

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prostigmin 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Prostigmin 0,5 mg/ml bevat 0,5 mg neostigmine methylsulfaat per ml.

Prostigmin 0,5 mg/ml bevat 3,28 mg natrium per ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie: intramusculaire(IM), subcutane(SC) of langzame intraveneuze(IV) injecties. Heldere, kleurloze oplossing.

pH: 4,5 – 7,0

Osmolaliteit Prostigmin 0,5 mg/ml: 258 – 280 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Myasthenia gravis en als antagonist van niet-depolariserende, neuromusculair werkende spierrelaxantia.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Myasthenia gravis:

Volwassenen

0,5 mg SC of IM als éénmalige begindosis, per dag van 1,0 tot 2,5 mg in verschillende doses. Maximum 5 tot 20 mg per dag, gegeven voor de maaltijd.

De volgende doses (hoeveelheid en interval) dienen te worden afgestemd op de individuele reactie van de patiënt.

Neonaten

Startdosis 0,1 mg IM, aanpassen aan respons van het individu, de gemiddelde dosis is 0,01 tot 0,04 mg/kg iedere vier uur, 30 minuten voor de voeding.

Kinderen

De aanbevolen dosis is 0,02 tot 0,04 mg/kg IM of SC iedere 3 tot 4 uur (totale dagelijkse dosis: 1 tot 6 mg).

Startdosis is 0,5 mg voor kinderen ouder dan 6 jaar en 0,2 mg voor kinderen jonger dan 6 jaar.

Dosis aanpassen met intervallen van twee dagen

Antagoneren van niet-depolariserende spierrelaxantia:

Het wordt aanbevolen de terugkeer van de spontane ademhaling af te wachten of vier antwoorden op de trein-van-vier.

Volwassenen

0,04 tot 0,06 mg/kg middels een langzame IV injectie.

Alleen in uitzonderlijke gevallen mag de totale parenterale dosis neostigmine meer zijn dan 5 mg.

Kinderen

0,03 mg/kg middels een langzame IV injectie.

Verminderde nierfunctie en/of ouderen:

Er ontstond geen recurarisatie bij patiënten met nierschade indien neostigmine werd gegeven in de lagere dosISRANGE, maar indien hoge doses van pancuronium geantagoneerd moeten worden, kan dit onvoldoende zijn om normale ademhalingsfunctie te verzekeren.

Bij verminderde nierfunctie en/of ouderen kan de eliminatie van Prostigmin vertraagd zijn en daardoor de werking langer duren. Niettemin, moet de initiële dosis corresponderen met de "standaard-dosis", d.w.z. voor een volwassene met myasthenia gravis 0,5 mg SC/IM.

Methode van toediening

De injectie moet langzaam zijn, in ongeveer 3 minuten, om een scherpe variatie in de hartslag te vermijden. Overweeg atropine sulfaat ter grootte van de helft van de neostigmine dosis of glycopyrrolate ter grootte van een kwart van de neostigmine dosis. Ademhaling en ECG moet worden bewaakt.

Opmerking:

Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen een myasthenia crisis en een cholinerge crisis, welke wordt veroorzaakt door overdosering met neostigmine. Beide situaties worden gekenmerkt door extreme spierzwakte maar vereisen geheel verschillende behandeling.

Voor het antagoneeren van niet-depolariserende spierrelaxantia wordt 0,5-2 mg langzaam intraveneus toegediend. Herhaalde doses moeten worden aangepast aan de vertraagde eliminatie van neostigmine bij de patiënt, bij voorkeur door het verlengen van de doseringsintervallen. De effecten van neostigmine zijn synergetisch met die van depolariserende middelen. Het effect van spierrelaxantia die werken op de ganglia is niet belangrijk gewijzigd. De hier aangegeven hoeveelheden neostigmine mogen niet ruim worden overschreden, ook niet wanneer een overdosering van een spierrelaxans is gegeven.

