

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INTRASTIGMINA 0,5 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene:

#### Principio attivo

Neostigmina metilsolfato                      mg 0,5

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Distensione addominale, meteorismo ed atonia intestinale post-operatorie, ritenzione urinaria.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### *Posologia*

Nel trattamento post o pre-operatorio ad interventi chirurgici riguardanti l'addome: ml 0,5 subito dopo l'intervento facendo seguire 5 iniezioni da ml 0,5 una ogni tre ore.

Nelle distensioni addominali e ritenzioni urinarie: ml 1 di Intrastigmina ogni tre ore fino a giungere a ml 5 (se necessario, fare seguire un clistere basso dopo 30 minuti dalla prima iniezione).

##### *Modo di somministrazione*

Uso sottocutaneo, intramuscolare ed endovenoso.

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Peritonite. Ostruzioni meccaniche dell'intestino e del tratto genitourinario.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La neostigmina deve essere usata con cautela in pazienti affetti da epilessia, asma bronchiale, bradicardia, infarto miocardico recente, vagotonia, ipertiroidismo, aritmie cardiache, ulcera peptica.

Quando si somministrano forti dosi è consigliabile una iniezione precedente o simultanea di atropina. Come per tutti i farmaci colinergici, il sovradosaggio della neostigmina può determinare blocco da depolarizzazione (crisi colinergiche) caratterizzato da notevole debolezza muscolare che può coinvolgere anche i muscoli respiratori.

Per tale motivo, qualora il farmaco venisse usato in soggetti miastenici, bisogna tenere presente l'importanza di distinguere clinicamente le crisi colinergiche da sovradosaggio, dalle crisi miasteniche della malattia in atto, in quanto il trattamento di queste due sindromi differisce radicalmente.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Miorilassanti ad azione periferica - la neostigmina non deve essere utilizzata congiuntamente a farmaci miorilassanti depolarizzanti (quali la succinilcolina, nota anche

come suxametonio, ed il decametonio); essa può di fatto prolungare il blocco di fase I indotto da questi farmaci.

La neostigmina antagonizza efficacemente gli effetti dei miorilassanti non depolarizzanti (es. tubocurarina, gallamina, pancuronio e mivacurio).

Alcuni anestetici generali e locali, farmaci antiaritmici, gli antibiotici aminoglicosidici ed altre sostanze che interferiscono con la trasmissione neuromuscolare, dovrebbero essere usati, nel corso del trattamento con il prodotto, con notevole cautela, specie in soggetti affetti da miastenia grave.

Antimuscarinici - gli antimuscarinici come l'atropina antagonizzano e reinvertono gli effetti muscarinici (parasimpaticomimetici) della neostigmina.

Chinina, cloroquina e idrossicloroquina - gli antimalarici possono antagonizzare gli effetti della neostigmina aumentando il blocco neuromuscolare non-depolarizzante.

Aminoglicosidi - gli effetti della neostigmina sono antagonizzati dagli aminoglicosidi.

Clindamicina - gli effetti della neostigmina sono antagonizzati dalla clindamicina.

Litio - gli effetti della neostigmina sono antagonizzati dal litio.

Polimixine - colistina (polimixina E) ed altre polimixine antagonizzano l'effetto della neostigmina.

Agenti antiaritmici - procainamide, propafenone e chinidina antagonizzano gli effetti della neostigmina.

Beta-bloccanti - propanololo, atenololo ed altri beta-bloccanti possono interagire con neostigmina potenziando i suoi effetti, con possibilità di indurre bradicardia e ipotensione.

Calcioantagonisti - verapamil e diltiazem possono antagonizzare la neostigmina ed indurre un aumentato blocco muscolare o un incremento del rischio di bradicardia.

Corticosteroidi - i corticosteroidi possono ridurre gli effetti anticolinesterasici della neostigmina.

Antistaminici - gli antistaminici agiscono come farmaci anticolinergici, antagonizzando gli effetti farmacologici della neostigmina.

Ciclopropano e anestetici inalatori alogenati - l'inibizione dell'attività della colinesterasi plasmatica da parte della neostigmina riduce il metabolismo di questi anestetici, comportando un incremento del rischio di tossicità. In caso di anestesia locale è di solito raccomandato l'uso di anestetici non-estere derivati che non interagiscono con la neostigmina.

