

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof	RVG 50842	
Neostigminemethylsulfaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof bevat 0,5 mg neostigminemethylsulfaat per ml injectievloeistof.

Hulpstof met bekend effect: 10,5 mg benzylalcohol per ml injectievloeistof.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Injectievloeistof.

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:

0,5 mg subcutaan of intramusculair als éénmalige begin dosis.

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

Antagoneren van niet-depolariserende spierrelaxantia:

Langzame intraveneuze injectie van 0,5 tot 2 mg, indien nodig herhaald.

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

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.

Bij verminderde nierfunctie en/of ouderen kan de eliminatie van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml vertraagd zijn en daardoor de werking langer duren. Niettemin, moet de initiële dosis corresponderen met

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: NB	Rev. 4.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof	RVG 50842	
Neostigminemethylsulfaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 2

de "standaard-dosis", d.w.z. voor een volwassene met myasthenia gravis 0,5 mg subcutaan/intramusculair.

Voor het antagoneren van niet-depolariserende spierrelaxantia wordt 0,5-2 mg langzaam intraveneus toegediend. Herhaalde doses moeten worden aangepast aan de vertraagde eliminatie van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml bij de patiënt, bij voorkeur door het verlengen van de doseringsintervallen.

Hierbij moet men letten op de behoeften van de patiënt. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, moet elke dosis zeer zorgvuldig worden aangepast aan de individuele reactie.

De hier aangegeven hoeveelheden Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml mogen niet ruim worden overschreden, ook niet wanneer een overdosering van een spierrelaxans is gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml is gecontra-indiceerd voor patiënten met:

- Mechanische obstructie van het darm- of urinekanaal;
- Overgevoeligheid voor het product of voor één van de bestanddelen;
- Gelijktijdige toediening van depolariserende myorelaxantia zoals suxamethonium of decamethonium, vanwege het synergetisch effect. Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml is wel geschikt om de effecten van niet-depolariserende spierrelaxantia op te heffen.

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 bèta-blokkers (zie rubriek 4.5)
- vagotonie
- diabetes mellitus
- na een operatie aan het maagdarmkanaal
- maagzweer
- hyperthyreoïdie, schildklier toxicose
- spastische bronchitis, bronchospasme (bronchiale astma)
- urineweginfectie
- epilepsie
- halothaananesthesie

Het risico op bradycardie en ademhalingsstilstand neemt toe bij halothaananesthesie.

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml dient niet te worden toegediend voordat halothaananesthesie is beëindigd. Voor andere geneesmiddelinteracties zie rubriek 4.5.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: NB	Rev. 4.3	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof	RVG 50842	
Neostigminemethylsulfaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 3

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 Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml. 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 Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml.

Indien met Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml niet de gewenste therapeutische respons wordt bereikt, kan dit een gevolg zijn van overdosering (zie rubriek 4.9 "Overdosering").

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met astma bronchiale, met de ziekte van Parkinson, met peritonitis of met postoperatieve hypodynamische doorbloedingsstoornis of shock.

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml bevat benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 10,5 mg benzylalcohol per ml injectievloeistof.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gaspings'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend. Daarom dient het niet te worden gebruikt bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen (jonger dan 4 weken).

Dit geneesmiddel mag niet langer dan een week gebruikt worden bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), vanwege een verhoogd risico door accumulatie.

Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose). Dit moet vooral worden overwogen bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie en bij zwangere en lacterende vrouwen (zie rubriek 4.6).

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer bij de behandeling van myasthenia gravis Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml alleen (of met andere cholinesterase-inhibitoren) niet volstaat, kunnen corticosteroiden worden toegevoegd.

Neostigmine antagoniseert het effect van curare-achtige, niet-depolariserende spierrelaxantia. Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml antagoniseert niet maar verlengt de fase-1-blokkade van depolariserende spierrelaxantie (zoals decamethonium, suxamethonium).

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: NB	Rev. 4.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof	RVG 50842	
Neostigminemethylsulfaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 4

Atropine gaat cholinerge reacties op neostigmine tegen, met name bradycardie en hypersecretie.

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml kan de ongewenste effecten van bèta-blokkers (hypotensie, aanhoudende bradycardie) verergeren. Bij patiënten behandeld met bèta-blokkers 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 Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml wordt opgeheven door clindamycine, colistine en polymyxine. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met myasthenia gravis wanneer deze antibiotica gelijktijdig met Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml worden gebruikt. De dosering van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml 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 Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml. Deze preparaten kunnen potentieel myasthenia gravis verergeren. De dosering van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml dient overeenkomstig te worden aangepast.

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml kan de ongewenste effecten van morfine en morfinederivaten als ook barbituraten (bijv. verslechtering van de ademhaling) en halathaananesthesie (bradycardie en ademhalingsstilstand) verergeren.

Gelijktijdig gebruik van methylprednisolon en Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml kunnen de symptomen van myasthenia gravis verslechteren. De dosering van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml dient overeenkomstig te worden aangepast.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml bevat benzylalcohol. Benzylalcohol kan de placenta passeren. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke toxiciteit voor prematuren na toediening van benzylalcohol-bevattende preparaten vlak voor of tijdens de bevalling of keizersnede. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt bij zwangere en lacterende vrouwen (zie rubriek 4.4).

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. Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml 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,

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: NB	Rev. 4.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof	RVG 50842	
Neostigminemethylsulfaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 5

werden geen nadelige effecten gezien. Borstvoeding kan worden gehandhaafd tijdens behandeling met Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vanwege de mogelijke bijwerkingen van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, zoals miosis, accommodatiestoornissen en toegenomen transecretie, kan de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken gewijzigd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Zoals geldt voor alle cholinergica kan Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml ongewenste bijwerkingen hebben op de functies van het autonome zenuwstelsel. De meest voorkomende bijwerkingen na toediening van neostigmine zijn maagdarmklachten, 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: Flauwvallen.

Soms: Hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Toename van de bronchiale secretie, bronchospasmen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Hyperhidrose.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: NB	Rev. 4.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof	RVG 50842	
Neostigminemethylsulfaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 6

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Spasmen, spierfasciculaties en -zwakte.

* In patiënten met het WPW syndroom zijn levensbedreigende tachyarritmieën gemeld na toediening van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml. Zie rubriek 4.4.

De cholinerge reacties op Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml kunnen bijzonder hinderlijk zijn als Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml wordt gebruikt om het effect van niet-depolariserende myorelaxantia te neutraliseren; daarom wordt een gecombineerde injectie van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml 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. Via de nicotinerge activatie aan de motorische eindplaat kunnen fasciculaire contracties en paralyse van de dwarsgestreepte musculatuur optreden.

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

De tegenmaatregelen bestaan uit het onmiddellijk staken van de toediening van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml of andere cholinergica en het langzaam i.v. toedienen van 1-2 mg atropinesulfaat.

Afhankelijk van de polsslag dient deze dosis om de 2-4 uur herhaald te worden, indien vereist.

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 sympatisch en motorisch stimulerende) eigenschappen. De cholinergische eigenschappen van Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml berusten onder meer op het vermogen de fysiologische neurotransmitter acetylcholine te stabiliseren door remming van het enzym cholinesterase. Het effect van acetylcholine wordt door Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: NB	Rev. 4.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof	RVG 50842	
Neostigminemethylsulfaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 7

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.

Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml 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

Natriumchloride, benzylalcohol, natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: NB	Rev. 4.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof	RVG 50842	
Neostigminemethylsulfaat		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 8

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampul van 1 of 5 ml, verpakt per 10, 50 of 100 ampullen in een doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 50842 Neostigminemethylsulfaat CF 0,5 mg/ml, injectievloeistof

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1992
Datum van laatste verlenging: 31 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 18 juni 2021

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: NB	Rev. 4.3	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------