

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mestinon 60 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje piridostigmin, ki ustreza 60 mg piridostigminijevega bromida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

161,6 mg saharoze na obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Bledo oranžne barve, okrogle, bikonveksne obložene tablete. Tableta ima premer približno 9,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Miastenija gravis

Zdravilo Mestinon je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek piridostigminijevega bromida je treba določiti individualno, glede na resnost bolezni in odziv bolnika na zdravljenje. Priporočeni odmerki služijo le kot priporočilo za odmerjanje.

Odrasli

Priporočeni odmerek je 120 mg do 720 mg piridostigminijevega bromida na dan, zaužit v dveh do štirih ločenih odmerkih. Enkratni odmerek ne sme biti večji od 180 mg ali manjši od 60 mg.

Posebne populacije

Starejši

Za starejše bolnike ni posebnih priporočil glede odmerjanja.

Bolniki z okvaro ledvic

Piridostigminijev bromid se primarno izloča v nespremenjeni obliki skozi ledvice. Bolniki z ledvičnim popuščanjem lahko potrebujejo nižje odmerke. Potrebni odmerek je treba določiti individualno, na podlagi učinka zdravila.

Bolniki z okvaro jeter

Za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter ni posebnih priporočil glede odmerjanja.

Timektomija

Po timektomiji se potrebni odmerek piridostigminijevega bromida lahko zmanjša.

Pediatrična populacija

Odmerki manjši od 60 mg z zdravilom Mestinon 60 mg niso možni.

Potrebno je uporabiti druga zdravila z manjšo vsebnostjo učinkovine (npr. tablete z 10 mg piridostigminijevega bromida).

Priporočeni začetni dnevni odmerek za otroke, mlajše od 6 let, je 30 mg piridostigminijevega bromida, začetni odmerek za otroke, stare od 6 do 12 let, pa 60 mg na dan.

Odmerek se lahko postopoma povečuje do največjega dnevnega odmerka 15 – 30 mg piridostigminijevega bromida. Dnevni odmerek je običajno 30 mg do 360 mg piridostigminijevega bromida.

Mladostniki

Posebne študije za določitev odmerjanja za mladostnike niso na voljo. Odmerek se določi na podlagi resnosti bolezni, pri čemer se skrbno upošteva priporočene odmerke za otroke in odrasle.

Način uporabe

Zdravilo Mestinon je za peroralno uporabo.

Obložene tablete je treba vzeti z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge bromide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Mehanska zapora prebavil ali sečil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Mestinon je potrebno še posebej previdno uporabljati pri:

- bolnikov z obstruktivnimi boleznimi dihal, kot so bronhialna astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB).

Zdravilo Mestinon je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z/s:

- aritmijami, kot sta bradikardija in atrioventrikularni blok (AV blok). Pri starejših bolnikih se aritmije lahko pojavijo pogosteje kot pri mlajših odraslih;
- miokardnim infarktom, dekompenziranim srčnim popuščanjem;
- hipotenzijo;
- vagotonijo;
- peptičnim ulkusom;
- po operaciji prebavil;
- epilepsijo;
- Parkinsonovo boleznijo;
- hipertiroidizmom;
- okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

V prisotnosti teh bolezni je treba skrbno pretehtati razmerje med povečanim tveganjem in koristjo zdravljenja.

Pri zelo visokih odmerkih piridostigminijevega bromida bo morda potrebno dajanje atropina ali drugih antiholinergikov, da bi nevtralizirali muskarinsko delovanje, ne da bi pri tem vplivali na nikotinsko delovanje.

Zdravilo Mestinon vsebuje saharozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Imunosupresivi

Sočasno zdravljenje z imunosupresivi ali kortikosteroidi lahko okrepi učinek piridostigminijevega bromida. Na začetku zdravljenja pa lahko dajanje kortikosteroidov poslabša simptome miastenije gravis.

Metilceluloza

Metilceluloza lahko prepreči absorpcijo piridostigminijevega bromida. Sočasni uporabi zdravil, ki vsebujejo metilcelulozo kot pomožno snov se je zato treba izogibati.

Antiholinergiki

Atropin in skopolamin zavirata muskarinsko delovanje piridostigminijevega bromida. Zmanjšana motiliteta črevesja, ki jo povzročijo ta zdravila, lahko vpliva na absorpcijo piridostigminijevega bromida.

Mišični relaksanti

Piridostigminijev bromid zavira učinek ne-depolarizirajočih mišičnih relaksantov (npr. pankuronija, vekuronija). Piridostigminijev bromid lahko podaljša zaviralni učinek depolarizirajočih mišičnih relaksantov (npr. suksametonij).

