

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mestinon, 60 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki drażowana zawiera 60 mg pirydostygminy bromku (*Pyridostigmini bromidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza krystaliczna (161,569 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka drażowana.

Okrągła, obustronnie wypukła, pomarańczowo-biała lub bladopomarańczowa tabletki drażowana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Miastenia (*myasthenia gravis*), porażenna niedrożność jelit, pooperacyjne zatrzymanie moczu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Miastenia

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

Doustnie, 30 mg do 180 mg kilka razy na dobę, w okresach, kiedy potrzebne jest uzyskanie możliwie największej siły fizycznej (np. przed wstaniem z łóżka, przed posiłkami).

Produkt zwykle działa przez 3-4 godziny od zażycia (w przypadku, gdy przyjęty zostanie przed udaniem się na spoczynek nocny, działa około 6 godzin).

Całkowita dawka dobową wynosi zwykle od 120 mg (2 tabletki) do 1200 mg (20 tabletek), choć może być konieczne stosowanie większych dawek, zgodnie ze schematem ustalania dawki.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat:

Dawka początkowa wynosi 30 mg (dzieci w wieku poniżej 6 lat) lub 60 mg (dzieci w wieku 6-12 lat) na dobę. Należy ją stopniowo zwiększać o 15 mg do 30 mg na dobę aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 30 mg do 360 mg na dobę.

Porażenna niedrożność jelit i pooperacyjne zatrzymanie moczu

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

Doustnie, zwykle 60 mg do 240 mg na dobę.

Dzieci poniżej 12 lat:

Doustnie, zwykle 15 mg do 60 mg na dobę.

Częstość podawania dawek może być różna w zależności od potrzeby pacjenta.

Szczególne populacje pacjentów

Dawkowanie u osób w wieku podeszłym

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania produktu Mestinon u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Pirydostygmina wydalana jest głównie z moczem w postaci niezmienionej, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zastosowanie mniejszych dawek, a leczenie powinno polegać na ustalaniu dawki do uzyskania pożądanego działania.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania produktu Mestinon u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podawania

Mestinon należy przyjmować popijając wodą (pół lub pełna szklanka wody).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, bromki lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedrożność mechaniczna przewodu pokarmowego lub układu moczowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególne ostrożności należy zachować, stosując produkt Mestinon u pacjentów z obturacyjnymi chorobami układu oddechowego, takimi jak astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z:

- zaburzeniami rytmu serca, takimi jak bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy (osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej podatne na wystąpienie niemierności niż młode osoby dorosłe),
- stwierdzoną niedawno niedrożnością naczyń wieńcowych,
- niedociśnieniem tętniczym,
- wagotonią,
- chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy,
- padaczką,
- chorobą Parkinsona,
- nadczynnością tarczycy,
- zaburzeniami czynności nerek.

W przypadku stosowania dużych dawek produktu Mestinon u pacjentów z miastenią, konieczne może być zastosowanie atropiny lub innego leku antycholinergicznego w szczególności w celu zniesienia działania muskarynowego pirydostygminy, jednocześnie utrzymując jej działanie nikotynergiczne. Należy jednak wówczas pamiętać, że leki te, spowalniając perystaltykę jelit, mogą wpływać na absorpcję pirydostygminy.

U pacjentów z podejrzeniem przełomu cholinergicznego spowodowanego przez przedawkowanie pirydostygminy w diagnostyce różnicowej należy rozważyć przełom miasteniczny wynikający z nasilenia miastenii. Oba te stany charakteryzują się nasileniem osłabienia mięśniowego, wymagają natomiast zupełnie różnego postępowania terapeutycznego (przełom miasteniczny wymagać może zintensyfikowania leczenia antycholinesterazowego, natomiast przełom cholinergiczny - natychmiastowego odstawienia produktu Mestinon i leczenia objawowego, w tym stosowania oddechu wspomaganego).

Dotychczas nie stwierdzono, by produkt w jakiś szczególny sposób działał na osoby w wieku podeszłym. Jednak pacjenci ci są bardziej niż młode osoby dorosłe podatni na zaburzenia rytmu serca.

