

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neostigmina Braun 0,5 mg/ml Solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable contiene 0,5 mg de Neostigmina metilsulfato

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 3,54 mg de sodio

Cada ampolla de 5 ml contiene 17,71 mg de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente e incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Diagnóstico y tratamiento de miastenia gravis.

Tratamiento del bloqueo neuromuscular no despolarizante: la neostigmina está indicada como antídoto de la tubocurarina y de otros bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.

Profilaxis y tratamiento de la retención urinaria postoperatoria.

Profilaxis y tratamiento del íleo gastrointestinal postoperatorio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Población	Dosis recomendada
-----------	-------------------

Adultos	<p>Antimiasténico: Intramuscular o subcutánea 0,25 o 0,5 mg (equivalente a 0,5 o 1 ml de Neostigmina Braun), las dosis posteriores deben basarse en la respuesta del paciente.</p> <p>Antídoto (bloqueo curariforme): Intravenoso, de 0,5 mg a 2 mg (equivalente: 1 ml a 4 ml de Neostigmina Braun) administrados lentamente, repetir según sea necesario, hasta una dosis total de 5 mg (equivalente a 10 ml de Neostigmina Braun).</p> <p>NOTA: Cuando se administra neostigmina por vía intravenosa, se recomienda administrarla antes o simultáneamente (en jeringas separadas) con 0,6 mg a 1,2 mg de sulfato de atropina, para contrarrestar los efectos secundarios muscarínicos.</p> <p>En pacientes cardíacos o graves, se recomienda valorar la dosis exacta de neostigmina, mediante un dispositivo de estimulación de los nervios periféricos.</p> <p>Agente diagnóstico (miastenia grave): Intramuscular o subcutáneo, 1,5 mg (equivalente a 3 ml de Neostigmina Braun) administrados simultáneamente (jeringa separada) con 0,6 mg de atropina. La importante mejora de la debilidad muscular que se ha producido entre unos minutos y 1 hora después indica miastenia gravis.</p> <p>Prevención de la atonía intestinal o vesical posoperatoria: Intramuscular o subcutánea, 0,25 mg (equivalente a 0,5 ml de Neostigmina Braun) inmediatamente después de la cirugía, repetida a intervalos de 4 a 6 horas, durante 2 a 3 días.</p> <p>Tratamiento de la atonía intestinal postoperatoria: Intramuscular o subcutánea, 0,5 mg (equivalente a 1 ml de Neostigmina Braun), de acuerdo con las necesidades.</p> <p>Tratamiento de la retención urinaria: Intramuscular o subcutánea, 0,5 mg (equivalente a 1 ml de Neostigmina Braun), si el paciente no orina en la primera hora, debe ser sondado. La dosis se debe repetir tras la evacuación de la vejiga cada 3 horas, administrando al menos cinco dosis.</p>
Pediátrica	Antimiasténico: Intramuscular o subcutáneo de 0,01 a 0,04 mg/kg de peso corporal (equivalente: 0,02 ml a 0,08 ml de Neostigmina Braun) a intervalos de 2 a 3 horas.

	<p>Nota: Con cada dosis de neostigmina o en dosis alternas se puede administrar una dosis de atropina de 0,01 mg/kg de peso corporal por vía intramuscular o subcutánea para contrarrestar los efectos secundarios muscarínicos.</p> <p>Antídoto (bloqueo curariforme): Intravenoso, 0,04 mg/kg de peso corporal (equivalente a 0,08 ml de Neostigmina Braun), administrado con atropina 0,02 mg/kg de peso corporal.</p> <p>Agente diagnóstico (miastenia grave): Intramuscular, 0,04 mg/kg de peso corporal (equivalente a 0,08 ml de Neostigmina Braun) como dosis única. Intravenoso, 0,02 mg/kg de peso corporal (equivalente a 0,04 ml de Neostigmina Braun) o 0,5 mg (equivalente a 1 ml de Neostigmina Braun) por m^2 de superficie corporal.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Instrucciones especiales de dosificación:

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

En pacientes con la función renal alterada, puede ser necesaria la reducción de la dosis o la prolongación del intervalo entre administraciones según la situación clínica del paciente.

