

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mestinon 60 mg obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Saharoza 161,6 mg u jednoj obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Miastenija gravis

Mestinon je indiciran u odraslih, adolescenata i djece.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Odrasli bolesnici

Preporučena doza je 120 do 720 mg piridostigminijeva bromida 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 u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Piridostigminijev bromid se prvenstveno izlučuje nepromijenjen putem bubrega. Bolesnicima s insuficijencijom bubrega mogu biti potrebne niže doze. Potrebna doza mora se odrediti individualno na temelju učinka lijeka.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

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

Timektomija

Nakon timektomije može se smanjiti potrebna doza piridostigminijeva bromida.

Pedijatrijska populacija

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

Moraju se koristiti drugi lijekovi s nižim sadržajem djelatne tvari (npr. tablete s 10 mg piridostigminijeva bromida).

Za djecu mlađu od 6 godina preporučuje se početna dnevna doza od 30 mg piridostigminijeva bromida, 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 raspoloživa 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 djelatnu tvar, druge bromide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Mehanička gastrointestinalna ili urinarna opstrukcija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mestinon se mora osobito oprezno primjenjivati u:

- bolesnika s opstruktivnim respiratornim bolestima, poput bronhalne astme i kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti (KOPB)

Mestinon se mora primjenjivati s oprezom u 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 kirurških zahvata
- epilepsijom
- Parkinsonovom bolesti
- hipertireoidizmom
- oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2)

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

Kod vrlo visokih doza piridostigminijeva bromida može biti potrebna primjena atropina ili drugih antikolinergika kako bi posebno djelovali protiv muskarinergičkog učinka bez smanjivanja nikotinskog učinka.

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 učinak piridostigminijeva bromida. Ali, u početku, primjena kortikosteroida može pogoršati simptome miastenije gravis.

Metilceluloza

Metilceluloza može spriječiti apsorpciju piridostigminijeva bromida. Stoga se mora izbjegavati istovremena upotreba lijekova koji sadrže metilcelulozu kao pomoćnu tvar.

Antikolinergici

Atropin i skopolamin antagoniziraju muskarinergički učinak piridostigminijeva bromida. Smanjeni crijevni motilitet koji uzrokuju ovi lijekovi može poremetiti apsorpciju piridostigminijeva bromida.

Mišićni relaksansi

Piridostigminijev bromid antagonizira učinak nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa (npr. pankuronija, vekuronija).

Piridostigminijev bromid može produljiti blokirajući učinak 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 prijenosom mogu utjecati na učinak piridostigminijeva bromida.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o upotrebi piridostigminijeva bromida u trudnoći. U ispitivanjima na životinjama piridostigmin nije pokazao teratogene učinke nakon peroralne primjene. Međutim, kod doza toksičnih za majke zabilježena je fetalna toksičnost te učinci na potomke (vidjeti dio 5.3).

Piridostigmin prolazi kroz placentnu barijeru. Budući da težina bolesti može značajno varirati u trudnica, nužna je posebna pažnja da bi se izbjegla kolinergička kriza koju uzrokuje predoziranje. Zato se piridostigminijev bromid tijekom trudnoće mora primjenjivati samo ako je strogo indiciran. Novorođenče se mora nadzirati za slučaj mogućih učinaka.

Intravenska primjena inhibitora kolinesteraze može izazvati prijevremene trudove tijekom trudnoće, posebice 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 učinak na dojenje novorođenčad/djecu. Ako je nužno liječenje, dojenče se mora nadzirati za slučaj mogućih učinaka ili odbiti od dojenja.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Upotreba Mestinona može rezultirati poremećajima akomodacije oka ili miozom i poremetiti sposobnost upravljanja vozilom. Ako se podležeća 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 učinke na autonomni živčani sustav.

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 učinci 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 sustava

Nije poznato: Preosjetljivost na lijek

Psihijatrijski poremećaji

U slučaju organskih promjena na mozgu, mogući su psihopatološki simptomi i čak psihoza tijekom liječenja piridostigminijevim bromidom. Mogu se pojačati postojeći simptomi.

Poremećaji živčanog sustava

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

Krvožilni poremećaji

Nije poznato: Navale crvenila, hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

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

Poremećaji probavnog sustava

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 sustava i vezivnog tkiva

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nije poznato: Urinarna urgencija

Pojavnost nuspojava obično ovisi o dozi.

Tijekom liječenja Mestinonom (prvenstveno za peroralne doze više od 150 do 200 mg piridostigminijeva bromida na dan) mogući su znojenje, salivacija, sekrecija suza, pojačana bronhalna 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 piridostigminijeva

bromida na dan peroralno) mogu se posebice javiti bradikardija, neželjene kardiovaskularne reakcije i hipotenzija.

U bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) moguća je opstrukcija pluća, uz povećanu bronhalnu sekreciju. Osobe s astmom mogu razviti respiratorne probleme.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Prevelika doza Mestinona može uzrokovati kolinergičku krizu koja zahtijeva nadzor uz intenzivnu njegu. Nužno je ovo razlikovati od miasteničke krize koja se može javiti zbog pogoršanja bolesti. I miastenička i kolinergička 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 kolinesteraze (npr. piridostigminijevim bromidom), u slučaju kolinergičke krize nužno je odmah prekinuti liječenje piridostigminijevim bromidom.

Mogući simptomi kolinergičke krize:

Muskarinski učinci

Hipersalivacija, lakrimacija, rinoreja, blaga do teška perspiracija, pojačana bronhalna 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, periodička sinusna tahikardija i plućni edem.

Nikotinerški učinci

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

Mogući su simptomi središnjeg živčanog sustava poput agitacije, konfuzije, nerazgovijetna govora, nervoze, razdražljivosti i vidnih halucinacija. Može doći do konvulzija i kome.

Liječenje kolinergičke krize:

- Odmah se mora prekinuti primjena inhibitora acetilkolinesteraze. 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 (posebice brzinom pulsa).
- Ne primjenjivati terapiju plazmom.
- Kod jake mukusne kongestije: intenzivna toaleta dišnih putova, intravenska primjena tekućine, mukolitici, po potrebi bronhodilatatori
- Oprezno nastaviti liječenje inhibitorom acetilkolinesteraze, primjerice, početi s 0,5 mg

piridostigminijeva bromida primijenjeno parenteralno svakih 4 do 6 sati ili 20 mg piridostigminijeva bromida 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 skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav; parasimpatomimetici; antikolinesteraze

ATK oznaka: N07AA02

Piridostigmin je reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze, enzima koji metabolizira i inaktivira acetilkolin. Stoga on povećava koncentraciju acetilkolina na mišićno-živčanom spoju skeletnog mišića. Piridostigmin ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i ima dugotrajniji učinak od neostigmina. Učinak nastupa nešto sporije nego kod neostigmina, obično nakon 30 do 60 minuta. U usporedbi s neostigminom, muskarinergička komponenta i rizik od odgovarajućih nuspojava slabiji su kod piridostigmina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Zdravim ispitanicima dan je piridostigminijev bromid 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 $\mu\text{g/l}$, 20 do 100 $\mu\text{g/l}$ te 180 $\mu\text{g/l}$, 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 piridostigminijeva bromida. U 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 u zdravih ispitanika, 1,76 l/kg u 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 kolinesteraze 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 u zdravih ispitanika te 0,29 do 1,0 l/h/kg u bolesnika s miasteniom, odnosno 0,52-0,98 l/h/kg u operiranih bolesnika.

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

Nakon intravenske primjene, eliminacijski poluvijek u zdravih ispitanika bio je 1,51 do 1,74 sata, u bolesnika s miasteniom 1,05 sata, a u kirurških bolesnika 0,38 do 1,86 sata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

- prethodno geliran krumpirov škrob
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- kukuruzni škrob
- povidon K30
- magnezijev stearat
- talk

Obloga tablete:

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

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

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 spremnika

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

Veličine pakiranja: 20, 100 ili 150 obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o., Koranska 2, 10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-198605655

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. veljače 2017.

Datum obnove odobrenja: 25. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.