Atropina, która jest lekiem stosowanym w leczeniu przełomu cholinergicznego, używana jest również w celu eliminowania lub zmniejszania intensywności działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz przeciwdziałania działaniu muskarynowemu pirydostygminy. Należy jednak pamiętać, że postępowanie takie, poprzez maskowanie objawów przedawkowania pirydostygminy, spowodować może wystąpienie jatrogennego przełomu cholinergicznego.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki immunosupresyjne

W razie jednoczesnego stosowania z glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi możliwe jest zmniejszenie zapotrzebowania na pirydostygminę, choć zastosowanie dodatkowo nowych glikokortykosteroidów może początkowo nasilić objawy miastonii.

Tymektomia

Po operacji usunięcia grasicy możliwe jest zmniejszenie zapotrzebowania na produkt Mestinon.

Metyloceluloza

Metyloceluloza i leki zawierające metylocelulozę, jako substancję pomocniczą mogą zahamować wchłanianie pirydostygminy.

Leki antymuskarynowe

Atropina i hioscyna znoszą muskarynowe działanie pirydostygminy. Spowodowane przez te leki osłabienie motoryki przewodu pokarmowego, może zaburzyć wchłanianie pirydostygminy.

Leki zwiotczające mięśnie

Pirydostygmina znosi działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie (np. pankuronium i wekuronium). Pirydostygmina może wydłużyć działanie depolaryzujących leków zwiotczających mięśnie (np. suksametonium).

Inne

Antybiotyki aminoglikozydowe, środki znieczulające miejscowo oraz niektóre środki do znieczulenia ogólnego, leki przeciwaritmiczne i inne leki zakłócające przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, mogą wchodzić w interakcje z pirydostygminą.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Badania niekliniczne u szczurów nie wykazały niekorzystnego wpływu na ich zachowania reprodukcyjne.

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Mestinon w okresie ciąży. Choć w każdym przypadku należy określić możliwe ryzyko dla matki i dziecka w stosunku do potencjalnych korzyści z leczenia, dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem produktu Mestinon u pacjentek

w ciąży z miastenią nie wykazały niekorzystnego wpływu na przebieg ciąży. Jednak stwierdzono, że u 20% noworodków urodzonych przez matki stosujące inhibitory esterazy cholinowej występuje po urodzeniu przemijające osłabienie siły mięśniowej.

Ponieważ miastenia przebiega u kobiet w ciąży ze zmiennym nasileniem, należy zwrócić szczególną uwagę, by nie doprowadzić u pacjentek do przełomu cholinergicznego w wyniku przedawkowania produktu leczniczego Mestinon.

Produkt może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy w opinii lekarza korzyść dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Pirydostygmina przechodzi przez barierę łożyskową, dlatego należy unikać podawania pirydostygminy w zbyt dużych dawkach; należy też kontrolować stan nowo narodzonego dziecka czy występują u niego możliwe niepożądane działania leku.

Badania wpływu na rozrodczość u królików i szczurów nie wykazały żadnych działań teratogennych, ale stwierdzono wpływ embriotoksyczny i fetotoksyczny po podaniu dawek toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mestinon podczas karmienia piersią. Wyniki obserwacji wskazują na to, że pirydostygmina przenika do mleka matki jedynie w nieistotnych ilościach; mimo to, należy zwrócić należytą uwagę na potencjalne działania leku u niemowlęcia karmionego piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zwężenie źrenic oraz zaburzenia akomodacji wywołane przez pirydostygminę lub związane z nieodpowiednim leczeniem miastenii, mogą osłabiać ostrość widzenia i w konsekwencji zdolność reagowania, a także zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tak jak wszystkie leki cholinergiczne, Mestinon może mieć niepożądany wpływ na czynność autonomicznego układu nerwowego.

Mogą wystąpić muskarynopodobne objawy niepożądane, takie jak nudności, wymioty, biegunka, skurcze brzucha, wzmożona perystaltyka, zwiększenie wydzielania śluzu oskrzelowego i śliny, bradykardia oraz zwężenie źrenic.

Podstawowe działanie nikotynowe polega na wywołaniu skurczów mięśni, drżenia pęczkowego oraz osłabienia siły mięśni.

Objawy niepożądane uporządkowano wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i wymieniono według częstości występowania (przewidywana liczba pacjentów, u których może wystąpić objaw) w sposób następujący:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych jest nieznana:

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: nadwrażliwość na lek

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: omdlenie

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zwężenie źrenic, wzmożone łzawienie, zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie)

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia, blok przedsionkowo-komorowy), dławica Prinzmetalą

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: wzmożone wydzielanie śluzu oskrzelowego z towarzyszącym skurczem oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: nudności, wymioty, biegunka, nadmierna motoryka przewodu pokarmowego, nadmierne wydzielanie śliny, objawy brzuszne (dyskomfort, ból, skurcze itp.)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka (zazwyczaj ustępuje wkrótce po odstawieniu leku. Leki zawierające bromki nie powinny być więcej stosowane).

Częstość nieznana: nadmierna potliwość, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: nasilenie osłabienia siły mięśni, drżenie pęczkowe (drżenie mięśni), drżenie oraz skurcze mięśni lub hipotonia mięśni (patrz punkt 4.9)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: nagłe parcie na mocz

Ponieważ wymienione objawy mogą wskazywać na przełom cholinergiczny, należy o nich niezwłocznie powiadomić lekarza, żeby ustalić właściwe rozpoznanie (patrz punkt 4.9).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Pirydostygmina może powodować przełom cholinergiczny. Objawy przedawkowania wynikają głównie z działania pirydostygminy na receptor muskarynowy, mogą obejmować: skurcze brzucha, nasilenie perystaltyki, biegunkę, obfite pocenie się, nudności i wymioty, wzmożone wydzielanie śluzu oskrzelowego i śliny, skurcz oskrzeli, nadmierną potliwość i zwężenie źrenic. Działanie nikotynowe objawia się skurczami mięśni, drżeniem pęczkowym mięśni oraz ogólnym osłabieniem, aż do porażenia mięśni, które może spowodować bezdech i, w wyjątkowo ciężkich przypadkach, niedotlenienie mózgu.

W przebiegu przedawkowania może wystąpić bradykardia, aż do zatrzymania akcji serca oraz niedociśnienie tętnicze, aż do zapaści sercowo-naczyniowej.

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy może objawiać się pobudzeniem, stanem splątania, niewyraźną mową, nerwowością, rozdrażnieniem, omamami wzrokowymi. Mogą wystąpić drgawki i śpiączka.

Należy natychmiast przerwać podawanie produktu Mestinon. Postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje leczenie objawowe. Aby znieść działanie muskarynowe należy podać dożylnie 1 do 2 mg atropiny. W razie potrzeby dawki te można powtarzać, co 5-30 minut. W przypadku poważnego zaburzenia oddychania należy zastosować sztuczną wentylację.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, parasympatykomimetyki, inhibitory acetylocholinoesterazy, kod ATC: N 07 AA 02.

Pirydostygmina jest odwracalnym inhibitorem enzymu cholinoesterazy, który inaktywuje acetylocholinę. Pirydostygmina wydłuża działanie acetylocholinę w szczelinie synaptycznej. Ułatwia przewodzenie impulsów w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej i wywołuje zwężenie źrenic, bradykardię, zwiększenie napięcia mięśni szkieletowych oraz mięśniówki jelit, zwężenie oskrzeli i moczowodów oraz nasilenie wydzielania przez gruczoły ślinowe i potowe. Ponadto wywiera bezpośrednie działanie cholinomimetyczne na mięśnie szkieletowe. Powoduje zwiększenie siły mięśniowej oraz nasilenie reakcji na powtarzającą się stymulację nerwów. Związek nie przechodzi przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg. Pirydostygmina działa znacznie dłużej niż neostygmina (Prostygmina), choć jej działanie występuje nieco później (po 30 do 60 minutach od doustnego przyjęcia). Wywiera również słabsze działanie muskarynowe niż neostygmina, w związku z czym jest zwykle lepiej tolerowana przez pacjentów z miastenią, dla których zaletą jest także dłuższy czas działania.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bromek pirydostygminy w postaci doustnej wchłaniał się słabo z przewodu pokarmowego w około 22-25%. Tempo i zakres wchłaniania wykazują znaczne różnice międzysobnicze.