Digossina - un aumentato rischio di bradicardia è stato osservato con l'uso contemporaneo di neostigmina e digossina.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Nelle donne in stato di gravidanza e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

Non risultano limitazioni.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Più comunemente si osservano: fascicolazioni muscolari, salivazione, coliche addominali, diarrea. Più raramente sono stati riportati i seguenti effetti collaterali:

allergici: reazioni di vario tipo ed anafilassi

neurologici: vertigini, convulsioni, perdita della coscienza, sonnolenza, cefalea, disartria, miosi ed alterazioni della vista

cardiovascolari: aritmie cardiache (bradicardia, tachicardia, blocco A-V, ritmo nodale), alterazioni non specifiche dell'ECG, arresto cardiaco, sincope, ipotensione

broncopolmonari: aumento delle secrezioni faringee e bronchiali, dispnea, broncospasmo, depressione e arresto respiratorio

dermatologici: orticaria ed eruzioni cutanee

gastrointestinali: nausea, vomito, flatulenza

genitourinari: pollachiuria

muscolari: crampi e spasmi, artralgie

vari: sudorazione, senso di calore, debolezza

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9. Sovradosaggio**

Il sovradosaggio dell'Intrastigmina può causare crisi colinergiche, caratterizzate dall'aumento della debolezza muscolare e per l'interessamento dei muscoli respiratori può provocare la morte.

La crisi miastenica dovuta ad un aumento di gravità della malattia, è pure accompagnata da un intenso aumento della debolezza dei muscoli e può essere difficile distinguerla per una comune base sintomatica delle crisi colinergiche.

Comunque tale differenziazione è estremamente importante perchè l'aumento della dose dell'Intrastigmina o di altri farmaci di questa classe, in presenza di crisi colinergiche o di uno stato refrattario o insensibile, potrebbe causare gravi conseguenze.

Il trattamento delle due condizioni è radicalmente diverso. Mentre la presenza delle crisi miasteniche richiede una terapia anticolinesterasica più intensiva, le crisi colinergiche richiedono l'immediata sospensione di tutti i farmaci di questo tipo. Nelle crisi colinergiche è inoltre consigliato l'uso di atropina.

Gli effetti del sovradosaggio di neostigmina ("crisi colinergica") includono: eccessiva sudorazione, lacrimazione, aumentata peristalsi, incontinenza fecale ed urinaria, miosi, nistagmo, bradicardia, arresto cardiaco, aritmie, ipotensione, agitazione, crampi muscolari, fascicolazione, debolezza, paralisi, costrizione toracica, sibili respiratori. Altri effetti a livello del sistema nervoso centrale includono atassia, convulsioni, coma, difficoltà di parola, irrequietezza, agitazione e paura.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Parasimpaticomimetici, Neostigmina. Codice ATC: N07AA01

La neostigmina inibisce l'idrolisi dell'acetilcolina competendo con l'acetilcolina per l'attacco dell'acetilcolinesterasi nei siti della trasmissione colinergica.

Essa migliora l'attività colinergica facilitando la trasmissione degli impulsi attraverso le giunzioni neuromuscolari. Essa ha anche, un effetto colinergico-mimetico diretto sul muscolo scheletrico e probabilmente sui gangli autonomi delle cellule e dei neuroni del sistema nervoso centrale.

Le neostigmina viene idrolizzata dalla colinesterasi ed è inoltre metabolizzata dagli enzimi microsomiali nel fegato.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale, la neostigmina è rapidamente assorbita ed eliminata. Il legame proteico con l'albumina serica umana varia dal 15 al 25%. In uno studio su 5 pazienti con miastenia grave, il livello massimo plasmatico fu rilevato a 30 minuti, e l'emivita variava da 51 a 90 minuti.

Circa l'80% del farmaco veniva eliminato nelle urine entro 24 ore; circa il 50% in forma immodificata ed il 30% come metabolita.

Dopo somministrazione intramuscolare, l'emivita plasmatica varia da 47 a 60 minuti con un'emivita media di 53 minuti.

Gli effetti clinici della neostigmina iniziano generalmente entro 20-30 minuti dopo l'iniezione intramuscolare e terminano dopo 2,5-4 ore.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Valori medi della DL<sub>50</sub> nel topo: 0,3 - 0,02 mg/kg i.v.; 0,54 - 0,03 mg/kg s.c.; 0,395 - 0,025 mg/kg i.m.

Valori medi della DL<sub>50</sub> nel ratto: 0,315 - 0,019 mg/kg i.v.; 0,445 - 0,032 mg/kg s.c.; 0,423 - 0,032 mg/kg i.m.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

Nessuna nota finora.

### **6.3. Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Scatola in cartoncino contenente 6 fiale da ml 1

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LUSOFARMACO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.

Via W. Tobagi, 8 – Peschiera Borromeo (MI)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

n° 006141016

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco