

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mestinon 10 mg tabletti
Mestinon 60 mg päällystetyt tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pyridostigmiinibromidi 10 mg tai 60 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Mestinon 10 mg: laktoosi 30 mg

Mestinon 60 mg: sakkaroosi 161,6 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Mestinon 10 mg: Valkoinen kupera tabletti, halkaisija n. 8 mm.

Mestinon 60 mg: Sokeripäällysteinen oranssi, kupera tabletti, halkaisija n. 9,6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Suoliston atonia, atoninen ummetus, *myasthenia gravis*.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Postoperatiivinen suoliston atonia, atoninen ummetus

Aikuiset: Suositeltu annos on 60–240 mg vuorokaudessa jaettuina annoksina esim. joka neljäs tunti.

Pediatriset potilaat: Suositeltu annos on 15–60 mg vuorokaudessa jaettuina annoksina.

Myasthenia gravis

Aikuiset: 30–180 mg kahdesta neljään kertaa vuorokaudessa. Vuorokausiannos on yleensä 120–1200 mg, mutta tätäkin suurempia annoksia voidaan käyttää annostitrauksen perusteella.

Iäkkäät

Mestinon-annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille.

Maksan vajaatoiminta

Mestinon-annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta on mahdollisesti pienennettävä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin munuaissairaus, sillä pyridostigmiini erittyy pääasiallisesti muuttumattomana munuaisten kautta.

Antotapa

Mestinon otetaan veden kanssa (1/2–1 lasillista).

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bromille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Mestininin yhteiskäyttö depolarisoivien lihasrelaksanttien, kuten suksametonin kanssa.
Suoli- tai virtsatietukkeuma.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erittäin suurta varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on ahtauttava hengitystiesairaus, kuten astma tai keuhkohtaumatauti (COPD).

Lisäksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on:

- rytmihäiriöitä, kuten bradykardia ja AV-katkos (iäkkäät potilaat voivat olla alttiimpia rytmihäiriöille kuin nuoret)
- äskettäinen koronaaritukos
- matala verenpaine
- vagotonia
- mahahaava
- epilepsia tai parkinsonismi
- kilpirauhasen liikatoiminta
- munuaisten vajaatoiminta

Annettaessa suuria annoksia pyridostigmiiniä *myasthenia gravis* -potilaille, voi olla tarpeen antaa atropiinia tai muita antikolinergisiä lääkkeitä ehkäisemään pyridostigmiinin muskariinivaikutuksia spesifisesti niin, että sen nikotineriset vaikutukset säilyvät (ks. kohta 4.9).

Mikäli potilaalla ei aikaansaada toivottua vastetta, se voi myös johtua liian suuresta annostuksesta (ks. kohta 4.9). Yliannostuksesta johtuva kolinerginen kriisi tulee erottaa myasteenisesta kriisistä. Molemmat oireilevat lihasheikkoutena, mutta myasteeninen kriisi voi vaatia suurempaa antikoliini-esteraasiannosta, kun taas kolinergisessä kriisissä antikoliiniesteraasilääkitys pitää lopettaa heti ja antaa oireenmukaista hoitoa, mukaan lukien hengitysvajauksen hoito.

Kateenkorvan poiston jälkeen Mestininin tarve saattaa pienentyä.

Mestinin 10 mg tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Mestinin 60 mg tabletit sisältävät 161,6 mg sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Immunosuppressantit

Immunosuppressanttien (mm. steroidit) käytön aikana pyridostigmiinin tarve voi pienentyä. Lisättäessä uusi kortikosteroidi pyridostigmiinihoitoon voivat *myasthenia gravis* -oireet kuitenkin aluksi pahentua.

Metyyliselluloosa

Metyyliselluloosa ja lääkkeet, jotka sisältävät sitä apuaineena, voivat estää pyridostigmiinin imeytymisen kokonaan.

Antimuskariniitit

Atropiini ja skopolamiini toimivat pyridostigmiinin muskariinivaikutuksen antagonistina. On huomattava, että näiden lääkkeiden aiheuttama hidastunut mahasuolikanavan motiliteetti voi vaikuttaa pyridostigmiinin imeytymiseen.

Lihasselaksantit

Pyridostigmiini voi pitkittää depolarisoivien lihasrelaksanttien (kuten suksametoni) ja vähentää kuraretyyppisten, non-depolarisoivien lihasrelaksanttien (kuten pankuroni, vekuroni) tehoa.