Po podaniu zdrowym ochotnikom doustnie w dawkach dobowych wynoszących 120 mg, 120-370 mg i 180-1440 mg biodostępność bromku pirydostygminy wyniosła 7,6%, 18,9% oraz 3-4%, przy czym wartość C_{maks} wyniosła odpowiednio 40-80 $\mu\text{g/l}$, 20-100 $\mu\text{g/l}$ i 180 $\mu\text{g/l}$, a t_{maks} odpowiednio 3-4 godz., 1,5-6 godz. i 1,5 godz. Tą małą i bardzo zmienną biodostępność w różnych badaniach przypisuje się niewielkiej szybkości wchłaniania pirydostygminy. U pacjentów z miastenią biodostępność po podaniu doustnym może zmniejszyć się do 3,3%.

Działanie pirydostygminy podanej doustnie w postaci tabletek występuje w ciągu 30 – 60 minut od chwili podania, osiąga maksimum po 1 do 2 godzin i trwa 3 – 6 godzin.

Maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące od 40 do 60 $\mu\text{g/ml}$, osiąga po 1 do 2 godzin od podania doustnego dawki 60 mg.

Dystrybucja

Pirydostygmina nie wiąże się z białkami osocza. Pozorna objętość dystrybucji po podaniu dożylnym wynosiła od 1,03 l/kg do 1,43 l/kg u osób zdrowych, 1,76 l/kg u pacjentów z miastenią i od 0,53 do 1,1 l/kg po operacji.

Stężenie pirydostygminy w pokarmie kobiecym stanowiło od 36 do 113% stężenia w osoczu matki, co wskazuje na bardzo małą dawkę dla niemowlęcia karmionego piersią (około 0,1% dawki przyjmowanej przez matkę w przeliczeniu na kilogram masy ciała).

Metabolizm

Pirydostygmina jest metabolizowana w niewielkim zakresie. Jest hydrolizowana przez cholinoesterazy osoczowe.

Głównym metabolitem pirydostygminy jest produkt hydrolizy 3-hydroksy-N-metylo-pirydynium.

Eliminacja

Pirydostygmina podawana ogólnoustrojowo (dożylnie) wydalana jest głównie przez nerki (75-90%) jako związek macierzysty i jego nieaktywne metabolity w stosunku wynoszącym około 4:1.

W sumie od 5 do 15% dawki doustnej wydalane jest przez nerki w sposób zależny od dawki, jako związek macierzysty, co odzwierciedla słabe wchłanianie pirydostygminy po podaniu doustnym. Tempo całkowitego klirensu osoczowego było bardzo szybkie i wynosiło odpowiednio 0,65 l/h/kg u zdrowych osób, 0,29-1,0 l/h/kg u pacjentów z miastenią oraz 0,52-0,98 l/h/kg u pacjentów po operacji.

Po podaniu dożylnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił odpowiednio 1,51-1,74 godz. u zdrowych ochotników, 1,05 godz. u pacjentów z miastenią i 0,38-1,86 godz. u osób po operacji. Po podaniu doustnym okres ten wynosił od 3 do 4 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania wpływu na rozród u królików i szczurów nie wykazały żadnych działań teratogennych, ale stwierdzono wpływ embriotoksyczny i fetotoksyczny w postaci zwiększenia wskaźnika resorpcji embrionów, zmniejszenia liczebności miotu oraz zmniejszenia masy ciała, a także niewielkiego wydłużenia procesu kostnienia po podaniu dawek toksycznych dla matki. Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego pirydostygminy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna, skrobia kukurydziana, powidon K-30, skrobia ziemniaczana żelowana, talk, magnezu stearynian.

Otoczka: sacharoza krystaliczna, skrobia ryżowa, guma arabska, parafina stała, parafina płynna, talk żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego zamknięta zakrętką PE-HD zawierająca 20, 100 lub 150 tabletek drażowanych. Butelkę umieszcza się w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10144

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.12.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO