

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mestinon 10 mg tabletter
Mestinon 60 mg tabletter, drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Mestinon 10 mg: hver tablett inneholder 10 mg pyridostigminbromid.
Mestinon 60 mg: hver tablett inneholder 60 mg pyridostigminbromid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
10 mg tablett: 30 mg laktosemonohydrat per tablett
60 mg tablett, drasjert: 162 mg sukrose per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

10 mg: Tablett
60 mg: Tablett, drasjert

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myasthenia gravis.
Tarmatoni.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør titreres til laveste effektive dose. Dosereduksjon kan være nødvendig ved nyresykdom.
Myasthenia gravis: 1-3 tabletter à 60 mg × 2-4 daglig. Ev. kan dosen økes.
Tarmatoni: 1 tablett à 60 mg avhengig av behovet, f.eks. hver 4. time.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ingen spesielle doseringsanbefalinger ved bruk av Mestinon hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Pyridostigmin utskilles hovedsakelig uforandret i urin, derfor kan lavere doser være nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og behandlingen bør baseres på titrering av dose i henhold til effekt.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen spesielle doseringsanbefalinger ved bruk av Mestinon ved nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør tas sammen med ½-1 glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Mekanisk ileus eller urinveisobstruksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ekstrem forsiktighet må utvises ved administrering av Mestinon til pasienter med obstruktive luftveissykdommer slik som bronkialastma og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med:

- Kjent overfølsomhet overfor bromider
- Arytmier slik som bradykardi, AV-blokk (eldre pasienter kan være mer utsatt for hjerterytmeforstyrrelser enn unge voksne)
- Nylig koronar okklusjon
- Hypotensjon
- Vagotoni
- Magesår
- Epilepsi
- Parkinsonisme
- Hypertyreoidisme
- Peritonitt
- Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2)

Ved relativt høye doser pyridostigmin til pasienter med myasteni kan det være nødvendig å gi atropin eller andre antikolinere legemidler for spesifikt å motvirke de muskarine effektene av pyridostigmin, mens nikotinerger effekt opprettholdes.

Hos alle pasienter bør risiko for kolinerg krise og differensiering fra myasteni på grunn av økt alvorlighetsgrad av sykdommen, tas i betraktning. Begge krisene manifesteres ved økt muskelsvakhet, men ved myasteni kan det være behov for økt antikolinerg behandling, mens ved en kolinerg krise kreves det en umiddelbar seponering med passende, støttende tiltak, inkludert respiratorisk assistanse.

Tymektomi

Behovet for pyridostigmin kan være redusert etter tymektomi.

Mestinon 10 mg tabletter inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Mestinon 60 mg tabletter inneholder sukrose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Immunosuppressive legemidler

Behovet for pyridostigmin kan være redusert ved samtidig bruk av kortikosteroider eller immunosuppressive legemidler.

Bruk av kortikosteroider kan imidlertid initialt forverre symptomene på myasthenia gravis.

Metylcellulose

Metylcellulose og legemidler som inneholder metylcellulose som hjelpestoff, kan hemme absorpsjonen av pyridostigmin.

Antimuskariner

Atropin og hyoscin motvirker muskarine effekter av pyridostigmin. Nedsatt gastrointestinal motilitet forårsaket av disse legemidlene kan påvirke absorpsjonen av pyridostigmin.

Muskelrelaksantia

Pyridostigmin motvirker effekten av ikke-depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. pankuron og vekuron). Pyridostigmin kan forlenge effekten av depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. suksameton).

Andre

Aminoglykosidantibiotika, lokale og visse generelle anestetika, antiarytmika og andre legemidler som påvirker nevromuskulær overføring kan påvirke effekten av pyridostigmin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Prekliniske studier hos rotte har ikke vist negative effekter med hensyn på reproduksjon.

