

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mestinon 60 mg
obalené tablety

2. KVANTITATÍVNE A KVALITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna obalená tableta obsahuje 60 mg pyridostigminium-bromidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna obalená tableta obsahuje 161,6 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Okrúhle vypuklé svetlooranžové až ružové obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Myasténia gravis, črevné atónie, atonická obštipácia, pooperačná retencia moču.

Liek je určený dospelým aj deťom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie je individuálne. Podávanie sa odporúča v čase, keď sa maximálny účinok zhoduje s najväčšou fyzickou námahou, napr. 15 - 30 min. pred vstávaním, ďalšie dávky 15 - 30 min. pred jedlom. Účinok sa dostaví zvyčajne v priebehu 15 - 30 minút.

Myasténia gravis

Dospelí

Opakované dávky od 30 mg (0,5 tablety) do 180 mg (3 tablety), každá sa podáva v intervaloch počas celého dňa. Celková denná dávka je zvyčajne v rozsahu 120 mg (2 tablety) - 1 200 mg (20 tabliet), no u niektorých pacientov v závislosti od titrácie dávky môžu byť potrebné vyššie dávky.

Pediatrická populácia

Ak sa tento liek používa u pediatrických pacientov, požadované dávkovanie sa má stanoviť pomocou starostlivej titrácie.

Odporúčaná dávka pre deti je 7 mg/kg/deň rozdelená na 5 až 6 dávok.

Deti mladšie ako 6 rokov môžu dostať začiatočnú dávku 30 mg Mestinonu (0,5 tablety); deti vo veku 6-12 rokov môžu dostať 60 mg (1 tableta). Dávkovanie sa má postupne zvyšovať v dávkach 15 až 30 mg denne (0,25 až 0,5 tablety), kým sa nedosiahne maximálne zlepšenie. Celkové denné požiadavky sú zvyčajne v rozmedzí 30 až 360 mg (0,5 až 6 tabliet).

Novorodenci

Pri neonatálnej myasténii sa zvyčajne preferuje liečba neostigmínom. Ak sa to však pokladá za nevhodné (napríklad z dôvodu závažných cholinergných vedľajších účinkov), Mestinon sa môže podať. V týchto prípadoch sa ako štandardná hodnota odporúča podať 5 mg perorálne vo forme tabliet každé 4 až 6 hodín 30-60 minút pred každým kŕmením, pričom sa maximálna jednotlivá dávka 10 mg nemá prekročiť. Táto dávka sa má postupne znižovať, až do možného ukončenia liečby.

Liečba dlhšia ako osem týždňov po narodení sa bude vyžadovať iba v určitých zriedkavých prípadoch pri vrodenej a heredofamiliárnej novorodeneckej myasténii.

Ďalšie indikácie (črevné atónie, atonická obstipácia, pooperačná retencia moču)

Dospelí

Zvyčajná dávka je 60 mg – 240 mg (1 – 4 tablety) denne perorálne. Frekvencia dávok sa môže líšiť v závislosti od potreby pacienta.

Deti

Bezpečnosť a účinnosť Mestinonu u detí neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

U starších pacientov nie sú žiadne špeciálne odporúčania na dávkovanie Mestinonu.

Porucha funkcia obličiek

Pyridostigminium-bromid sa v nezmenenej forme vylučuje najmä obličkami, preto môžu byť u pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebné nižšie dávky a liečbu je potrebné nastaviť titráciou účinnej dávky liečiva (pozri časť 4.8).

Porucha funkcia pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne špeciálne odporúčania na dávkovanie Mestinonu.

Spôsob podávania

Obalené tablety sa majú zapíjať vodou (polovicou až plným pohárom vody).

Deti do 6 rokov nemusia tabletu ľahko prehltnúť. Tabletová lieková forma nemusí byť vhodná pre každé dieťa, ak tabletu rozdrvíte na viac častí, ktoré nespĺňajú potreby pre dávkovanie.

