

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mestinon 60 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține bromură de piridostigmină 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut: zahăr 161,569 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mestinon este utilizat pentru tratamentul:

- ileusului paralic;
- constipației severe datorate scăderii motilității gastro-intestinale;
- miasteniei gravis;
- retenției urinare post-operatorii.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Miastenia gravis

Adulți

Doza recomandată este de 60-180 mg bromură de piridostigmină (1-3 drajeuri Mestinon) de 2-4 ori pe zi; ocazional, se pot administra doze mai mari. Durata efectului dozei din timpul zilei este de 4 ore; în timpul nopții, din cauza activității fizice scăzute, efectul durează mai mult de 6 ore. Se recomandă alegerea momentului administrării, astfel încât efectul maxim să corespundă perioadei de solicitare a forței musculare. Doza zilnică totală este cuprinsă între 120 – 1200 mg, dar, la unii pacienți pot fi necesare și doze mai mari decât acestea.

Nou-născuți

La copii, doza necesară trebuie stabilită prin creștere treptată.

În miastenia neonatală, este de preferat tratamentul cu neostigmină. Cu toate acestea, dacă se constată că

acest tratament este inadecvat (de exemplu, datorită apariției reacțiilor adverse colinergice severe) poate fi administrat Mestinon. Ca regulă, se recomandă administrarea a 5 mg bromură de piridostigmină la fiecare 4 – 6 ore, cu 30 – 60 de minute înainte de masă. Această doză trebuie scăzută treptat până când tratamentul poate fi întrerupt.

Tratamentul cu durată mai mare de opt săptămâni este necesar numai în cazuri rare de miastenie infantilă congenitală și eredofamilială.

Copii

Copiii cu vârsta sub 6 ani trebuie să primească o doză inițială de 30 mg bromură de piridostigmină; copiii cu vârsta cuprinsă între 6 – 12 ani trebuie să primească o doză de 60 mg. Doza trebuie crescută treptat, cu 15 – 30 mg pe zi, până se obține efectul optim. Doza uzuală este cuprinsă între 30 – 360 mg.

Alte indicații

Adulți

Doza uzuală este de 60 – 240 mg bromură de piridostigmină pe zi.

Copii

Doza uzuală este de 15 – 60 mg bromură de piridostigmină pe zi.

Frecvența administrării dozelor poate fi variabilă funcție de necesitățile pacientului.

Populații speciale

Vârstnici

Nu sunt recomandări specifice de dozaj la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Piridostigmina este excretată în principal sub formă nemetabolizată prin urină, de aceea sunt necesare doze mici la pacienții cu insuficiență renală și doza trebuie scăzută treptat până la doza minimă eficientă.

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări de dozaj la pacienții cu insuficiență hepatică.

Mod de administrare

Administrare orală.

Mestinon trebuie administrat cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la bromură de piridostigmină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1;
Obstrucție mecanică intestinală sau a tractului urinar.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară prudență în administrare la pacienții cu afecțiuni respiratorii obstructive cum sunt astm bronșic și boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Trebuie acordată atenție pacienților cu:

- aritmii precum bradicardie și bloc AV (pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la disritmii decât pacienții adulți)
- sindrom coronarian acut
- hipotensiune arterială
- vagotonie
- ulcer peptic
- epilepsie sau parkinsonism

- hipertiroidie
- insuficiență renală

Dacă se administrează doze relativ mari de bromură de piridostigmină la pacienții cu miastenia gravis, este necesară administrarea de atropină sau alte medicamente anticolinergice specifice pentru a contracara efectele muscarinice ale piridostigminei menținând în același timp efectul nicotinic.

La toți pacienții trebuie luată în considerare posibilitatea apariției “crizei colinergice” datorită supradozei de piridostigmină și diferențierea ei față de “criza miastenică” datorată gravității crescute a bolii. Ambele tipuri de crize se manifestă prin slăbiciune musculară accentuată, dar în timp ce criza miastenică poate necesita un tratament anticolinesterazic intensiv, criza colinergică impune întreruperea imediată a acestui tratament și aplicarea unor măsuri de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv suport respirator.

Bromura de piridostigmină este excretată în principal pe cale renală, de aceea sunt necesare doze mici la pacienții cu afecțiuni renale și doza trebuie scăzută treptat până la doza minimă eficace.

Datorită conținutului în zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente imunosupresoare

Nevoia de piridostigmină poate fi redusă la administrarea de corticosteroizi sau medicamente imunosupresoare).

Cu toate acestea, doze suplimentare de corticosteroizi administrate în asociere pot determina agravarea inițială a simptomelor miasteniei gravis.

Timectomie

Nevoia de Mestinon s-ar putea reduce după timectomie.

Metilceluloza

Metilceluloza și medicamentele care conțin metilceluloză ca excipient pot inhiba absorbția bromurii de piridostigmină.

Antimuscarinice

Atropina și Hioscina antagonizează efectele muscarinice ale piridostigminei. Trebuie notat faptul că motilitatea gastro-intestinală mai redusă cauzată de aceste medicamente poate afecta absorbția bromurii de piridostigmină.

Miorelaxante

Piridostigmina antagonizează efectul miorelaxantelor nedepolarizante (de exemplu pancuronium și vecuronium). Bromura de piridostigmină poate prelungi efectul miorelaxantelor depolarizante (de exemplu suxamethonium).

Altele

Antibioticele aminoglicozidice, anestezicele locale și unele generale, medicamentele antiaritmice și alte medicamente care interferează cu transmisia neuromusculară pot interacționa cu bromura de piridostigmină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Studiile nonclinice la șobolan nu au demonstrat niciun efect negativ asupra funcției de reproducere.

Sarcina

Siguranța administrării bromurii de piridostigmină în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Deși riscurile posibile pentru mamă și copil trebuie să fie evaluate în raport cu potențialele beneficii pentru fiecare caz în parte, experiența cu acest medicament la gravide cu miastenia gravis nu a evidențiat niciun efect nefavorabil al

medicamentului în timpul sarcinii. Deoarece severitatea miasteniei gravis adesea fluctuează considerabil în timpul sarcinii, o atenție deosebită este necesară pentru a evita criza colinergică din cauza supradozajului. Deoarece piridostigmina traversează bariera placentară doza excesivă de bromură de piridostigmină trebuie evitată; nou-născutul trebuie să fie monitorizat pentru posibile efecte.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la iepuri și șobolani nu au evidențiat efecte teratogene, dar efectele embrio-/fetotoxice au fost semnalate la doze toxice (vezi pct. 5.3).

Administrarea intravenoasă a bromurii de piridostigmină poate induce contracția uterului (în special în ultima perioadă a sarcinii).

Alăptarea

Siguranța piridostigminei în timpul alăptării nu a fost stabilită. Observațiile indică faptul că numai cantități neglijabile de piridostigmină sunt excretate în laptele mamă; cu toate acestea, trebuie acordată atenție posibilelor efecte datorate alăptării bebelușului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mioza și tulburările de acomodare cauzate de bromura de piridostigmină sau de un tratament inadecvat al miasteniei gravis poate diminua acuitatea vizuală și în consecință capacitatea de a reacționa, precum și abilitatea de a conduce vehicule și utilaje.

4.8 Reacții adverse

Ca toate medicamentele colinergice, bromura de piridostigmină poate provoca reacții adverse la nivelul sistemului nervos vegetativ.

Pot fi reacții adverse de tip muscarinic: greață, vărsături, diaree, crampe abdominale, peristaltism accentuat și secreție bronșică crescută, hipersecreție salivară, bradicardie și mioză.

Efectele nicotinic primare sunt spasme musculare, fasciculații și slăbiciune musculară.

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Au fost observate următoarele reacții adverse:

Tulburări ale sistemului imunitar

Cu frecvență necunoscută: hipersensibilitate la medicament.

Tulburări ale sistemului nervos

Cu frecvență necunoscută: sincopă.

Tulburări oftalmologice

Frecvență necunoscută: mioză, lăcrimare accentuată, tulburări de acomodare (de exemplu vedere încețoșată).

Tulburări cardiace

Frecvență necunoscută: aritmie (incluzând bradicardie, tahicardie, bloc AV), angină Prinzmetal

Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută: bufeuri, hipotensiune arterială.

Afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvență necunoscută: hipersecreție bronșică asociată cu bronhoconstricție

Afecțiuni gastro-intestinale

Frecvență necunoscută: greață, vărsături, diaree, hipermotilitate gastro-intestinală, hipersecreție salivară, simptome abdominale (de exemplu durere disconfort, crampe etc.)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: erupție cutanată tranzitorie (se remite în general imediat după întreruperea tratamentului.

Medicamentele care conțin bromuri nu mai trebuie utilizate.)

Frecvență necunoscută: hiperhidroză, urticarie

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvență necunoscută: slăbiciune musculară accentuată, fasciculații (spasme musculare), tremurături și crampe musculare sau hipotonie musculară (vezi pct. 4.9).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvență necunoscută: incontinență urinară.

Deoarece aceste simptome pot indica o criză colinergică se recomandă consult medical (vezi pct.4.9).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Bromura de piridostigmină poate provoca crize colinergice. Semnele supradozajului datorate efectelor muscarinice pot include crampe abdominale, accentuare a mișcărilor peristaltice, diaree, diaforeză, stări de greață și vomă, secreții bronșice abundente, bronhospasm, salivăție, hiperhidroză și mioză. Efectele nicotinic constau în crampe musculare, fasciculații și slăbiciune generală mergând până la paralizie care poate produce apnee și anoxie cerebrală în cazuri deosebit de grave.

Pot de asemenea să apară hipotensiunea arterială care să ducă la colaps cardiovascular, bradiaritmia care să ducă la stopul cardiac.

Efectele supradozajului la nivelul sistemului nervos central pot să includă agitație, confuzie, vorbire neclară, nervozitate, iritare, halucinații vizuale. Pot apărea convulsii și comă.

Tratamentul cu Mestinon trebuie întrerupt imediat. În cazul deprimării respirației trebuie instituită ventilație asistată. Se recomandă o doză de 1 – 2 mg de sulfat de atropină administrată intravenos ca antidot pentru contracararea efectelor muscarinice. Dozele pot fi repetate la fiecare 5 – 30 minute dacă este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemului nervos, parasimpatomimetice, anticolinesterazice, codul ATC: N07AA02.

Bromura de piridostigmină face parte din grupul inhibitorilor de colinesterază, enzima care în mod normal distruge acetilcolina. Acțiunea bromurii de piridostigmină poate fi descrisă pe scurt ca potențarea apariției naturale a acetilcolinei. Bromura de piridostigmină are o acțiune mai prelungită decât neostigmina (Prostigmin) cu toate că necesită mai mult timp până își face efectul (în general 30 – 60 minute). Deoarece are o acțiune “muscarinică” mai slabă decât neostigmina, este de regulă mai bine tolerat de pacienții miastenici pentru care acțiunea prelungită constituie de asemenea un avantaj.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bromura de piridostigmina administrată oral a fost absorbită în proporție mică cu aproximativ 22-25%. Viteza și gradul de absorbție arată diferențe mari interindividuale.

Când se administrează la voluntari sănătoși în doze zilnice orale de 120 mg, 120-370 mg și 180-1440 mg biodisponibilitatea orală a bromurii piridostigmină a fost de 7,6%, 18,9%, iar 3-4% C_{max} de 40-80 $\mu\text{g} / \text{l}$, 20-100 $\mu\text{g} / \text{l}$ și 180 $\mu\text{g} / \text{l}$ la t_{max} de 3-4 h, 1.5-6 h, și respectiv 1,5 ore. Această biodisponibilitate scăzută și foarte variabilă între studii este atribuită ratei de absorbție scăzută ale piridostigminei. La pacienții cu miastenia gravis, biodisponibilitatea orală poate să scadă până la 3,3%.

Distributie

Bromura de piridostigmină nu se leagă de proteinele plasmaticice.

Volumul aparent de distribuție după administrarea intravenoasă a fost de 1,03 L/kg la 1,4 3L/kg, 1,76 L/kg la pacienții cu miastenia gravis, și 0,53 la 1,1 L/kg în operații. Concentrația de piridostigmină în laptele matern este cuprinsă între 36-113% comparativ cu plasma maternă, ceea ce implică o doză foarte mică la sugar (aproximativ 0,1% din doza pe kg administrată la mamă).

Metabolizare

Bromura de piridostigmină este metabolizată doar într-o mică măsură.

Acesta este hidrolizată de colinesterazele plasmaticice. Principalul metabolit al piridostigminei este produsul de hidrolizare 3-hidroxi-N-metil-piridin.

Eliminare

Bromura de piridostigmină administrată intravenos este, în general, excretată de rinichi (75-90%) ca precursor și ca metaboliți inactivi în raport de 4:1.

Un total de 5-15% din dozele orale este excretată doză-dependent prin rinichi ca și compus de bază, reflectând astfel gradul scăzut de absorbție al piridostigminei administrată oral.

Clearance-ul plasmatic total a fost foarte rapid, cu 0,65 L / oră / kg la subiecții sănătoși, 0.29-1.0 L / oră / kg la pacienții cu miastenia gravis, și respectiv 0.52 - 0.98 L / oră / kg la pacienții cu intervenții chirurgicale.

După administrarea intravenoasă timpul de înjumătățire al eliminării aparente terminale variază între 1.51 și 1.74 ore la voluntarii sănătoși, 1,05 ore la pacienții cu miastenia gravis, și respectiv 0,38- 1,86 h la pacienții cu operații.

La administrarea orală aceasta a fost cuprinsă între 3 și 4 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze unice și repetate și genotoxicitatea. Rezultatele studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere la iepuri și șobolani nu au evidențiat efecte teratogenice, ci doar efecte embrio-/fetotoxice cu creștere a resorbției, dimensiune a puiului redusă și reducere a greutateii corporale, precum și o ușoară întârziere a osificării la doze toxice. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu bromură de piridostigmină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Amidon de porumb

Stearat de magneziu

Amidon de cartofi

Povidonă K 30

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc.
Strat de drajefiere:
Gumă Acacia atomizată
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Parafină lichidă ușoară
Parafină solidă
Amidon de orez
Sucroză
Talc.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani – după ambalarea pentru comercializare
3 luni - după prima deschidere a flaconului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună tip III, prevăzut cu un capac din PEÎD, cu filet și inel de siguranță, conținând 20 de drajeuri

Cutie cu un flacon din sticlă brună tip III, prevăzut cu un capac din PEÎD, cu filet și inel de siguranță, conținând 100 de drajeuri

Cutie cu un flacon din sticlă brună tip III, prevăzut cu un capac din PEÎD, cu filet și inel de siguranță, conținând 150 de drajeuri

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11896/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2022