Forma de administración

Neostigmina Braun 0,5 mg/ml Solución inyectable, se administra por vía intravenosa, muscular o subcutánea. Ver la sección de Posología para conocer la vía de administración recomendada según la indicación terapéutica.

Siempre debe haber disponible una jeringa de sulfato de atropina para contrarrestar los efectos secundarios muscarínicos. Neostigmina, debe administrarse lentamente por vía intravenosa (administrado en un minuto).

Para consultar las **precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Neostigmina, está contraindicada en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Obstrucción mecánica intestinal o urinaria.
- Peritonitis
- En uso combinado con relajantes musculares despolarizantes (como suxametonio), debido a la posible riesgo de apnea prolongada y paro respiratorio (ver sección 4.5-Interacciones con otros medicamentos productos y otras formas de interacción).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La neostigmina debe utilizarse con extrema precaución en pacientes que hayan sido sometidos recientemente a cirugía del intestino o de la vejiga. Debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares (arritmias, bradicardia, hipotensión, oclusión coronaria reciente), así como en pacientes con vagotonía, epilepsia, enfermedad de Addison, hipertiroidismo, enfermedad de Parkinson, úlcera péptica y pacientes asmáticos.

En pacientes con insuficiencia renal se debe ajustar la dosis según el grado de insuficiencia (ver sección 4.2)

Cuando se utiliza la neostigmina como antídoto (bloqueo curariforme), a menos que haya taquicardia, se recomienda la administración simultánea de sulfato de atropina (0,6 a 1 mg) para contrarrestar los efectos muscarínicos, especialmente para prevenir la bradicardia.

En presencia de bradicardia, la frecuencia del pulso debe aumentarse con atropina hasta aproximadamente 80 latidos/minuto antes de administrar la neostigmina.

Durante el uso de la neostigmina, se debe disponer de medidas de soporte vital avanzado (intubación endotraqueal, ventilación mecánica, monitorización cardíaca...), así como de atropina y adrenalina para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad.

La hipersensibilidad al fármaco puede desarrollarse tras periodos variables (de corta o larga duración).
duración).

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mililitro de solución; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Aminoglucósidos sistémicos, anestésicos orgánicos hidrocarbonados por inhalación (cloroformo, ciclopropano, halotano, metoxiflurano), anestésicos locales por vía parenteral en dosis altas, capreomicina, lidocaína IV, lincomicinas, polimixinas (colistina, polimixina B), quinina.
- La acción de bloqueo neuromuscular de estos fármacos puede antagonizar el efecto de la neostigmina en el músculo esquelético.
- Antimuscarínicos, especialmente atropina y compuestos relacionados.
No se recomienda el uso simultáneo de rutina ya que los efectos muscarínicos pueden ser los primeros signos de sobredosis y, al enmascararse con el uso de atropina, puede ser impedido o se puede reconocer rápidamente las crisis colinérgicas.
- Procainamida o quinidina
La actividad de bloqueo neuromuscular y/o los efectos antimuscarínicos secundarios de estos fármacos puede antagonizar la acción de la antimiestenica.

- **Bloqueantes neuromusculares**

La fase de bloqueo de los bloqueadores neuromusculares despolarizantes, tales como el suxametonio, puede ser prolongado cuando se usa simultáneamente con neostigmina. El bloqueo neuromuscular antagoniza el efecto de los antimasténicos en el músculo esquelético. Puede ser necesario ajustar temporalmente la dosis de los medicamentos antimasténicos para controlar los síntomas de la miastenia grave que se presentan después de usar un bloqueador neuromuscular.

- **Anestésicos locales derivados de ésteres.**

La neostigmina reduce el metabolismo de estos anestésicos, lo que conlleva un mayor riesgo de toxicidad.

- **Inhibidores de la colinesterasa.**

No se recomienda el uso simultáneo con neostigmina, excepto bajo supervisión médica, debido a la posibilidad de toxicidad aditiva.

- **Guanadrel, guanetidina, mecamilamina o trimetafán.**

Estos bloqueantes ganglionares pueden antagonizar los efectos de la neostigmina cuando se utilizan simultáneamente, produciendo una mayor debilidad muscular; hay que tener en cuenta que los efectos antihipertensivos de los bloqueadores ganglionares también pueden disminuir.