Druga zdravila

Aminoglikozidni antibiotiki (npr. neomicin in kanamicin), lokalni anestetiki in nekateri splošni anestetiki, zdravila za zdravljenje motenj srčnega ritma in druge snovi, ki vplivajo na živčno-mišični prenos, lahko vplivajo na učinek piridostigminijevega bromida.

Sočasni uporabi zdravila Mestinon in zunanji uporabi N,N-dietil-m-toluamida (DEET) na večjih površinah se je treba izogibati, saj lahko piridostigminijev bromid poveča toksičnost DEET.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi piridostigminijevega bromida med nosečnostjo. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov piridostigmina po peroralni uporabi. Vendar pa so pri odmerkih, toksičnih za mater, opazili toksičnost za plod in učinke na potomce (glejte poglavje 5.3).

Piridostigmin prehaja skozi placentno.

Ker se lahko resnost bolezni pri nosečnicah zelo razlikuje, je potrebna posebna previdnost, da se prepreči nastanek holinergične krize, ki jo povzroči preveliko odmerjanje. Zato se sme piridostigminijev bromid med nosečnostjo uporabljati samo, če je strogo indiciran. Pri novorojencu je treba spremljati pojav možnih učinkov zdravila.

Intravensko dajanje zaviralcev holinesteraze lahko med nosečnostjo sproži prezgodnji porod, zlasti ob koncu nosečnosti. Ni znano, ali obstaja tveganje za prezgodnji porod tudi pri peroralni uporabi.

Dojenje

V plazmi dojenih novorojenčkov/otrok zdravljenih žensk so odkrili nizke koncentracije piridostigmina.

Podatki, pridobljeni na podlagi zelo majhnega števila primerov, ne kažejo učinka na dojene novorojenčke/otroke. Če je zdravljenje potrebno, je treba pri novorojenčku spremljati morebiten pojav neželenih učinkov oziroma z dojenjem prenehati.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Uporaba zdravila Mestinon lahko povzroči motnje akomodacije vida ali miozo ter vpliva na sposobnost vožnje. Če obstoječa bolezen ni zadostno nadzorovana ali če obstajajo holinergični učinki po relativnem prevelikem odmerjanju zdravila Mestinon, je lahko sposobnost aktivne udeležbe v cestnem prometu ali upravljanje strojev moteno.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Mestinon ima lahko neželene učinke na avtonomno živčevje.

Muskarinski neželeni učinki se lahko kažejo kot navzea, bruhanje, driska, trebušni krči, povečana peristaltika in povečano izločanje bronhialne sluzi, salivacija, bradikardija in mioza. Primarni nikotinski učinki so mišični krči, fascikulacije in mišična šibkost.

Podatki o pogostnosti za neželene učinke so navedeni z uporabo naslednjih skupin:

- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Opazili so naslednje neželene učinke:

Bolezni imunskega sistema

neznana: preobčutljivost na zdravilo

Psihiatrične motnje

Če je prisotna organska sprememba v možganih, se lahko med zdravljenjem s piridostigminijevim bromidom pojavijo psihopatološki simptomi in celo psihoze; okrepijo se lahko obstoječi simptomi.

Bolezni živčevja

neznana: sinkopa

Očesne bolezni

neznana: mioza, povečano solzenje, motnje akomodacije vida (npr. zamegljen vid)

Srčne bolezni

neznana: aritmija (vključno z bradikardijo, tahikardijo, AV blokom), Prinzmetalova angina

Žilne bolezni

neznana: zardevanje, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

neznana: povečano izločanje bronhialne sluzi v kombinaciji z zoženjem dihalnih poti; pri osebah z astmo se lahko pojavijo težave z dihanjem

Bolezni prebavil

neznana: navzea, bruhanje, driska, hipermotiliteta prebavil, hipersalvacija, abdominalni simptomi (npr. boleč občutek neugodja, krči, itd.)

Bolezni kože in podkožja

redki: kožni izpuščaji (običajno izginejo po prenehanju uporabe zdravila. Ne sme se uporabljati zdravil, ki vsebujejo bromide.)

neznana: hiperhidroza, urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

neznana: povečana mišična šibkost, fascikulacije (trzanje mišic), tremor, mišični krči ali mišična hipotonija

Bolezni sečil

neznana: urinalna urgenca

Pojav neželenih učinkov je običajno odvisen od odmerka.