4.3 Kontraindikácie

Mestinon je kontraindikovaný u pacientov:

- S precitlivosťou na liečivo, bromidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- S mechanickou obštrukciou tráviaceho alebo močového systému.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Extrémna opatrnosť je potrebná pri podávaní Mestinonu pacientom s obštrukčnými ochoreniami dýchacích ciest, ako je bronchiálna astma a chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP).

Opatrnosť je potrebná u pacientov:

- s arytmiami, ako je bradykardia a blokáda AV (starší pacienti môžu byť citlivejší na dysrhythmie než mladí dospelí jedinci)
- s nedávnou oklúziou koronárnej cievy

- s hypotenziou
- s vagotóniou
- s peptickým vredom
- s peritonitídou
- s epilepsiou alebo parkinsonizmom
- s hypertyreózou
- s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.8)

Ak sa pacientom s myasténiou gravis podávajú relatívne vysoké dávky pyridostigminium-bromidu, môže byť potrebné podať atropín alebo iné anticholinergikum na špecifickú blokádu muskarínových účinkov pyridostigminium-bromidu počas pretrvávania jeho nikotínového účinku.

U všetkých pacientov sa musí zohľadniť možnosť „cholinergnej krízy“ z dôvodu predávkovania pyridostigminium-bromidom, ktorú je potrebné odlišiť od „myastenickej krízy“ vyvolanej zhoršením ochorenia. Oba druhy kríz sa prejavujú zvýšenou svalovou slabosťou, no zatiaľ čo myastenická kríza si môže vyžadovať intenzívnejšiu anticholinesterázovú liečbu, cholinergná kríza si vyžaduje okamžité ukončenie liečby a začatie vhodných podporných opatrení vrátane podpory dýchania.

Po tymektómii sa môže znížiť potrebná dávka Mestinonu.

Liek obsahuje sacharózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózogalaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy by nemali užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Imunosupresíva

Pri súbežnom užívaní s kortikosteroidmi alebo imunosupresívami sa môže znížiť potrebná dávka pyridostigminium-bromidu.

Novo pridané kortikosteroidy však môžu spočiatku zhoršiť príznaky myasténie gravis. Podľa reakcie pacienta je možné dávku pyridostigminu upraviť.

Metylcelulóza

Metylcelulóza a lieky s obsahom metylcelulózy, ako pomocnej látky, môžu úplne inhibovať absorpciu pyridostigminium-bromidu, treba sa im vyhnúť.

Antimuskarínové lieky

Atropín a hyoscín antagonizujú muskarínové účinky pyridostigminium-bromidu. Je potrebné zohľadniť, že pomalšia gastrointestinálna motilita vyvolaná týmito liekmi môže ovplyvniť absorpciu pyridostigminium-bromidu. Podľa reakcie pacienta je možné dávku pyridostigminu upraviť.

Myorelaxanciá

Pyridostigminium-bromid antagonizuje účinky nedepolarizujúcich myorelaxancií (napr. pankurónia a vekurónia). Pyridostigminium-bromid môže predĺžiť účinok depolarizujúcich myorelaxancií (napr. suxametónia). Preto v prípade predoperačného použitia pyridostigminu pri chirurgickom zákroku môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie nedepolarizujúcich myorelaxancií. Kombinované použitie pyridostigminu a depolarizujúcich myorelaxancií sa neodporúča.

Iné

Aminoglykozidové antibiotiká, lokálne a niektoré celkové anestetiká, antiarytmiká a iné liečivá, ktoré ovplyvňujú neuromuskulárny prenos môžu interagovať s pyridostigminium-bromidom. Podľa reakcie pacienta je možné dávku pyridostigminu zvýšiť.

Liečivá blokujúce neuromuskulárnu aktivitu, ako sú aminoglykozidy, klindamycín, kolistín, cyklopropán a halogénované inhalačné anestetiká, môžu antagonizovať účinky pyridostigminu. Liečivá, ako je chinín, chlorochinín, hydroxychlorochinín, chinidín; prokaínamid, propafenón, lítium

a betablokátory, ktoré majú potenciál zhoršovať myasthenia gravis, môžu znížiť účinnosť liečby parasymptomimetikami. Dávka pyridostigminu sa podľa odpovede môže zvýšiť.

U pacientov užívajúcich betablokátory spolu s inhibítormi anticholínesterázy (t.j. neostigmin) sa tiež vyskytla predĺžená bradykardia. Pri súbežnom užívaní pyridostigminu a betablokátorov je potrebná opatrnosť.

Súbežné podávanie pyridostigminu s inými inhibítormi acetylcholínesterázy, napr. donepezilom, galantamínom a rivastigminom môže mať aditívny účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Predklinické výskumy na potkanoch nepreukázali žiadne negatívne účinky na reprodukčné správanie.

Gravidita

Bezpečnosť pyridostigminium-bromidu počas gravidity a laktácie nebola stanovená. V každom prípade sa musia zvážiť možné riziká pre matku a dieťa oproti možnému prínosu liečby. Skúsenosti s použitím lieku u gravidných žien s myasténiou gravis neodhalili žiadne nežiaduce účinky lieku na priebeh gravidity. Keďže sa závažnosť myasténiou gravis často v gravidite značne mení, vyžaduje sa špeciálna opatrnosť, aby sa zamedzilo cholinergnej kríze v dôsledku predávkovania. Pretože pyridostigminium-bromid prestupuje placentárnou bariérou má sa vyhnúť podávaniu vysokých dávok pyridostigminium-bromidu a novorodenci majú byť sledovaní z dôvodu možných účinkov.

Výsledky reprodukčných štúdií na králikoch a potkanoch nepreukázali teratogénne účinky, ale preukázali embryo/fetotoxické účinky v dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3).

Intravenózne podanie pyridostigminium-bromidu môže vyvolať kontrakcie maternice (najmä v poslednej fáze gravidity).

Dojčenie

Bezpečnosť pyridostigminium-bromidu počas laktácie nie je stanovená. Pozorovania naznačujú, že iba zanedbateľné množstvo pyridostigminium-bromidu sa vylučuje do materského mlieka. I napriek tomu je potrebné venovať pozornosť možným účinkom u dojčat'a.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mióza a poruchy akomodácie šošovky vyvolaných pyridostigminium-bromidom alebo neadekvátnou liečbou myasténiou gravis môže Mestinon ovplyvniť ostrosť zraku, a tým nepriaznivo ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Tak ako všetky cholinergné lieky, aj Mestinon môže mať nežiaduce funkčné účinky na vegetatívny nervový systém.

Nežiaduce účinky podobné muskarínu sa môžu prejavovať ako nauzea, vracanie, hnačka, abdominálne kŕče, zvýšená peristaltika a zvýšená bronchiálna sekrécia, slinenie, bradykardia a mióza.

Najdôležitejšie nikotínové účinky sú svalové kŕče, fascikulácia a svalová slabosť.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie výskytu s použitím nasledovných kategórií:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Veľmi zriedkavé (<1/10000)
Neznáme (z dostupných údajov)

Poruchy imunitného systému

Frekvencia neznáma: precitlivenosť na liečivo

Poruchy nervového systému:

Frekvencia neznáma: synkopa

Poruchy oka

Frekvencia neznáma: mióza, zvýšené slzenie, poruchy akomodácie šošovky

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Frekvencia neznáma: arytmia (vrátane bradykardie, tachykardie, blokády AV), Prinzmetalova angina

Poruchy ciev

Frekvencia neznáma: návaly, hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Frekvencia neznáma: zvýšená bronchiálna sekrécia v kombinácii s bronchokonstrikciou

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Frekvencia neznáma: nauzea, vracanie, hnačka, abdominálne kŕče, gastrointestinálna hypermotilita, hypersekrécia slín, abdominálny diskomfort

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: vyrážka (ktorá obvykle vymizne po ukončení liečby. V budúcnosti už nie je možné užívať lieky s obsahom bromidu).