- **β Bloqueadores.**

La administración de neostigmina a pacientes que toman bloqueadores β puede provocar hipotensión y bradicardia.

- **Corticoesteroides.**

La administración de metilprednisolona puede provocar una exacerbación de los síntomas y debilidad el paciente; puede necesitar ventilación asistida. Como los efectos indeseables de la terapia concomitante suelen ocurrir antes de los beneficios esperados, se ha sugerido que la metilprednisolona se administrará en días alternos y en pequeñas dosis, tras lo cual la dosis se aumenta gradualmente hasta alcanzar el resultado terapéutico deseado.

4.6. Embarazo y lactancia

Los fármacos anticolinesterásicos pueden causar irritabilidad uterina e inducir un parto prematuro cuando se administran por vía intravenosa a las mujeres al término de su embarazo. (Embarazo categoría C según la FDA).

Considerando que no se ha establecido la seguridad de la neostigmina durante el embarazo y la lactancia, debe evaluarse la relación riesgo-beneficio al utilizarlo en estas situaciones, aconsejándose sólo cuando los beneficios superan los riesgos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Neostigmina Braun 0,5 mg/ml Solución inyectable, tiene una influencia moderada en la capacidad para conducir y usar máquinas. Puede producir somnolencia y mareos, lo que puede afectar las capacidades físicas y mentales, necesarias para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo: erupciones, urticaria, hiperhidrosis.

Trastornos del sistema nervioso: agitación motora, convulsiones, disfonía, cefaleas, vértigo y ronquera.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperperistaltismo, náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, flatulencia, cólico abdominal, aumento de la secreción salival, gástrica e intestinal.

Trastornos cardíacos: bradicardia, hipotensión, asistolia, arritmias (bloqueo A-V y arritmia sinusales), síncope.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo y laringoespasmo, aumento de secreciones, disnea y depresión respiratoria.

Trastornos renales y urinarios: polaquiuria e incontinencia urinaria

Trastornos oculares: miosis, lagrimeo, diplopía, hiperemia conjuntival.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: tromboflebitis, diaforesis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Las alteraciones provocadas por la sobredosis de fármacos anticolinesterásicos son consecuencia directa de sus efectos relacionados con la acción muscarínica y nicotínica.

- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, cólicos y diarrea.
- Alteraciones oculares: miosis acentuada, espasmo de acomodación provocando visión borrosa.
- Alteraciones cardiovasculares: bradicardia o taquicardia, disminución acentuada de la presión arterial y incluso un paro cardíaco.
- Síntomas glandulares: sudoración, salivación y lagrimeo.
- Manifestaciones musculares: temblores y contracciones fasciculares que pueden conducir a debilidad muscular y fragilidad, e incluso parálisis.
- Alteraciones respiratorias: broncoconstricción e hipersecreción bronquial que provocan asma, disnea e incluso parálisis de los músculos respiratorios, causa de muerte.
- Alteraciones nerviosas: ataxia, excitación, confusión mental, hipo e hiperreflexia, coma, convulsiones y paro del centro respiratorio.

Cuando se trata una sobredosis con neostigmina, es de suma importancia mantener una adecuada respiración. Puede ser necesario recurrir a la traqueotomía, aspiración bronquial y postural.

drenaje para mantener un flujo de aire adecuado. La respiración puede ser asistida mecánicamente o con oxígeno si es necesario. La administración de neostigmina debe suspenderse inmediatamente y 1 - 4 mg de atropina el sulfato debe administrarse por vía intravenosa. Se pueden administrar dosis adicionales de atropina cada 5-30 minutos, según sea necesario para controlar los síntomas

muscarínicos. La sobredosis de atropina también debe evitarse, ya que puede dar lugar a secreciones viscosas y taponamiento bronquial. Debe tomarse en consideración que, a diferencia de los efectos muscarínicos, los efectos sobre el músculo esquelético y la consecuente parálisis respiratoria que puede ocurrir como resultado de una sobredosis de neostigmina no se alivian con atropina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Parasimpaticomiméticos. Anticolinesterásicos.