Med zdravljenjem z zdravilom Mestinon (predvsem pri peroralnih odmerkih več kot 150 mg do 200 mg piridostigminijevega bromida na dan) se lahko pojavijo znojenje, slinjenje, solzenje, povečano izločanje bronhialne sluzi, navzea, bruhanje, driska, trebušni krči (kot posledica povečane aktivnosti prebavil), urinalna urgenca, mišični tremor, mišični krči, mišična šibkost ali motnje akomodacije vida (glejte poglavje 4.9). Po uporabi višjih odmerkov (500 mg do 600 mg piridostigminijevega bromida na dan, peroralno), se lahko pojavijo predvsem bradikardija kot tudi neželene srčno-žilne reakcije in hipotenzija.

Pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) se lahko pojavi obstrukcija dihalnih poti poleg že povečanega nastajanja bronhialne sluzi. Pri osebah z astmo se lahko pojavijo težave z dihanjem. Našteti neželeni učinki so lahko tudi znak prevelikega odmerjanja ali holinergične krize. Zato je treba vzrok neželenih učinkov v vsakem primeru pojasniti (glejte poglavje 4.9).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje zdravila Mestinon lahko povzroči holinergično krizo, ki zahteva spremljanje bolnika na oddelku za intenzivno nego. To stanje je treba razlikovati od miastenične krize, ki lahko nastane zaradi poslabšanja bolezni. Tako holinergična kot miastenična kriza se lahko kaže kot izrazita ali povečana šibkost mišic. Če take situacije ne prepoznamo, lahko pride do paralize dihalnih mišic, ki je lahko življenje ogrožajoča. Medtem ko je lahko pri miastenični krizi potrebno bolj intenzivno zdravljenje z zaviralci holinesteraze (npr. piridostigminijevim bromidom), je treba v primeru holinergične krize zdravljenje z piridostigminijevim bromidom takoj prekiniti.

Možni simptomi holinergične krize:

Muskarinsko delovanje

Hipersaliacija, solzenje, rinoreja, blago do hudo znojenje, povečano izločanje bronhialne sluzi, bronhospazem, pordelost kože, mioze in motnje akomodacije vida, omotičnost, navzea in bruhanje, nehotno uriniranje in odvajanje blata s trebušnimi krči, povečana peristaltika in driska, ekstremna bradikardija vse do srčnega zastoja, padec krvnega tlaka vse do cirkulacijskega kolapsa, periodična sinusna tahikardija in pljučni edem.

Nikotinsko delovanje

Občasno se lahko pojavijo mišični krči, fascikulacije, adinamija, splošna šibkost vse do paralize, ki lahko vodi v apnejo in cerebralno anoksijo.

Prisotni so lahko tudi simptomi motenj osrednjega živčevja, kot so agitacija, zmedenost, nerazločen govor, živčnost, razdražljivost in vidne halucinacije. Pojavijo se lahko tudi konvulzije in koma.

Zdravljenje holinergične krize:

- Nemudoma je treba ukiniti jemanje zaviralcev acetilholinesteraze. Prenehanje uporabe zdravila naj traja tri do štiri dni.
- V primeru hude respiratorne depresije je treba zagotoviti umetno ventilacijo.
- Počasno intravensko dajanje atropina (1 mg do 2 mg atropin-sulfata) (vsakih 5 do 30 minut, če je potrebno) in zmanjšanje odmerka v skladu s kliničnim stanjem (predvsem glede na srčni utrip).
- Brez uporabe terapije s plazmo.
- V primeru respiratorne kongestije zaradi goste sluzi: intenzivna respiratorna higiena, intravensko dajanje tekočin, uporaba mukolitikov, po potrebi bronhodilatatorji.
- Previdno nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem acetilholinesteraze; začeni, na primer, s 0,5 mg piridostigminijevega bromida, apliciranega parenteralno vsakih 4 do 6 ur ali 20 mg piridostigminijevega bromida, danega peroralno štirikrat na dan.

Zdravljenje motenj akomodacije vida:

- midriatici, na primer tropikamid (spremljati je treba tlak v očesu!)

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje; parasimpatikomimetiki; antiholinesteraze, oznaka ATC: N07AA02

Piridostigmin je reverzibilni zaviralec acetilholinesteraze, encima, ki presnavlja in deaktivira acetilholin. Posledično je povečana koncentracija acetilholina v živčno-mišičnih stikih skeletnih mišic. Piridostigmin ne prehaja krvno-možganske pregrade. Ima dolgotrajnejši učinek kot neostigmin. Nastop učinka je nekoliko počasnejši kot pri neostigminu, običajno začne učinkovati po 30 do 60 minutah. V primerjavi z neostigminom je muskarinsko delovanje in tveganje za posledične neželene učinke pri uporabi piridostigmina šibkejše.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se absorbira samo 22 do 25 % piridostigmina. Hitrost in obseg absorpcije se v veliki meri razlikujeta od posameznika do posameznika.