Frekvencia neznáma: hyperhidróza, urtikária

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Frekvencia neznáma: zvýšená svalová slabosť, fascikulácia, tras, a svalové kŕče alebo svalová hypotónia (pozri časť 4.9)

Poruchy obličiek a močových ciest

Frekvencia neznáma: nutkanie na močenie.

Keďže tieto príznaky môžu indikovať cholinergnú krízu, je na objasnenie diagnózy okamžite potrebné kontaktovať lekára (pozri časť 4.9).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Klinické príznaky predávkovania:

Centrálny nervový systém: nepokoj, zmätenosť, dýchacie problémy, nezreteľná artikulácia, nervozita, podráždenosť, kóma, apnoe, cerebrálna anoxia, kardiovaskulárny kolaps, zastavenie srdca.

Muskarínové účinky: rozmazané videnie, bronchospazmus, zvýšená peristaltika, hnačky, diaforéza, výrazné zvýšenie bronchiálnej sekrécie, salivácie, nauzea, vracanie, plytké a zrýchlené dýchanie, bradykardia, abdominálne kŕče alebo bolesti žalúdka, neobvyklá únava a slabosť, hyperhidróza a mióza.

Nikotínové účinky: zvýšená svalová slabosť až paralýza (postihnuté sú najmä svaly horných končatín, šije, chrbta a jazyka), svalové kŕče alebo fascikulácie.

Predávkovanie liekom Mestinon alebo inými inhibítormi cholinesterázy vedie ku cholinergnej kríze (generalizovaná svalová slabosť).

U pacientov s myastheniou gravis môže byť svalová slabosť tiež znakom predávkovania alebo rezistencie na liečbu. Niekedy u nich ťažko rozlíšiť cholinergnú krízu, pri ktorej je svalová slabosť paradoxne vyvolaná nadmerným množstvom acetylcholínu, od myastenickej krízy. Na rozlíšenie je dôležitý časový interval od podania Mestinonu k objaveniu sa prvých príznakov krízy. Ak sa slabosť prejaví po jednej hodine od podania, vzniká väčšinou ako dôsledok predávkovania, zatiaľ čo generalizovaná slabosť, ktorá sa objaví po troch a viac hodinách po podaní, je znakom poddávkovania alebo rezistencie na liečbu. Na rozlíšenie cholinergnej a myastenickej krízy (ak to nie je možné podľa klinických príznakov) sa odporúča podať edrofónium. Edrofónium krátkodobo zníži svalovú slabosť pri cholinergnej kríze.

Terapia predávkovania:

Liečba Mestinonom sa musí okamžite ukončiť. Ak je dýchanie závažne potlačené, má sa začať umelá pľúcna ventilácia. Intravenózne podanie atropínsulfátu je antidotom na muskarínové účinky. Dávky možno podľa potreby opakovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: parasymptomimetikum.

ATC kód: N07AA02

Pyridostigmín je parasymptomimetikum, reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy. Predlžuje účinok acetylcholínu inhibíciou jeho degradácie acetylcholinesterázou. Následkom toho sa zvyšuje nervovosvalový prenos v kostrovom a autonómnom svalstve. Pyridostigmín má dlhšie trvajúci účinok ako neostigmín, hoci jeho účinok je o niečo pomalší (jeho nástup zvyčajne trvá 30 – 60 minút).

Cholinergná odpoveď sa prejavuje miózou, bradykardiou, zvýšením tonusu čriev a zvýšením tonusu kostrového svalstva. Zvyšuje sa konstriktia bronchov a uteru, dochádza k stimulácii potných a slinných žliaz. Sila svalovej kontrakcie sa zvyšuje i v dôsledku aktivácie nervovosvalovej platničky acetylcholínom.

Pediatrická populácia

Pre použitie u detí existujú iba obmedzené pozorovania pri črevnej atónii, atonickej zápche, pooperačnej retencii moču. Napríklad pri paralytickom ileu sa najskôr Mestinon podával intramuskulárne (dávka 0,5 mg až 1,0 mg), po ktorom nasledovalo perorálne podanie (3 až 4 krát denne, 5 mg až 10 mg). Pri paralytickom ileu a pooperačnej retencii moču sa perorálne podávali denné dávky 15 až 60 mg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pyridostigmín sa po perorálnom podaní z GIT len čiastočne vstrebáva. Biologická dostupnosť po perorálnom podaní je približne 10 - 20 %. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu po 1 - 2 hodinách po podaní nalačno. Maximálna plazmatická koncentrácia po podaní 60 mg p.o. je 40 – 60 µg/ml. Pri podávaní s potravou sa vzostup plazmatickej hladiny spomaľuje. Pri perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom v denných dávkach 120 mg, 120 – 370 mg a 180 – 1440 mg bola perorálna biologická dostupnosť pyridostigmínium-bromidu 7,6 %, 18,9 % a 3–4% pri C_{max} 40 – 80 µg/l, 20 – 100 µg/l a 180 µg/l pri t_{max} 3 až 4 hodiny, 1,5 až 6 hodín a 1,5 hodiny. Táto nízka a vysoko variabilná biologická dostupnosť v priebehu štúdií sa pripisuje nízkej miere absorpcie pyridostigmínu. U pacientov s myasténiou gravis sa perorálna biologická dostupnosť môže znížiť na 3,3%.

Distribúcia

Neviaže sa na plazmatické bielkoviny a neprestupuje cez hematoencefalickú bariéru. Zdanlivý distribučný objem bol u zdravých jedincov po intravenóznom podaní 1,03 - 1,43 l/kg, u pacientov s myasténiou gravis 1,76 l/kg a 0,53 až 1,1 l/kg u pacientov s chirurgickým zákrokom.

Metabolizmus

Pyridostigmín sa metabolizuje iba v malom rozsahu. Je hydrolyzovaný plazmatickou cholinesterázou. Metabolizuje sa v pečeni na 3-hydroxy-N-metylpyridín.

Eliminácia

Eliminačný polčas je 1 - 2 hodiny, ale môže sa až trojnásobne predĺžiť. Vylučuje sa prevažne v nezmenenej forme močom (75 – 90 %), čiastočne vo forme metabolitov v pomere 4:1. Celkový plazmatický klírens u zdravých jedincov bol veľmi rýchly s 0,65 l/h/kg, u pacientov s myasténiou gravis 0,29 až 1,0 l/h/kg a u pacientov s chirurgickým zákrokom 0,52 až 0,98 l/h/kg.

Po intravenóznom podaní bol zdanlivý terminálny eliminačný polčas u zdravých dobrovoľníkov 1,51 - 1,74 h, u pacientov s myasténiou gravis 1,05 h, a u pacientov s chirurgickým zákrokom 0,38-1,86 h. Pri orálnom podaní to bolo 3 až 4 hodiny. Pri poruche funkcie pečene nedochádza k významnejšiemu ovplyvneniu jeho farmakokinetiky. Pri renálnom poškodení môže dôjsť až k štvornásobnému predĺženiu eliminačného polčasu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Výsledky reprodukčných štúdií vykonaných na králikoch a potkanoch nepreukázali teratogénne účinky, ale preukázali embryo/fetotoxické účinky so zvýšenou resorpciou, menšou veľkosťou mláďat a zníženou pôrodnou hmotnosťou, ako aj s mierne predĺženým časom osifikácie v dávkach toxických pre matku. Štúdie karcinogenity pyridostigmínium-bromidu nie sú vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

oxid kremičitý, koloidný bezvodý
zemiakový škrob
povidón
kukuričný škrob
mastenec
stearát horečnatý

Obal:

sacharóza
ryžový škrob
mastenec
arabská guma
parafín, tekutý
parafín, tuhý
červený oxid železitý
žltý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Po prvom otvorení: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Flaštička z hnedého skla so skrutkovacím uzáverom, písomná informácia pre používateľa, škatuľka.

Veľkosti balenia: 20; 100; 150 obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

67/0110/87-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1987

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. júla 2002

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022