Graviditet

Sikkerhet for pyridostigmin ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Selv om mulig risiko for mor og barn må veies mot mulige fordeler i hvert enkelt tilfelle, har erfaring med bruk hos gravide med myasthenia gravis ikke vist uønskede effekter på svangerskapsforløpet. Alvorlighetsgraden av myasthenia gravis endrer seg ofte betydelig under graviditet, derfor bør forsiktighet utvises for å unngå kolinerg krise på grunn av overdosering. Pyridostigminbromid krysser placenta, høye doser bør derfor unngås og det nyfødte barnet bør overvåkes for eventuelle bivirkninger.

Reproduksjonsstudier hos kanin og rotte viste ingen teratogene effekter, men embryo/føtotoksiske effekter ble observert ved doser som var toksiske for mordyret (se pkt. 5.3).

Intravenøs bruk av pyridostigmin kan indusere kontraksjon av uterus (spesielt i siste del av svangerskapet).

Amming

Sikkerhet for pyridostigmin ved bruk under amming er ikke klarlagt. Data fra to mødre har vist overgang av pyridostigmin i morsmelk ved et nivå som varierte fra 36% til 113% av plasmanivået hos moren. Det ble beregnet at barna kun fikk i seg 0.1% eller mindre enn maternell dose. På grunn av svært begrensede data bør forsiktighet allikevel utvises med hensyn på eventuelle effekter hos det diende barnet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Miose og akkomodasjonsforstyrrelser forårsaket av pyridostigmin eller utilstrekkelig behandling av myasthenia gravis kan redusere synsskarpheten og dermed reaksjonsevnen og evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Som for alle kolinerge preparater kan Mestinon gi uønskede, funksjonelle effekter på det autonome nervesystemet. Muskarinlignende bivirkninger som kvalme, oppkast, diaré, abdominale kramper, økt peristaltikk og økt bronkial sekresjon, salivasjon, bradykardi, diaforese og miose kan oppstå. Primære nikotinerge effekter er muskelspasmer, fascikulasjon og muskelsvakhet.

Innenfor hver organklasse er frekvensen av bivirkningene (antall pasienter som kan forventes å få bivirkningen) angitt som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Overfølsomhet overfor legemidlet

Nevrologiske sykdommer

Ikke kjent: Synkope

Øyesykdommer

Vanlige: Miose¹, økt lakrimasjon¹, akkomodasjonsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn), konjunktivitt.

Hjertesykdommer

Vanlige: Arytmi¹ (inkludert bradykardi, takykardi)

Svært sjeldne: AV-blokk

Ikke kjent: Prinzmetal angina

Karsykdommer

Mindre vanlige: Hyper- eller hypotensjon

Ikke kjent: Flushing

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Økt bronkial sekresjon kombinert med bronkokonstriksjon¹, rhinitt.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, oppkast, diaré, økt peristaltikk¹, hypersalivasjon, abdominale symptomer (f.eks. ubehag, smerte, kramper etc.)

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Hyperhidrose

Sjeldne: Utslett¹ (forsvinner vanligvis raskt etter seponering. Legemidler som inneholder bromid bør ikke brukes.), håravfall ved langtidsbruk

Svært sjeldne: Urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Økt muskelsvakhet¹, fascikulasjon (muskelrykninger)¹, tremor¹ og muskelkramper¹ eller muskelhypotoni (se pkt. 4.9)

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Miksjonstrang¹

¹ Siden dette kan være tegn på kolinerg krise, bør lege kontaktes umiddelbart for å fastslå diagnosen (se pkt. 4.9).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan lede til en «kolinerg krise» karakterisert ved alvorlige muskarine og nikotinerge symptomer med tydelig muskelsvakhet. Kardiovaskulær og respiratorisk svikt kan forekomme.

Pyridostigmin kan gi kolinerg krise. Tegn på overdosering på grunn av muskarine effekter kan omfatte abdominale kramper, økt peristaltikk, diaré, kvalme og oppkast, økt bronkial sekresjon, bronkospasme, salivasjon, hyperhidrose og miose. Nikotinerge effekter omfatter muskelkramper, fascikulasjoner og generell kraftløshet som kan føre til paralyse, og gi apné og cerebral anoksi i spesielt alvorlige tilfeller.

Hypotensjon som kan føre til kardiovaskulær kollaps og bradyarytmi som kan føre til hjertestans kan forekomme.

Effekter på sentralnervesystemet kan omfatte agitasjon, forvirring, utydelig tale, nervøsitet, irritasjon og visuelle hallusinasjoner. Kramper og koma kan forekomme.

Mestinon-behandling skal seponeres umiddelbart. Kunstig åndedrett bør igangsettes ved alvorlig nedsatt respirasjon. Atropinsulfat 1-2 mg intravenøst er antidot til muskarine effekter. Dosen kan gjentas hvert 5.-30. minutt etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antikolinesteraser, ATC-kode: N07A A02

Pyridostigmin er en reversibel kolinesterasehemmer, enzymet som inaktiverer acetylcholin. Pyridostigmin forlenger acetylcholins effekt på den synaptiske spalten. Det krysser ikke blod-hjernebarrieren. Pyridostigmin har en mer forlenget effekt enn neostigmin, selv om effekten inntreffer noe senere (vanligvis etter ca. 30-60 minutter). På grunn av svakere muskarin effekt enn neostigmin, tolereres det vanligvis mye bedre av pasienter med myasteni, hvor også den forlengede effekt er en fordel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Peroral pyridostigminbromid absorberes ufullstendig, ca. 22-25 %. Det er store interindividuelle forskjeller med hensyn på absorpsjonshastighet og -grad.

Hos pasienter med myasthenia gravis kan biotilgjengeligheten være redusert til 3,3 %.

Distribusjon

Pyridostigmin er ikke bundet til plasmaproteiner. Tilsynelatende distribusjonsvolum etter intravenøs administrering var 1,03-1,43 liter/kg hos friske frivillige, 1,76 liter/kg hos pasienter med myasthenia gravis og 0,53-1,1 liter/kg ved kirurgi.

Biotransformasjon

Pyridostigmin hydrolyseres av plasmakolinesteraser, men omdannes i liten grad. Hovedmetabolitten av pyridostigmin er det hydrolyserte produktet 3-hydroksy-N-metylpyridin.

Eliminasjon

Pyridostigmin utskilles hovedsakelig via nyrene. For systemisk administrert (intravenøs) pyridostigmin utskilles 75-90 % som modersubstans og inaktive metabolitter i forholdet 4:1 via nyrene.

Total plasmaclearance var 0,65 liter/time/kg hos friske frivillige, 0,29-1,0 liter/time/kg hos pasienter med myasthenia gravis og 0,52-0,98 liter/time/kg hos kirurgiske pasienter.

Etter intravenøs administrering var halveringstiden 1,51-1,74 timer hos friske frivillige, 1,05 timer hos pasienter med myasthenia gravis og 0,38-1,86 timer hos kirurgiske pasienter. Ved peroral administrering var halveringstiden 3-4 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdosering og gjentatt dosering og gentoksisitet. Reproduksjonsstudier hos kanin og rotte viste ingen teratogene effekter. Det ble imidlertid vist embryo/føtotoksiske effekter med økt resorpsjon, redusert størrelse på kullet med avkom og nedsatt kroppsvekt, samt en liten økning i forsinket ossifikasjon ved doser som var toksiske for mordyret. Ingen karsinogenisitetstudier er utført med pyridostigmin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

10 mg:

Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri

Pregelatinisert potetstivelse

Laktosemonohydrat

Talkum

Magnesiumstearat

60 mg:

Sukrose

Silika, kolloidal vannfri

Pregelatinisert potetstivelse

Povidon

Talkum

Magnesiumstearat

Maisstivelse

Risstivelse

Akasiagummi, spraytørret

Jernoksid gul E 172

Jernoksid rød E 172

Parafin, fast

Parafin, flytende

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

10 mg: 3 år.

60 mg: 4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Mestinon 10 mg krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Mestinon 60 mg: Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassbeholder.

Pakningsstørrelser:

Mestinon 10 mg: 250 tabletter
Mestinon 60 mg: 150 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Mestinon 10 mg: 2947
Mestinon 60 mg: 2944

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09. juni 1954
Dato for siste fornyelse: 09. juni 2005

10. OPPDATERINGSDATO

15.09.2021