Código ATC: N07AA01

La neostigmina es un inhibidor reversible de las colinesterasas, que inhibe la hidrólisis de la acetilcolina por compitiendo con él por el enlace con la acetilcolinesterasa. Como tal, evita la rápida destrucción enzimática de acetilcolina liberada por las fibras colinérgicas, lo que le permite ejercer sus acciones de forma potente y prolongada -agentes colinérgicos indirectos- a tener en cuenta:

- Acción muscarínica: estimulante de músculos lisos y glándulas, acción antagonizada por la atropina.
- Acción nicotínica: estimulante de la musculatura ganglionar y esquelética autónoma, siendo la primera antagonizada por bloqueadores de ganglios y estos últimos antagonizados por fármacos similares al curare.

Muchas veces los efectos no son predecibles ya que la acción nicotínica ganglionar puede ser antagonizada por la acción muscarínica.

En el ojo se observan los tres efectos típicos del sistema nervioso parasimpático: miosis, el espasmo de acomodación y baja presión intraocular. Es principalmente con el propósito de reducir presión intraocular, que los inhibidores de la colinesterasa se han utilizado clínicamente.

En el intestino, aunque se estimula tanto la actividad secretora como la motilidad, es especialmente con el propósito de activar el peristaltismo (acción muscarínica) que los inhibidores de la colinesterasa son administrados, especialmente neostigmina. Este aumento de los movimientos peristálticos hace que estos fármacos particularmente útiles para suprimir la atonía y la parada intestinal -fleo paralítico- ya que facilitan el transporte y expulsión del contenido intestinal.

Los fármacos anticolinesterásicos estimulan los músculos lisos de las vías urinarias inervados por fibras colinérgicas (acción muscarínica) provocando así la contracción del uréter y de la vejiga, favoreciendo la evacuación vesical. Este efecto es primordial en la neostigmina.

También se estimulan otros músculos lisos, observándose constricción en los bronquiolos, de modo que estos medicamentos deben usarse con precaución en pacientes asmáticos.

En cuanto al sistema cardiovascular, suelen provocar bradicardia y una discreta bajada de la presión arterial, la cual puede seguir por taquicardia y una elevación de la presión arterial. A veces una hipotensión severa e incluso un paro cardíaco puede ocurrir. Por otro lado, la temperatura de la piel puede aumentar en las extremidades, lo que indica vasodilatación arteriolar.

En cuanto al músculo esquelético estriado, el hecho de que la acetilcolina permanezca en contacto con la célula muscular estriada durante mucho más tiempo da como resultado dos tipos de consecuencias. Por un lado, cuando el mediador químico se libera después de un impulso nervioso, no se destruye de inmediato y sigue siendo cerca de los receptores después de que finaliza el período refractario de la célula muscular, lo que puede desencadenar un segundo potencial de acción y los siguientes por el mismo mecanismo. Con dosis relativamente pequeñas del inhibidor, sólo se puede observar un aumento en la fuerza desarrollada. Con dosis más altas, se puede observar la contracción de grupos de células inervadas por la misma neurona. Cuando el bloqueo de colinesterasa es lo suficientemente grande para permitir la acumulación de cantidades significativas de acetilcolina, hasta el punto donde el mediador se difunde desde el área de la placa neuromuscular y alcanza otras células adyacentes, pueden observarse situaciones de fibrilación muscular, en general de carácter transitorio. Altas dosis de los inhibidores de la colinesterasa terminan provocando parálisis muscular por despolarización y luego por desensibilización de los receptores.

Se antagoniza la parálisis muscular causada por la tubocurarina y otros fármacos antidespolarizantes similares al curare que es antagonizado por neostigmina; en cambio, no es eficaz en el caso de los bloqueadores neurodespolarizantes (succinilcolina), pudiendo incluso intensificar su acción.

Respecto a su acción en la miastenia grave, tras inyección subcutánea de neostigmina muscular la debilidad y la parálisis desaparecen con alivio de la ptosis palpebral, parálisis ocular, disfagia, disartria, debilidad del cuello y disnea, con una duración de acción de 3 a 6 horas, en la que los pacientes pueden comer bien, caminar e incluso correr.

En resumen, las indicaciones terapéuticas se basan en los siguientes mecanismos:

Tratamiento de la Miastenia Grave: la neostigmina aumenta la fuerza muscular, prolongando la duración de la acción de la acetilcolina sobre la placa motora.

Profilaxis y tratamiento del íleo gastrointestinal postoperatorio: neostigmina estimula la motilidad gástrica, aumentando el tono gástrico.

Profilaxis y tratamiento de la retención urinaria postoperatoria: la neostigmina evita o alivia la retención al aumentar el tono del músculo detrusor en la vejiga, originando suficientemente fuerte contracciones como para iniciar la micción.

Tratamiento del bloqueo neuromuscular no despolarizante: la neostigmina está indicada como antídoto de tubocurarina y de otros bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Una vez que los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes se conectan de forma reversible a los receptores, evitando el acceso de la acetilcolina, el antagonismo puede superarse aumentando la cantidad de agonista en los receptores. Por lo tanto, la parálisis muscular inducida por bloqueadores neuromusculares no despolarizantes puede revertirse con neostigmina que aumenta la concentración de acetilcolina en los receptores.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La neostigmina es un compuesto de amonio cuaternario (carbamato cuaternario), relativamente polar y pobemente liposoluble, fácilmente absorbible por vía subcutánea o intramuscular. Una vez absorbida entra en el torrente sanguíneo y se distribuye a todos los órganos.

La excreción renal corresponde a alrededor del 50% de la eliminación. Los fármacos anticolinesterásicos son activamente secretados en el túbulo renal con valores de aclaramiento entre 8-16 ml/kg/min. Por este motivo, en pacientes con enfermedad renal se observa una marcada reducción en la depuración de este fármaco.

Las otras vías de eliminación no renales incluyen la metabolización hepática (por enzimas microsómicas), excreción biliar (con circulación enterohepática) e hidrólisis de neostigmina por acetilcolinesterasa.

La neostigmina se metaboliza en varios metabolitos, siendo el principal 3-hidroxifeniltrimetilamonio, que solo presenta 1/10 de la actividad antagonista de neostigmina.

La unión a proteínas plasmáticas varía entre 15 y 25%.

La vida media de distribución varía entre 1 y 3,5 minutos, mientras que la vida media de eliminación varía entre 15 y 80 minutos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado efectos mutagénicos ni genotóxicos para Neostigmina en bacterias ni en dos estudios *in vivo* realizados en roedores.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico.

En los estudios de desarrollo embriofetal, no hubo evidencia de teratogenia en ratas y conejos hasta dosis equivalentes en humanos (HED, calculada en base a la superficie corporal en mg/m²) de 8,1 y 13 mcg/kg/día [0,097 y 0,16 veces la HED a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 5 mg/60 kg, respectivamente], en presencia de una mínima toxicidad maternal (temblores, ataxia y postración). En un estudio de desarrollo pre- y postnatal en ratas, no se produjeron efectos adversos en el desarrollo físico, el comportamiento, la capacidad de aprendizaje o la fertilidad de las crías, hasta 8,1 mcg/kg/día (0,097 veces la HED a la MRHD de 5 mg/60 kg), en presencia de una toxicidad maternal mínima similar a la observada en los estudios de desarrollo embriofetal. No obstante, teniendo en cuenta que los niveles sin efecto adverso observados (NOAEL) en animales fueron establecidos por debajo de las HED a la MRHD de 5 mg/60 kg (6,5 y 10,3 veces), los resultados negativos de los estudios de toxicología reproductiva tienen una relevancia clínica limitada.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico (ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Neostigmina Braun 0,5 mg/1 ml es una solución inyectable que se presenta en ampollas

NEOSTIGMINA BRAUN 0,5 mg/ml, 100 ampollas de 1 ml (Ampolla Vidrio Tipo I).

NEOSTIGMINA BRAUN 0,5 mg/ml, 10 ampollas de 5 ml (Ampolla Vidrio Tipo I).

NEOSTIGMINA BRAUN 0,5 mg/ml, 10 ampollas de 1 ml (Ampolla Vidrio Tipo I).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Envases para un solo uso. Desechar cualquier contenido remanente no utilizado tras la administración.

Sólo debe usarse este medicamento si el envase no está dañado y la solución es clara.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Medical, S.A.
Ctra. de Terrassa, 121
08191 Rubí (Barcelona),
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

36.384

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024