

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mestinon 60 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži piridostigmin u obliku 60 mg piridostigmin bromida.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

Saharoza 161,6 mg u jednoj obloženoj tableti.

Za detaljan popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blijedo narandžasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta. Promjer tablete je približno 9,6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

1.1. Terapijske indikacije

Miastenija gravis kod odraslih, adolescenata i djece.

1.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza piridostigmina mora se individualno odrediti na osnovu težine bolesti i odgovora na liječenje. Stoga preporuke o dozi služe samo kao smjernica.

Odrasli bolesnici

Preporučena doza je 120 do 720 mg piridostigmina na dan, podijeljeno u dvije do četiri doze. Pojedinačna doza ne smije biti veća od 180 mg ili manja od 60 mg.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nema posebnih preporuka za doziranje kod starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Piridostigmin se prvenstveno izlučuje nepromijenjen putem bubrega. Bolesnicima s insuficijencijom bubrega mogu biti potrebne niže doze. Potrebna doza mora se odrediti individualno na osnovu djelovanja lijeka.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Nema posebnih preporuka za doziranje kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Timektomija

Nakon timektomije može se smanjiti potrebna doza piridostigmina.

Pedijatrijska populacija

Nije moguće dozirati Mestinon 60 mg dozom manjom od 60 mg.

Moraju se koristiti drugi lijekovi s nižim sadržajem aktivne supstance (npr. tablete s 10 mg piridostigmina).

Za djecu mlađu od 6 godina preporučuje se početna dnevna doza od 30 mg piridostigmina, a za djecu u dobi od 6 do 12 godina preporučuje se početna dnevna doza od 60 mg.

Doza se može postupno povećati do maksimalne dnevne doze od 15-30 mg piridostigminijeva bromida. Dnevna doza je obično 30 do 360 mg piridostigminijeva bromida.

Adolescenti

Nisu dostupna posebna ispitivanja određivanja doze za adolescente. Doza se temelji na težini bolesti, pažljivo uzimajući u obzir preporučene doze za djecu i odrasle.

Način primjene

Mestinon se primjenjuje peroralno.

Obložene tablete se moraju uzimati s malo tekućine.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, druge bromide ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Mehanička gastrointestinalna ili urinarna opstrukcija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Mestinon se mora s posebnim oprezom primjenjivati kod:

- bolesnika s opstruktivnim respiratornim bolestima, poput bronhijalne astme i hroničnih opstruktivnih plućnih bolesti (HOPB)

Mestinon se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s:

- aritmijama, poput bradikardije i atrioventrikularnog bloka (AV blok). Stariji bolesnici mogu imati aritmije češće nego mlade odrasle osobe;
- infarktom miokarda, dekompenziranim srčanim zatajenjem;
- hipotenzijom;
- vagotonijom;
- peptičkim ulkusom;
- nakon gastrointestinalnih hirurških zahvata;

- epilepsijom;
- Parkinsonovom bolesti;
- hipertireoidizmom;
- oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

U slučaju ovih bolesti, potrebno je pažljivo procijeniti povećani rizik naspram koristi od liječenja.

Kod vrlo visokih doza piridostigmina može biti potrebna primjena atropina ili drugih antiholinergika kako bi posebno djelovali protiv muskarinergičkog efekta, bez smanjivanja nikotinskog efekta.

Mestinon sadrži saharozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije fruktoze, malapsorpcije glukoze-galaktoze ili insuficijencije saharaze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Imunosupresivi

Istovremeno liječenje imunosupresivima ili kortikosteroidima može pojačati djelovanje piridostigmina. Ali, u početku, primjena kortikosteroida može pogoršati simptome miastenije gravis.

Metilceluloza

Metilceluloza može spriječiti apsorpciju piridostigmina. Stoga se mora izbjegavati istovremena upotreba lijekova koji sadrže metilcelulozu kao pomoćnu supstancu.

Antiholinergici

Atropin i skopolamin antagoniziraju muskarinergički efekat piridostigmina. Smanjeni crijevni motilitet koji uzrokuju ovi lijekovi može poremetiti apsorpciju piridostigmina.

Mišićni relaksansi

Piridostigmin antagonizira efekat nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa (npr. pankuronija, vekuronija).

Piridostigmin može produžiti blokirajući efekat depolarizirajućih mišićnih relaksansa (npr. suksametonija).

Drugi lijekovi

Antibiotici vrste aminoglikozida (npr. neomicin i kanamicin), lokalni anestetici i neki opći anestetici, antiaritmici i druge tvari koje interferiraju s neuromuskularnim prenosom mogu uticati na djelovanje piridostigmina.

Mora se izbjegavati istovremena primjena Mestinona i N,N-dietil-m-toluamida (DEET) spolja i na velikoj površini jer piridostigmin može povećati toksičnost DEET-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o upotrebi piridostigmina u trudnoći. U ispitivanjima na životinjama piridostigmin

nije pokazao teratogene efekte nakon peroralne primjene. Međutim, kod doza toksičnih za majke zabilježena je fetalna toksičnost te efekti na potomke (vidjeti dio 5.3).

Piridostigmin prolazi kroz placentnu barijeru. Budući da težina bolesti može značajno varirati kod trudnica, nužna je posebna pažnja da bi se izbjegla holinergička kriza koju uzrokuje predoziranje. Zato se piridostigmin tokom trudnoće mora primjenjivati samo ako je strogo indiciran. Novorođenče se mora nadzirati za slučaj mogućih efekata.

Intravenska primjena inhibitora holinesteraze može izazvati prijevremene trudove tokom trudnoće, posebno na kraju trudnoće. Nije poznato postoji li rizik od prijevremenih trudova kod peroralne primjene.

Dojenje

Piridostigmin je pronađen u niskim koncentracijama u plazmi dojene novorođenčadi/djece liječenih žena. Na temelju vrlo ograničenog broja slučajeva nije zabilježen nikakav efekat na dojenje novorođenčad/djecu. Ako je nužno liječenje, dojenje se mora nadzirati za slučaj mogućih efekata ili odbiti od dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala efekte na plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama

Upotreba Mestinona može rezultirati poremećajima akomodacije oka ili miozom i poremetiti sposobnost upravljanja vozilom. Ako se podležuća bolest ne poboljša dovoljno ili ako postoje kolinergički učinci nakon relativnog predoziranja Mestinonom, može biti poremećena sposobnost aktivna sudjelovanja u cestovnom prometu ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Mestinon može imati neželjene funkcionalne efekte na autonomni nervni sistem.

Nuspojave nalik muskarinskim mogu se očitovati kao mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u abdomenu, povećana peristaltika i povećana bronhalna sekrecija, salivacija, bradikardija i mioza. Primarni nikotinski efekti su grčevi u mišićima, fascikulacija i mišićna slabost.

Informacije o učestalosti nuspojava navedene su pomoću sljedećih kategorija:

- rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- nije poznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka)

Zabilježene su sljedeće nuspojave:

Poremećaji imunološkog sistema

Nije poznato: Preosjetljivost na lijek

Psihijatrijski poremećaji

U slučaju organskih promjena na mozgu, mogući su psihopatološki simptomi i čak psihoza tokom

liječenja piridostigminom. Mogu se pojačati postojeći simptomi.

Poremećaji nervnog sistema

Nije poznato: Sinkopa

Poremećaji oka

Nije poznato: Mioza, povećana lakrimacija, poremećaji akomodacije (npr. zamućen vid)

Srčani poremećaji

Nije poznato: Aritmija (uključujući bradikardiju, tahikardiju, AV blok), Prinzmetalova angina

Vaskularni poremećaji

Nije poznato: Navale crvenila, hipotenzija

Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja

Nije poznato: Pojačana bronhijalna sekrecija u kombinaciji s opstrukcijom bronha; osobe s astmom mogu razviti respiratorne probleme.

Poremećaji probavnog sistema

Nije poznato: Mučnina, povraćanje, proljev, gastrointestinalni hipermotilitet, hipersekrecija sline, simptomi u abdomenu (npr. nelagoda, bol, grčevi, itd.)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: Osip na koži (obično se povlači nakon prestanka primjene lijeka. Ne smiju se upotrebljavati lijekovi koji sadrže bromid.)

Nije poznato: Hiperhidroza, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nije poznato: Pojačana mišićna slabost, fascikulacija (trzanje mišića), tremor, grčevi u mišićima ili hipotonija mišića

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Nije poznato: Urinarna urgencija

Pojavljivanje nuspojava obično ovisi o dozi.

Tokom liječenja Mestinonom (prvenstveno za peroralne doze više od 150 do 200 mg piridostigmina na dan) mogući su znojenje, salivacija, sekrecija suza, pojačana bronhijalna sekrecija, mučnina, povraćanje, proljev, grčevi u abdomenu (zbog povećane gastrointestinalne aktivnosti), urinarna urgencija, tremor mišića, grčevi u mišićima, mišićna slabost ili poremećaji akomodacije oka (vidjeti dio 4.9). Nakon uzimanja viših doza (500 do 600 mg piridostigmina na dan peroralno) mogu se posebno

javiti bradikardija, neželjene kardiovaskularne reakcije i hipotenzija.

Kod bolesnika s hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (HOPB) moguća je opstrukcija pluća, uz povećanu bronhijalnu sekreciju. Osobe s astmom mogu razviti respiratorne probleme.

Navedene nuspojave također mogu biti znak predoziranja ili holinergičke krize. Stoga se svakako mora razjasniti uzrok nuspojava (vidjeti dio 4.9).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/ rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Prevelika doza Mestinona može uzrokovati holinergičku krizu koja zahtijeva nadzor uz intenzivnu njegu. Nužno je ovo razlikovati od miasteničke krize koja se može javiti zbog pogoršanja bolesti. I miastenička i holinergička kriza mogu se manifestirati kao izražena ili povećana mišićna slabost. Ako se takva situacija ne prepozna, postoji po život opasna situacija paralize respiratornih mišića. Dok miastenička kriza može zahtijevati intenzivnije liječenje inhibitorom holinesteraze (npr. piridostigminom), u slučaju holinergičke krize nužno je odmah prekinuti liječenje piridostigminom.

Mogući simptomi holinergičke krize:

Muskarinski efekti

Hipersalivacija, lakrimacija, rinoreja, blaga do teška perspiracija, pojačana bronhijalna sekrecija, bronhospazam, crvenilo kože, mioza i poremećaji akomodacije, omaglica, mučnina i povraćanje, nevoljno mokrenje i stolica s grčevima u abdomenu, povećana peristaltika i proljev, ekstremna bradikardija do moguće pojave srčanog zastoja, pad krvnog tlaka do moguće pojave cirkulatornog kolapsa, periodična sinusna tahikardija i plućni edem.

Nikotinergički efekti

Povremeni grčevi u mišićima, fascikulacije, adinamija, opća slabost do paralize, koja može dovesti do apneje i cerebralne anoksije.

Mogući su simptomi centralnog nervnog sistema poput agitacije, konfuzije, nerazgovijetna govora,

nervozu, razdražljivosti i živopisnih halucinacija. Može doći do konvulzija i kome.

Liječenje holinergičke krize:

- Odmah se mora prekinuti primjena inhibitora acetilholinesteraze. Prekid uzimanja terapije tri do četiri dana.
- Kod ozbiljne respiratorne depresije mora se pružiti umjetna respiracija.
- Spora intravenska primjena atropina (1 do 2 mg atropin sulfata) (svakih 5 do 30 minuta, po potrebi) i smanjenje doze u skladu s kliničkim okolnostima (posebno brzinom pulsa).
- Ne primjenjivati terapiju plazmom.
- Kod jake mukusne kongestije: intenzivna toaleta disajnih puteva, intravenska primjena tekućine, mukolitici, po potrebi bronhodilatatori
- Oprezno nastaviti liječenje inhibitorom acetilholinesteraze, primjerice, početi s 0,5 mg piridostigmina primijenjeno parenteralno svakih 4 do 6 sati ili 20 mg piridostigmina davano svakih četiri sata peroralno.

Liječenje poremećaja akomodacije oka:

- Midrijatici, npr. tropikamid (mora se nadzirati krvni tlak!).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: ostali lijekovi koji djeluju na nervni sistem; parasimpatomimetici; antiholinesteraze

ATC kod: N07AA02

Piridostigmin je reverzibilni inhibitor acetilholinesteraze, enzima koji metabolizira i inaktivira acetilholin. Stoga on povećava koncentraciju acetilholina na mišićno-nervnom spoju skeletnog mišića. Piridostigmin ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i ima dugotrajniji efekat od neostigmina. Djelovanje nastupa nešto sporije nego kod neostigmina, obično nakon 30 do 60 minuta. U poređenju s neostigminom, muskarinergička komponenta i rizik od odgovarajućih nuspojava slabiji su kod piridostigmina.

5.1. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Samo 22 do 25% piridostigmina apsorbira se nakon unosa kroz usta. Interindividualna brzina i stepen apsorpcije jako se razlikuju.

Zdravim ispitanicima dat je piridostigmin peroralno u dnevnim dozama od 120 mg, 120 do 370 mg i 180 do 1440 mg. Peroralne vrijednosti bioraspoloživosti bile su 7,6%, 18,9%, odnosno 3 i 4%. Vrijednosti C_{max} bile su 40 do 60 µg/l, 20 do 100 µg/l te 180 µg/l, a vrijednosti t_{max} bile su 3 do 4 sata, 1,5 do 6 sati te 1,5 sata. Niska i izrazito varijabilna bioraspoloživost, koja je zabilježena u svim ispitivanjima, pripisuje se niskoj apsorpciji piridostigmina. Kod bolesnika s miasteniom gravis bioraspoloživost može pasti na 3,3%.

Distribucija

Piridostigmin se ne veže na proteine u plazmi. Volumen distribucije nakon intravenske primjene bio je

1,03 l/kg do 1,43 l/kg kod zdravih ispitanika, 1,76 l/kg kod bolesnika s miasteniom gravis, te 0,53 do 1,1 l/kg u slučaju operacija.

Biotransformacija

Samo mali udio piridostigmina se metabolizira. Hidrolizira se putem holinesteraze u plazmi. Glavni metabolit piridostigmina je proizvod hidrolize, 3-hidroksi-N-metil-piridin.

Eliminacija

Ukupni klirens iz plazme odvija se vrlo brzo s 0,65 l/h/kg kod zdravih ispitanika, te 0,29 do 1,0 l/h/kg u bolesnika s miasteniom, odnosno 0,52-0,98 l/h/kg kod operisanih bolesnika.

Intravenski primijenjen piridostigmin prvenstveno se izlučuje putem bubrega (75 do 90%), uglavnom kao nepromijenjena aktivna supstanca ili u obliku inaktivnih metabolita, u približnom omjeru 4:1. Nakon peroralne primjene ukupno 5 do 15% primijenjene doze izlučuje se kao nepromijenjena aktivna supstanca putem bubrega na način ovisan o dozi. To odražava nisku peroralnu apsorpciju piridostigmina.

Nakon intravenske primjene, eliminacijski poluživot kod zdravih ispitanika bio je 1,51 do 1,74 sata, kod bolesnika s miasteniom 1,05 sata, a kod hirurških bolesnika 0,38 do 1,86 sata.

5.2. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon peroralne primjene u toksičnim dozama kod štakora, porasla je stopa mortaliteta zbog akutnog respiratornog distres sindroma. Histološki je otkriveno oštećenje mišićno-nervnih sinapsi dijafragme. Iz navedenih istraživanja ne može se izvesti sigurnosni raspon. Dugoročna peroralna primjena kod štakora rezultirala je inhibicijom holinesteraze u plazmi i acetilholinesteraze u eritrocitima.

Standardni *in vivo* i *in vitro* testovi genotoksičnosti nisu upućivali na klinički važan genotoksični potencijal piridostigmina. Nisu provedena neklinička ispitivanja kancerogenosti piridostigmina.

Ispitivanja na životinjama koja su istraživala reproduktivnu toksičnost peroralno primijenjenog piridostigmina provedena su na štakorima i nisu otkrila nikakve efekte na plodnost mužjaka ni ženki. U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja zabilježeni su povećana resorpcija i odgođena osifikacija fetusa kod primjene toksičnih raspona doza za majku. U perinatalnom/postnatalnom ispitivanju bilo je smanjeno dobivanje na veličini i težini kod potomaka liječenih ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

- prethodno geliran krompirov škrob
- silicij dioksid, koloidni, bezvodni
- kukuruzni škrob
- povidon K30
- magnezij stearat

- talk

Obloga tablete:

- saharoza
- akacija guma, sušena prskanjem
- rižin škrob
- parafin, tvrdi
- parafin, vrlo tekući
- talk
- željezo oksid, crveni (E172)
- željezo oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

4 godine

Nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Staklena bočica smeđe boje (tip III) s polietilenskim zatvaračem s navojem.

Veličine pakovanja: 20 i 150 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište):
BGP Products Operations GmbH,

Turmstarsse 24
6312 Steinhausen
Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka:

ICN Polfa Rzeszów,
ul. Przemysłowa 2,
Rzeszów, 35-959,
Poljska

Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.,
Corbera de Llobregat, C/ Casanova 27-31,
Barcelona, 08757,
Španija

Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljenje u promet gotovog lijeka:

Viatris BH d.o.o.
Kolodvorska 12/3
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

7. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Mestinon 20 film tableta: 04-07.3-1-7636/20 od 01.02.2022.
Mestinon 150 film tableta: 04-07.3-1-7637/20 od 01.02.2022.