4.3. Contra-indicaties

Prostigmin is gecontra-indiceerd voor patiënten met:

- Mechanische obstructie van het darmkanaal of de urinewegen;
- Overgevoeligheid voor het product of voor één van de bestanddelen;
- Postoperatieve hypodynamische circulatiestoornis of shock

Opmerking:

Gelijktijdige toediening van depolariserende spierrelaxantia zoals suxamethonium of decamethonium, vanwege het synergetisch effect dient vermeden te worden. Neostigmine is wel geschikt om de effecten van niet-depolariserende spierrelaxantia op te heffen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij vermindering van de nierfunctie, verband houdend met leeftijd of ziekte, kan het gepast zijn het doseringsinterval te verlengen of de vervolgdoses te verlagen. Bij beperkte nierfunctie, kan verlenging van het doseringsinterval of verlaging van opeenvolgende doseringen nodig zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met

- cardiovasculaire aandoeningen, gedecompenseerde cardiale insufficiëntie, recent doorgemaakte myocardiale infarct, cardiale aritmieën met name bradycardie, AV blokkade, hypotensie, recente occlusie van de kransslagader, behandeling met beta-blokkers (zie rubriek 4.5)
- vagotonie
- diabetes mellitus
- na een operatie aan het maagdarmkanaal

- maagzweer
- hyperthyreoïdie, schildklier toxicose
- spastische bronchitis, bronchospasme (astma bronchiale)
- urineweginfectie
- epilepsie
- halothaananesthesie

Het risico op bradycardie en ademhalingsstilstand neemt toe bij halothaananesthesie. Prostigmin dient niet te worden toegediend voordat halothaananesthesie is beëindigd. Voor andere geneesmiddelinteracties zie rubriek 4.5.

Atropine kan voorafgaand of gelijktijdig worden toegediend om de muscarine-effecten (zoals bradycardie, hypersecretie) te voorkomen of verkleinen. Atropine kan de eerste tekenen van een overdosering maskeren.

Met name bij intraveneuze toediening, kan directe toediening van atropine en shocktherapie als ook kunstmatige beademing nodig zijn. Gepaste voorzorgsmaatregelen dienen te worden genomen.

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen een myasthene en cholinerge crisis, waarbij de laatste een gevolg kan zijn van een overdosering Prostigmin. Beide veroorzaken extreme spierzwakte, maar vereisen verschillende behandelingen (zie ook rubriek 4.9).

Gelijktijdig gebruik van calciumantagonisten en neuromusculaire blokkers kan leiden tot geïntensifieerde musculaire blokkade ongevoelig voor omkering door Prostigmin.

Indien met Prostigmin niet de gewenste therapeutische respons wordt bereikt, kan dit een gevolg zijn van overdosering (zie rubriek 4.9 “Overdosering”).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de ziekte van Parkinson of peritonitis.

Speciale voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma bronchiale omdat toediening van neostigmine het risico van bronchoconstrictie en toename van de bronchiale secretie kan vergroten, zelfs bij gelijktijdige toediening van atropine of glycopyrrolaat.

Gelijktijdige toediening van calcium antagonist en middelen die de neuromusculaire overdracht blokkeren, kan leiden tot verergerde spierblokkade die niet reageert op neostigmine.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer bij de behandeling van myasthenia gravis Prostigmin alleen (of met andere cholinesterase-inhibitoren) niet volstaat, kunnen corticosteroiden worden toegevoegd.

Neostigmine antagoniseert het effect van curare-achtige, niet-depolariserende spierrelaxantia. Prostigmin antagoniseert niet maar verlengt de fase-I-blokkade van depolariserende spierrelaxantie (zoals decamethonium, suxamethonium).

Atropine gaat cholinerge reacties op neostigmine tegen, met name bradycardie en hypersecretie. Bij patiënten behandeld met bètablokkers zijn enkele gevallen van extreme bradycardie waargenomen na toediening van neostigmine en atropine.

Bepaalde aminoglycoside antibiotica (voornamelijk kanamycine, neomycine en streptomycine) hebben een niet polariserende spierverslappend effect. Het effect van Prostigmin wordt opgeheven door clindamycine, colistine en polymyxine. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met myasthenia gravis wanneer deze antibiotica gelijktijdig met Prostigmin worden gebruikt. De dosering van Prostigmin dient voorzichtig te worden aangepast.

Voorzichtigheid is geboden wanneer lokale en sommige systemische anesthetica, anti-aritmica en andere farmaceutische preparaten (bijv. kinine, chloroquine, hydroxychloroquine, kinidine en procaïnamide, propafenon, lithium) die neuromusculaire transmissie blokkeren worden gebruikt gelijktijdig met Prostigmin. Deze preparaten kunnen potentieel myasthenia gravis verergeren. De dosering van Prostigmin dient overeenkomstig te worden aangepast.

Prostigmin kan de ongewenste effecten van morfine en morfine derivaten als ook barbituraten (bijv. verslechtering van de ademhaling), bètablokkers (hypotensie, langdurige bradycardie) en halathaananesthesie (bradycardie en ademhalingsstilstand) verergeren.

Gelijktijdig gebruik van methylprednisolon en Prostigmin kunnen de symptomen van myasthenia gravis verslechteren. De dosering van Prostigmin dient overeenkomstig te worden aangepast.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van neostigmine tijdens de zwangerschap wijst tot nu toe niet op nadelige effecten voor de foetus. Waarschijnlijk passeert neostigmine de placenta. Er zijn onvoldoende gegevens uit dierstudies over het gebruik van neostigmine tijdens de zwangerschap. Prostigmin kan op strikte indicatie tijdens de zwangerschap worden gebruikt, wanneer de ernst van de aandoening opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Neostigmine wordt waarschijnlijk niet of slechts in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Bij zuigelingen van zogende moeders die met neostigmine tegen myasthenia gravis werden behandeld, werden geen nadelige effecten gezien. Borstvoeding kan worden gehandhaafd tijdens behandeling met Prostigmin.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van neostigmine op de vruchtbaarheid in mensen.

4.7. Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Vanwege de mogelijke bijwerkingen van Prostigmin, zoals miosis, accommodatie stoornissen en toegenomen transecretie, kan de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken gewijzigd zijn.

4.8. Bijwerkingen

Zoals geldt voor alle cholinergica kan Prostigmin ongewenste bijwerkingen hebben op de functies van het autonome zenuwstelsel. De meest voorkomende bijwerkingen na toediening van neostigmine zijn maagdarmlachten, zoals speekselhypersecretie, misselijkheid, braken, maagkrampen en diarree.

Bijwerkingen worden hier onder per orgaansysteem en frequentie opgegeven. Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Allergische en anafylactische reacties.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Syncope.

Oogaandoeningen

Soms: Miosis, toename van transecretie.

Hartaandoeningen

Soms: Aritmie* (waaronder ook bradycardie, tachycardie, atrioventriculair blok, nodusartimie en afwijkend electrocardiogram) en hartstilstand.

Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Toename van de bronchiale secretie, bronchospasmen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Misselijkheid, braken, speekselhypersecretie, flatulentie, diarree, maagkrampen, verhoogde peristaltiek.

Huid en onderhuidaandoeningen

Soms: hyperhidrose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Spasmen, spierfasciculaties en –zwakte.

* In patiënten met het WPW syndroom zijn levensbedreigende tachyarritmieën gemeld na toediening van Prostigmin. Zie rubriek 4.4.

De cholinerge reacties op Prostigmin kunnen bijzonder hinderlijk zijn als Prostigmin wordt gebruikt om het effect van niet-depolariserende myorelaxantia te neutraliseren; daarom wordt een gecombineerde injectie van Prostigmin en atropinesulfaat aanbevolen (zie rubriek “4.2 Dosering en wijze van toediening” en 4.9 “Overdosering”).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Overdosering kan leiden tot een klinisch beeld gekenmerkt door een verhoogde cholinerge activiteit en cholinerge crisis. Dit zal zich uiten in muscarinerge effecten: excessieve speekselproductie, mictiedrang en accommodatiestoornissen, zweten, misselijkheid, braken, bradycardie, hypotensie, bronchospasme, miosis, buikkrampen, diarree en diaforesis. Via de nicotinerge activatie aan de motorische eindplaat kunnen fasciculaire contracties en paralyse van de dwarsgestreepte musculatuur optreden.

In bijzonder ernstige gevallen kan spierzwakte en verlamming optreden die, indien ook ademhalingsspieren zijn betrokken, tot apneu en zuurstoftekort in de hersenen kan leiden.

Een cholinerge crisis kan zich uiten in een toegenomen spierzwakte bij myasthenia gravis.

De tegenmaatregelen bestaan uit het onmiddellijk staken van de toediening van Prostigmin of andere cholinergica en het langzaam i.v. toedienen van 1-2 mg (met een maximum van 4 mg) atropinesulfaat. Afhankelijk van de polsslag dient deze dosis om de 2-4 uur herhaald te worden, indien vereist. Patiënten moeten verwezen worden naar een gespecialiseerd centrum dat ademhalingsondersteuning kan bieden indien noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anticholinesterases
ATC code: N07A A01

Neostigmine is een indirect werkend parasymphaticomimeticum (cholinergicum) met zowel muscarinerge (parasymphatische), als nicotinerge (autonome sympathisch en motorisch stimulerende) eigenschappen. De cholinergische eigenschappen van Prostigmin berusten onder meer op het vermogen de fysiologische neurotransmitter acetylcholine te stabiliseren door remming van het enzym cholinesterase. Het effect van acetylcholine wordt door Prostigmin verlengd en versterkt. In het maag-darmkanaal, de tractus urogenitalis en andere organen met glad spierweefsel veroorzaakt neostigmine contractie en een verhoogde peristaltiek. Het is dus geschikt voor het bevorderen van de lediging van de darm en van de mictie.

In het zenuwstelsel vergemakkelijkt neostigmine de overdracht van motorische en sensorische prikkels; bij myasthenia gravis verlicht het de spierzwakte en herstelt het de normale spierfunctie gedurende enkele uren.

Prostigmin werkt alleen antagonistisch tegen curare en curare-achtige, d.w.z. niet-depolariserende, synthetische spierrelaxantia, terwijl het met de depolariserende spierrelaxantia synergistisch werkt.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie van neostigmine wordt de activiteit van acetylcholinesterase in rode bloedcellen binnen twee tot drie minuten bijna geheel geremd.

De maximale farmacologische werkzaamheid wordt doorgaans 7 tot 15 minuten na intraveneuze toediening bereikt. De enzymactiviteit herstelt zich na 40 minuten tot ongeveer 28% van de controlewaarden en na 60 minuten tot 55%.

Het schijnbare verdelingsvolume varieert van ongeveer 0,75 tot 75 liter.

Biotransformatie

Een deel van het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd in 3-hydroxyfenyl-trimethylammonium en in enkele andere niet geïdentificeerde metabolieten. Het overige blijft onveranderd neostigmine.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van neostigmine varieert van 15 tot 54 minuten en de totale klaring van 18 tot 425 ml/min. Neostigmine wordt via renale en extrarenale mechanismen geëlimineerd. Van een dosis wordt ongeveer 80% binnen 24 uur in de urine uitgescheiden, hetzij als onveranderde neostigmine, hetzij in de vorm van metabolieten.

Er kan grote variatie bestaan in deze klinische parameters.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Prostigmin 0,5 mg/ml: 8,35 mg natriumchloride per ml, water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3. Houdbaarheid

Prostigmin 0,5 mg/ml: 5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Prostigmin 0,5 mg/ml: 5 kleurloze type I glas ampullen, 0,5 mg in 1 ml

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Healthcare BV
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:
Prostigmin 0,5 mg/ml RVG 03775

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990.
Laatste verlenging van de vergunning: 20 mei 2015

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1, 2, 3, 6.1, 6.3, 6.5, 8: 4 november 2021.