

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Miostin 0,5 mg/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă conține metilsulfat de neostigmină 0,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- miastenia gravis – tratament simptomatic în cazurile în care nu se poate administra neostigmina pe cale orală;
- diagnosticul miasteniei gravis (testul la neostigmina);
- decurarizarea postoperatorie indusă de curarizantele antidepolarizante (de exemplu, tubocurarina, dimetiltubocurarina, galamina, pancuroniu etc);
- ileusul paralic și retenția urinară postoperatorii - prevenire și tratament - după excluderea diagnosticului de obstrucție mecanică.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Miastenia gravis*

La pacienții care nu pot utiliza tratament oral, doza recomandată este de 0,5-2,5 mg neostigmină (1-5 fiole Miostin 0,5 mg/ml), administrată injectabil intramuscular sau subcutanat, în 4-6 prize.

La copii: doza recomandată este de 0,04 mg neostigmină/kg, administrată injectabil subcutanat sau intramuscular.

##### *Test la neostigmină*

Adulți: doza recomandată este de 0,5 – 1 mg neostigmină (1-2 fiole Miostin 0,5 mg/ml), administrată injectabil intramuscular sau intravenos, asociată, eventual, cu injectarea a 0,25 mg sulfat de atropină (pentru evitarea unei posibile crize colinergice).

Copii: doza recomandată este de 0,05 mg neostigmină/kg, administrată injectabil intramuscular sau intravenos, asociată, eventual, cu injectarea de sulfat de atropină (pentru a evita apariția unei posibile crize colinergice).

În cazul în care apare sindromul miastenic, ameliorarea acestuia se realizează la 15 minute după injectare, cu diminuarea ptozei și dispariția progresivă a diplopiei.

#### *Decurarizare postoperatorie (după administrare de curarizante antidepolarizante)*

Neostigmina se administrează intravenos lent, la pacientul bine ventilat, eventual în perioada de hiperventilație când concentrația dioxidului de carbon este scăzută. Concomitent sau cu câteva minute înainte, se administrează injectabil intravenos (în injecție separată) 0,6-1,2 mg atropină pentru a preveni criza colinergică.

Adulți: doza recomandată este de 0,04-0,05 mg neostigmină/kg (doza uzuală: 0,5-2 mg neostigmină (1 - 4 fiole Miostin 0,5 mg/ml).

Copii: 0,03 mg neostigmină/kg administrată injectabil intravenos.

Dacă este necesar, doza poate fi repetată. Numai în cazuri excepționale se va depăși doza de 5 mg neostigmină.

#### *Ileus paralytic și retenție urinară postoperatorii*

Prevenirea apariției acestora: doza recomandată este de 0,25 mg neostigmină (1/2 fiola Miostin 0,5 mg/ml) administrată injectabil subcutanat sau intramuscular, cât mai precoce după intervenția chirurgicală. Doza se repetă la 4-6 ore, timp de 2-3 zile.

Ileus paralytic postoperator: doza recomandată este de 0,5 mg neostigmină (o fiola Miostin 0,5 mg/ml) administrată injectabil subcutanat sau intramuscular.

Retenție urinară postoperatorie: doza recomandată este de 0,5 mg (o fiola Miostin 0,5 mg/ml) administrată injectabil subcutanat sau intramuscular. Dacă micțiunea nu apare în decurs de o oră, pacientul trebuie cateterizat. După golirea vezicii, doza se repetă la interval de 3-4 ore, de cel puțin 5 ori.

#### Mod de administrare

Miostin 0,5 mg/ml se administrează în injecții intramusculare, intravenoase și subcutanate.

### **4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.;
- astm bronșic;
- boala Parkinson;
- obstrucția mecanică intestinală sau la nivelul tractului urinar;
- peritonită.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Miostin 0,5 mg/ml trebuie administrat cu prudență la pacienții cu bronșită astmatiformă, bradicardie, aritmii, hipotensiune arterială, infarct miocardic recent, insuficiență cardiacă, vagotonie, epilepsie, hipertiroidism, tireotoxicoza, insuficiență renală, ulcer gastro-duodenal.

Se impune prudență în cazul asocierii cu blocante beta-adrenergice (au fost raportate câteva cazuri de bradicardie severă după administrarea de neostigmină concomitent cu atropină) sau după intervenții chirurgicale recente la nivelul tractului gastro-intestinal sau urinar.

*Utilizarea neostigminei în doze mari prezintă risc de bloc neuromuscular paradoxal.*

Înainte de a utiliza neostigmină trebuie eliminate toate cauzele de scădere a forței musculare.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Efectul neostigminei poate fi antagonizat de medicamente care interferă cu transmiterea neuromusculară: aminoglicozide, clindamicina, colistina, ciclopropan, anestezice halogenate inhalatorii.

Alte medicamente, incluzând chinina, clorochina, hidroxiclorochina, chinidina, procainamida, propafenona, litiul și blocantele beta-adrenergice pot agrava miastenia gravis și pot reduce eficacitatea tratamentului cu parasimpatomimetice.

Nu se asociază cu: metacolina, carbacolina, betanecol.

Nu se administrează în timpul anesteziei cu halotan sau ciclopropan.

La pacienții care utilizează neostigmină concomitent cu blocante beta-adrenergice poate să apară bradicardie severă și hipotensiune arterială.

Deși utilizarea glucocorticoizilor în monoterapie crește forța musculară la pacienții miastenici, administrarea metilprednisolonului concomitent cu neostigmina exacerbează simptomele miasteniei, producând oboseală musculară severă, care necesită ventilație asistată.

