parenteraler Gabe verteilt sich Neostigminbromid rasch im Extrazellulärraum mit Verteilungshalbwertzeiten zwischen 1 und 3 Minuten. Besonders hohe Konzentrationen werden in Muskel- und Lebergewebe gefunden.

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 Eliminationshalbwertzeit nach intravenöser Gabe liegt zwischen 24 und 80 Minuten, die Clearance zwischen 9 und 14 ml/min/kg KG. Bei Kindern zwischen 2 und 12 Monaten ist die Eliminationshalbwertzeit 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 fünftägiger 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 Ziffer 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 Potenzial

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Neostigmin zum genotoxischen Potenzial verliefen negativ. Langzeituntersuchungen

zum tumorerzeugenden Potenzial liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

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, Wasser für Injektionszwecke, Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen (Typ I gemäß Ph. Eur.) zu 1 ml Injektionslösung

Packungsgrößen:

- Packung mit 10 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
- Packung mit 100 (10 × 10) Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
- Packung mit 500 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung
- Packung mit 1.000 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Carinopharm GmbH
Bahnhofstr. 18
31008 Elze

Telefon: 0180 2 1234-01
Telefax: 0180 2 1234-02
E-Mail: info@carinopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6139471.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.08.1999/14.05.2009

10. STAND DER INFORMATION

01/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin