sp.zn. sukls129944/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MESTINON 60 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 60 mg pyridostigminium-bromidu.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna tableta obsahuje 161,57 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta
Světle oranžové až růžové, kulaté, bikonvexní obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Myasthenia gravis,
- střevní atonie, atonická obstipace,
- pooperační retence moči.

Přípravek mohou užívat dospělí, dospívající i děti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální, několik dílčích dávek se podává ve vhodných intervalech, zejména před jídlem nebo jinou činností, která by mohla vést ke svalové slabosti.

Atonie střeva, atonická zácpa, retence moči: 60 mg přípravku Mestinon každé 4 hodiny dle klinické odezvy.

Myasthenia gravis: 60 -180 mg přípravku Mestinon 2 - 4x denně nebo i vyšší dávky (maximálně 1200 mg/den).

Pediatrická populace
Doporučené dávkování u dětí je 7 mg/kg/den rozdělených do 5 - 6 dílčích dávek. (Obvyklá denní dávka tak bývá u dětí v rozmezí 30 - 360 mg/den, v závislosti na tělesné hmotnosti).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutno dávku nijak upravovat.

Poruchy funkce ledvin
Pyridostigmin je převážně vylučován v nezměněné formě močí. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné dávky snížit nebo prodloužit dávkovací interval.

Poruchy funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat.

Způsob podání
Perorální podání.
Tablety se zapíjejí vodou (polovinou nebo celou sklenicí vody).

4.3. Kontraindikace

Přípravek Mestinon je kontraindikován u pacientů:
- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- s hypersenzitivitou na brom a jeho soli
- s obstrukcí v gastrointestinálním ústrojí či močových cestách.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Velmi vysoké opatrnosti je zapotřebí při podávání přípravku Mestinon pacientům s obstrukční chorobou plic, jako je bronchiální astma a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN).

Opatrnosti je nutná při podávání přípravku Mestinon pacientům:
- s arytmií (např. bradykardií) a AV blokádou (starší pacienti mohou být více náchylní k poruchám srdečního rytmu než mladí dospělí)
- po nedávno prodělané ischemické chorobě srdeční
- s hypotenzí
- s vagotonií
- s peptickým vředem
- s epilepsií
- s parkinsonismem
- s hypertyreózou
- s poruchou funkce ledvin

Pokud jsou pacientům s myasthenií gravis podávány relativně vysoké dávky pyridostigminu, může být nutné podat atropin či jiná anticholinergika k specifické blokádě muskarinových účinků pyridostigminu při zachování jeho nikotinergního účinku.

U všech pacientů je třeba zvážit možnost „cholinergní krize“ v důsledku předávkování pyridostigminem, kterou je třeba odlišit od „myastenické krize“ vyvolané zhoršením choroby. Oba druhy krizí se projevují zvýšenou svalovou slabostí, ale zatímco myastenická krize může vyžadovat intenzívnější anticholinesterázovou léčbu, cholinergní krize vyžaduje okamžité ukončení léčby a nasazení vhodných podpůrných opatření včetně podpory dýchání.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Imunosupresiva
Při při současném podávání další terapie (kortikosteroidy nebo imunosupresiva) se může snížit potřebná dávka pyridostigminu. Avšak, nově přidané kortikosteroidy mohou zpočátku zhoršit příznaky myasthenie gravis.

Thymektomie
Po thymektomii může být dávkování Mestinonu sníženo.

Methylcelulóza
Methylcelulóza a přípravky obsahující methylcelulózu jako pomocnou látku mohou inhibovat absorpci pyridostigminu.

Antimuskarinové přípravky
Atropin a hyoscin antagonizují muskarinové účinky pyridostigminu. Pomalejší gastrointestinální motilita vyvolaná těmito léky může ovlivnit absorpci pyridostigminu.

Myorelaxancia
Pyridostigmin antagonizuje účinky nedepolarizujících myorelaxancií (např. pankuronia a vekuronia). Pyridostigmin může prodloužit účinek depolarizujících myorelaxancií (např. suxamethonia).

Další
Aminoglykosidová antibiotika, lokální a některá celková anestetika, antiarytmika a další léky ovlivňující neuromuskulární přenos mohou interagovat s pyridostigminem.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita
Neklinické studie u potkanů neprokázaly negativní účinky na reprodukci.

Těhotenství
Bezpečnost pyridostigminu během těhotenství nebyla stanovena. Ačkoli je třeba vždy zvážit možná rizika pro matku a dítě proti možnému přínosu léčby, zkušenosti s použitím přípravku u těhotných pacientek s myasthenií gravis neprokázaly žádné nežádoucí účinky přípravku na průběh těhotenství. Vzhledem k tomu, že závažnost myasthenie gravis v průběhu těhotenství často značně kolísá, je nutné věnovat zvláštní pozornost tomu, aby se zabránilo cholinergní krizi v důsledku předávkování. Vzhledem k tomu, že pyridostigmin přechází přes placentární bariéru, nemají být podávány příliš vysoké dávky pyridostigminu a novorozenci mají být sledováni z hlediska možných účinků.

Reprodukční studie u králíků a potkanů neukázaly teratogenní účinky, ale prokázaly embryo/fetotoxické účinky v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Intravenózní podání pyridostigminu může vyvolat děložní kontrakce (zejména v pozdních fázích těhotenství).

Kojení
Bezpečnost pyridostigminu během kojení nebyla stanovena.
Pozorování nasvědčují tomu, že pouze zanedbatelné množství pyridostigminu se vylučuje do mateřského mléka, nicméně je třeba věnovat pozornost možným účinkům na kojené dítě.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mióza a porucha akomodace čočky vyvolané pyridostigminem či neadekvátní léčbou myasthenie gravis, mohou ovlivnit zrakovou ostrost, a tím nepříznivě ovlivnit schopnost reagovat a schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Stejně jako všechny cholinergní přípravky může mít Mestinon nežádoucí funkční účinky na vegetativní nervový systém.
Muskarinové účinky se mohou projevit jako nauzea, zvracení, průjem, křeče v břiše, zvýšená peristaltika a zvýšená bronchiální sekrece, slinění, bradykardie a mióza.
Mezi hlavní nikotinové účinky patří svalové křeče, fascikulace a svalová slabost.

Zaznamenané nežádoucí účinky jsou řazené dle systému orgánových tříd a frekvence dle následujících kategorií:

Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Méně časté (≥1/1000 až <1/100)
Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)
Velmi vzácné (<1/10000).
Není známo (z dostupných údajů nelze zjistit)

:

Poruchy imunitního systému
Není známo: Léková hypersenzitivita

Poruchy nervového systému
Není známo: Synkopa

Poruchy oka
Není známo: Mióza, zvýšené slzení, poruchy akomodace čočky (například diplopie)

Srdeční poruchy
Není známo: Arytmie (včetně bradykardie, tachykardie, AV blokáda)
Prinzmetalova angina pectoris

Cévní poruchy
Není známo: Návaly, hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy
Není známo: Zvýšená bronchiální sekrece současně s bronchokonstrikcí

Gastrointestinální poruchy
Není známo: Nauzea, zvracení, průjem, gastrointestinální hypermotilita, hypersekrece slin, gastrointestinální obtíže (např. diskomfort, křeče, atd.)

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Vzácné: Vyrážka (která obvykle vymizí po ukončení léčby. Nadále není možno užívat léčiva obsahující bromid)
Není známo: Hyperhidróza, kopřivka

Poruchy svalové a pojivové tkáně

Není známo: Zvýšená svalová slabost, fascikulace (samovolné záškuby) svalových vláken, třes a svalové křeče nebo svalová hypotonie (viz bod 4.9 Předávkování)

Poruchy ledvin a močových cest
Není známo: Nucení na močení.

Jelikož tyto příznaky mohou nasvědčovat cholinergní krizi, je nutno ihned kontaktovat lékaře k ověření diagnózy (viz bod 4.9).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

Pyridostigmin může vyvolat cholinergní krizi. Příznaky předávkování způsobené muskarinovými účinky mohou zahrnovat křeče v břiše, zvýšenou peristaltiku, průjem, pocení, nauzeu a zvracení, zvýšenou bronchiální sekreci, bronchospasmus, slinění, hyperhidrózu a miózu. Nikotinové účinky zahrnují svalové křeče, fascikulace a celkovou slabost až paralýzu, což může vyvolat ve zvláště závažných případech apnoe a cerebrální anoxii.

Může dojít rovněž k hypotenzi až ke kardiovaskulárnímu kolapsu, k bradykardii až k srdeční zástavě.

Účinky centrálně nervového systému mohou zahrnovat neklid, zmatenost, nezřetelnou artikulaci, nervozitu, podrážděnost, zrakové halucinace. Mohou se objevit křeče a kóma.

Léčba Mestinonem musí být okamžitě ukončena. Pokud dojde k vážnému útlumu dýchání, má být zahájena umělá plicní ventilace. Atropin-sulfát 1 – 2 mg intravenózně je antidotem muskarinových účinků. Dávky mohou být opakovány každých 5 – 30 minut podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakologické a farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory cholinesterázy
ATC kód: N07AA02

Pyridostigmin je reverzibilní inhibitor cholinesterázy, který prodlužuje účinek acetylcholinu. Pyridostigmin prodlužuje účinek acetylcholinu v synaptické štěrbině. Neprostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Pyridostigmin má delší účinek než neostigmin, i když má pomalejší nástup účinku (obvykle 30 - 60 minut). Vzhledem k tomu, že má slabší muskarinový účinek než neostigmin, je u myastenických pacientů obvykle mnohem lépe snášen a výhodou je i jeho prodloužený účinek.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pyridostigmin se po perorálním podání špatně vstřebal asi z 22-25 %. V rychlosti a rozsahu absorpce se prokázaly široké individuální rozdíly.

Po podání perorální denní dávky 120 mg, 120 - 370 mg, a 180 - 1440 mg zdravým dobrovolníkům, byla biologická dostupnost pyridostigminu po perorálním podání 7,6 %; 18,9 % a 3 až 4 %, přičemž C_{max} 40-80 ug/l, 20 až 100 ug/l a 180 ug/l při t_{max} 3-4 hod, 1,5 až 6 hod a 1,5 hod v daném pořadí. Tato nízká a vysoce variabilní biologická dostupnost ve studiích je přičítána nízké míře absorpce pyridostigminu. U pacientů s myasthenií gravis se biologická dostupnost po perorálním podání může snížit na 3,3%.

Distribuce
Pyridostigmin se neváže na plazmatické bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem po intravenózním podání byl 1,03 l/kg až 1,43 l/kg u zdravých jedinců, 1,76 l/kg u pacientů s myasthenií gravis a 0,53 až 1,1 l/kg u chirurgických pacientů.

V mateřském mléce byla zjištěna koncentrace pyridostigminu 36 %, což ve srovnání s koncentrací pyridostigminu 13 % v mateřské plazmě znamená velmi nízkou dávku pro kojence (asi 0,1 % podané dávky na kilogram tělesné hmotnosti).

Metabolismus
Pyridostigmin je metabolizován pouze v malé míře. Je hydrolyzován acetylcholinesterázou. Hlavní metabolit pyridostigmin je výsledkem hydrolýzy na 3-hydroxy-N-methylpyridin.

Eliminace
Pyridostigmin se vylučuje převážně v nezměněné formě močí (75-90 %), z části v nezměněné formě a zčásti ve formě metabolitů, v poměru 4:1. Celkově je 5-15 % vylučováno v nezměněné formě ledvinami v závislosti na velikosti perorální dávky, což odráží nízkou úroveň perorální absorpce pyridostigminu.

Celková plazmatická clearance byla velmi rychlá - 0,65 l/h/kg u zdravých jedinců, 0,29-1,0 l/h/kg u myastenických pacientů a 0,52-0,98 l / h / kg u chirurgických pacientů, resp. po intravenózním podání zdánlivý terminální eliminační poločas byl 1,51 - 1,74 hod u zdravých dobrovolníků, 1.05 h u myastenických pacientů a 0,38-1,86 h u chirurgických pacientů. Po perorálním podání to bylo 3-4 hodiny.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Výsledky reprodukčních studií provedených u králíků a potkanů neprokázaly teratogenní účinek, ale prokázaly embryo/fetotoxické účinky při zýšené resorpci, menší velikost mláďat a snížení porodní hmotnosti, a dále mírné prodloužení doby osifikace v dávkách toxických pro matku. Studie karcinogenity pyridostigminu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, předbobtnalý bramborový škrob, povidon K 30, kukuřičný škrob, mastek, magnesium-stearát.
Obal tablety: rýžový škrob, usušená disperze arabské klovatiny, tvrdý parafin, lehký tekutý parafin, červený oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172), mastek, sacharóza.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky
Po prvním otevření: 3 měsíce

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

20 tablet: lahvička z hnědého skla, bílý šroubovací uzávěr (PE- HD) s pojistným kroužkem a stlačitelnou výplní, krabička.
150 tablet: lahvička z hnědého skla, bílý šroubovací uzávěr (PE- HD) s pojistným kroužkem, krabička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 12. 2022:
Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od: 1. 1. 2023:
Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

67/216/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 8. 2002
Datum posledního prodloužení registrace: 10.12.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 8. 2022