Anticolinesterazicele, cum este neostigmina, pot inhiba metabolizarea suxametonului, accentuând și prelungind acțiunea acestuia.

Antimuscarinicele, cum este atropina, antagonizează efectele muscarinice ale neostigminei.

Efectul deprimant respirator al barbituricelor și derivaților morfinei poate fi potențat de metilsulfatul de neostigmină.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu sunt disponibile date privind efectul teratogen la animale.

Până în prezent, nu sunt disponibile date clinice privind efectul malformativ sau fetotoxic al neostigminei. De aceea, neostigmina se va utiliza în timpul sarcinii numai dacă nu există alternative terapeutice și numai după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern/risc potențial fetal. După administrarea neostigminei în doze mari la gravide au fost raportate cazuri de miastenie neonatală.

Nu se cunoaște dacă neostigmina se excretă în laptele matern. Acest fapt este posibil, ținând cont de structura neostigminei (amoniu cuaternar ionizat), prin analogie cu structura piridostigminei. Ca o măsură de precauție se recomandă întreruperea alăptării în cazul utilizării neostigminei.

În cazul mamelor cu miastenia gravis, alăptarea este contraindicată datorită trecerii anticorpilor antireceptori colinergici în laptele matern.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Prin reacțiile adverse pe care le determină, neostigmina poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt datorate acțiunii colinergice și includ greață, vărsături, diaree, hipersalivație, bradicardie, lipotimie, mioză, crampe abdominale, fasciculații și spasme musculare, stări de colaps. Aceste reacții adverse se observă în special la subiecții cu vagotonie. Efectele colinergice dispar după scăderea dozei de neostigmină sau dacă se injectează intramuscular sau intravenos 0,25 mg atropina. Pot să apară și reacții alergice de tip erupții cutanate.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## 4.9 Supradozaj

Simptomatologie: transpirații, greață, vărsături, hipersalivație, bradicardie sau alte aritmii, hipotensiune arterială, sincopă, mioză, lăcrimare, crampe musculare, creșterea peristaltismului cu diaree, fasciculații și spasme musculare, slăbiciune musculară și paralizii, senzație de constricție toracică, dispnee, creșterea secrețiilor bronșice și bronhoconstricție. În cazurile foarte grave poate să apară oboseală musculară severă, care, interesând mușchii respiratori, poate declanșa apnee cu anoxie cerebrală.

Efecte asupra sistemului nervos central: ataxie, convulsii, comă, vorbire neclară, iritabilitate, agitație, anxietate. Insuficiență respiratorie (determinată de acțiunea asociată a receptorilor muscarinici, nicotinici și efectul nervos central) sau oprirea cardiacă pot fi cauze de deces.

Există situații când la un pacient cu miastenia gravis reacțiile de supradozaj sunt ușoare sau absente iar simptomul major al crizei colinergice este reprezentat de slăbiciunea musculară care trebuie să fie diferențiată de slăbiciunea musculară cauzată de exacerbarea bolii (criza miastenică).

Tratamentul crizei colinergice prin supradozaj cu neostigmină constă în întreruperea imediată a oricărui tratament anticolinesterazic, administrarea intravenoasă a sulfatului de atropină 0,5 mg, doză care se repetă după 20 minute subcutanat sau intramuscular și dacă este necesar, se recomandă transportul pacientului într-o unitate de terapie intensivă pentru respirație asistată.

Efectele nicotinic, incluzând slăbiciunea musculară și paralizia, nu sunt antagonizate de atropină; se recomandă utilizarea de blocante neuromusculare competitive în doze mici. Ca adjuvant al atropinei se recomandă folosirea palidoxinei. Când este necesar, se recomandă tratament suportiv.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos, parasimpatomimetice, anticolinesterazice. Cod ATC N07AA01.

Neostigmina, un anticolinesterazic din grupa parasimpatomimetice:

- Inhibă activitatea colinesterazei și astfel prelungește și intensifică efectele muscarinice și nicotinic ale acetilcolinei ;
- Crește intensitatea și ritmul contracțiilor fibrelor musculare netede ;
- Crește peristaltica la nivelul tubului digestiv (esofag, stomac, intestin), stimulează musculatura netedă a vezicii urinare și musculatura bronșică ;
- La nivelul aparatului cardio-vascular produce bradicardie și scăderea tensiunii arteriale ;
- Determină mioză ;
- Normalizează forța contracțiilor mușchilor striati (acțiune antimiastenică), favorizând transmisia influxului nervos;

Acțiunea anticolinesterazică a neostigminei este moderat reversibilă.

Asupra uterului are acțiune emenagogă, fara a fi ocitocică.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Se metabolizează, în principal, hepatic (glucuroconjugare). Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 15 – 25 %. Trecerea în sistemul nervos central se face într-o proporție mică. Neostigmina traversează bariera feto-placentară și cantități mici se regăsesc în laptele matern. Eliminarea este predominant renală, atât sub formă netransformată, cât și ca metaboliți.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu inel de rupere sau cu punct de rupere sau cu inel de rupere și două inele colorate (roșu și galben) pe gâtul fiolei, pentru identificare, a câte 1 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 fiole din sticlă incoloră, prevăzute cu inel de rupere sau cu punct de rupere sau cu inel de rupere și două inele colorate (roșu și galben) pe gâtul fiolei, pentru identificare, a câte 1 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

În timpul administrării trebuie să fie disponibilă atropină, pentru a contracara reacțiile adverse severe de tip muscarinic.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ZENTIVA S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr. 50  
Sector 3, 032266 București, România  
Tel.: 021 317 31 36  
Fax: 021 317 31 34  
zentivaro@zentiva.ro

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6051/2005/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2005

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.