Zdravim osebam so dajali piridostigminijev bromid peroralno v dnevni odmerkih 120 mg, 120 mg do 370 mg ter 180 mg do 1440 mg. Izmerjene vrednosti biološke uporabnosti po peroralni uporabi so bile 7,6 %, 18,9 % oziroma 3 do 4 %. Odgovarjajoče vrednosti C_{max} so bile 40 do 60 $\mu\text{g/l}$, 20 do 100 $\mu\text{g/l}$ in 180 $\mu\text{g/l}$, odgovarjajoče vrednosti t_{max} pa 3 do 4 h, 1,5 do 6 h ter 1,5 h. Nizka in izjemno variabilna biološka uporabnost, ki so jo opazili v vseh preskušanjih, se pripisuje nizki stopnji absorpcije piridostigminijevega bromida. Pri bolnikih z miastenijo gravis lahko biološka uporabnost pade na 3,3 %.

Porazdelitev

Piridostigmin se ne veže na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve po intravenskem dajanju je bil 1,03 l/kg do 1,43 l/kg pri zdravih osebah, 1,76 l/kg pri bolnikih z miastenijo gravis in 0,53 do 1,1 l/kg pri operiranih bolnikih.

Biotransformacija

Presnovi se samo majhen delež piridostigmina. Hidrolizirajo ga plazemske holinesteraze. Glavni presnovek piridostigmina je hidrolizni produkt 3-hidroksi-N-metil-piridin.

Izločanje

Celotni očistek zdravila iz plazme je hiter in znaša 0,65 l/h/kg pri zdravih osebah, 0,29 do 1,0 l/h/kg pri bolnikih z miastenijo ter 0,52 - 0,98 l/h/kg pri bolnikih po kirurškem posegu.

Intravensko uporabljeni piridostigmin se primarno izloča preko ledvic (75 do 90 %) in sicer kot nespremenjena učinkovina ali v obliki neaktivnih presnovkov v približnem razmerju 4:1. Po peroralni uporabi se, v odvisnosti od odmerka, skupno 5 do 15 % uporabljenega odmerka izloči kot nespremenjena učinkovina preko ledvic. To kaže na nizko peroralno absorpcijo piridostigmina.

Po intravenski uporabi je bil razpolovni čas izločanja pri zdravih osebah 1,51 do 1,74 ure, pri bolnikih z miastenijo 1,05 ure, pri bolnikih po operaciji pa 0,38 do 1,86 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po peroralni uporabi pri odmerkih, toksičnih za podgane, se je stopnja umrljivosti povečala zaradi sindroma akutne respiratorne stiske. Poškodbe na živčno-mišičnih sinapsah so bile ugotovljene histološko. Na podlagi teh preiskav ni možno podati varnostnih mej. Podaljšana peroralna uporaba pri podganah je povzročila zaviranje plazemske holinesteraze in acetilholinesteraze v eritrocitih. Standardni *in vivo* in *in vitro* testi genske toksičnosti niso pokazali klinično pomembnega genotoksičnega potenciala piridostigmina. Predklinične študije kancerogenosti piridostigminijevega bromida niso bile izvedene.

Študije peroralno uporabljenega piridostigmina na podganah, ki so preučevale vpliv na sposobnost razmnoževanja niso pokazale vpliva na plodnost samcev in samic. V študijah embrio-fetalnega razvoja so v razponu odmerkov, toksičnih za mater, opazili povečano resorpcijo in zapoznelo osifikacijo ploda. V perinatalni/postnatalni študiji so opazili zmanjšanje velikosti in telesne mase potomcev samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

- predgelirani krompirjev škrob
- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- koruzni škrob
- povidon K30
- magnezijev stearat
- smukec

Obloga tablete:

- saharoza
- arabski gumi, pripravljen z razprševalnim sušenjem
- rižev škrob
- trdi parafin
- redko tekoči parafin
- smukec
- rdeči železov oksid (E172)
- rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po prvem odprtju: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rjava steklenička (tip III) s PE navojno zaporko.

Pakiranja: 20, 100 ali 150 obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02326/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.05.2017

Datum zadnjega podaljšanja: 14.03.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.02.2022