Muut lääkkeet

Mestinsonilla voi olla yhteisvaikutuksia myös seuraavien lääkeaineryhmien kanssa: aminoglykosidiantibiootit, paikallispuudutteet ja jotkin yleisanesteetit, rytmihäiriölääkkeet ja muut lääkkeet, jotka vaikuttavat ärsykkeen kulkeutumiseen hermo-lihasliitoksessa.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mestinsonin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole todistettu. *Myasthenia gravista* sairastavien potilaiden raskaudenaikainen Mestinsonin käyttö ei ole aiheuttanut poikkeavaa raskauden kulkua, mutta lääkkeen käytön hyötyä tulee tapauskohtaisesti verrata mahdollisesti äitiin tai lapseen kohdistuviin haittoihin. Koska *myasthenia graviksen* vaikusaste usein vaihtelee raskauden aikana huomattavasti, täytyy olla erityisen tarkkana, ettei yliannostus aiheuta kolinergeistä kriisiä. Pyridostigmiinibromidi läpäisee istukan. Suuria Mestinson-annoksia tulee välttää ja lääkkeen käytön vaikutusta vastasyntyneeseen lapseen tulee seurata.

Kaneilla ja rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta kylläkin sikiötoksisia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat myös emolle haitallisia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Mestinsonin käytön turvallisuutta imetyksen aikana ei ole todistettu. Pyridostigmiinin on havaittu erittyvän ihmisen rintamaitoon vain hyvin pieniä määriä (ks. kohta 5.2). Imeväiseen kohdistuvat mahdolliset vaikutukset on kuitenkin pidettävä mielessä.

Hedelmällisyys

Rotilla tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet negatiivisia vaikutuksia lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Mestinson-valmiste saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska se voi aiheuttaa akkomodaatiohäiriöitä tai mioosia, jotka saattavat heikentää näöntarkkuutta. Myös *myasthenia graviksen* riittämätön hoito saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8. Haittavaikutukset

Muiden kolinergeisten lääkkeiden tavoin Mestinson voi aiheuttaa autonomisen hermoston toimintaan liittyviä haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on luetteloitu kohde-elimien ja esiintymistiheyden perusteella. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

| | | |
|------------------------|--|---|
| Elinjärjestelmä | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|------------------------|--|---|

| | | |
|--|------------|--|
| | < 1/1 000) | |
| Immuunijärjestelmä | | lääkeyliherkkyysoireet |
| Hermosto | | synkopee |
| Silmät | | mioosi, lisääntynyt kyyneleritys, akkomodaatiohäiriöt (esim. näön hämärtyminen) |
| Sydän | | rytmihäiriöt (bradykardia, takykardia, AV-katkos), Prinzmetalin angiina |
| Verisuonisto | | punoitus, hypotensio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | lisääntynyt limaneritys keuhkoputkissa ja keuhkoputkien supistuminen |
| Ruoansulatuselimistö | | pahoinvointi, oksentelu, ripuli, lisääntynyt peristaltiikka, lisääntynyt syljen erityys, vatsavaivat kuten mahan kouristelu ja vatsakipu |
| Iho ja ihonalainen kudokset | ihottuma | liikahikoilu, urtikaria |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | lisääntynyt lihasheikkous, lihasspasmit ja -nykäykset, lihasten hypotonia |
| Munuaiset ja virtsatiet | | virtsaamispakko |

Bromia sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä voi joskus esiintyä ihottumaa. Yleensä ihottuma kuitenkin häviää nopeasti, kun lääkitys lopetetaan. Mikäli ihottumaa esiintyy, Mestinonia tai muita bromia sisältäviä lääkkeitä ei pidä käyttää tämän jälkeen.

Koska yllä mainitut haittavaikutukset voivat olla oireita kolinergisestä kriisistä, tulee haittavaikutusten syystä ottaa selvää (ks. myös kohta 4.9).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Pyridostigmiini voi aiheuttaa kolinergisen kriisin. Yliannostuksen oireita (muskariinivaikutuksesta johtuen) voivat olla vatsakrampit, lisääntynyt peristaltiikka, ripuli, hikoilu, pahoinvointi ja oksentelu, lisääntynyt bronkiaalieritys, bronkospasmi ja syljeneritys, liikahikoilu ja mioosi. Nikotiinivaikutuksia ovat lihaskrampit, faskikulaatiot ja lihasheikkous aina paralyysiin asti; tämä voi erityisen vaikeissa tapauksissa johtaa apneaan ja aivojen hapettomuuteen. Hypotensio voi johtaa kardiovaskulaariseen romahdukseen, bradykardiaan ja sydänpysähtykseen.

Keskushermostovaikutuksina voi ilmaantua agitaatiota, sekavuutta, puheen puuroutumista, hermostuneisuutta, ärtyneisyyttä, näköharhoja, kouristuksia ja kooma.

Yliannostustapauksissa Mestinonin ja muiden kolinergisten lääkkeiden anto on lopetettava. Antidoottina muskariinivaikutuksille voidaan antaa 1–2 mg atropiinisulfaattia hitaasti laskimonsisäisesti. Tarvittaessa atropiiniannos voidaan uusia 5–30 minuutin välein.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parasymptomimeetit, antikoliinesterasit
ATC-koodi: N07AA02

Pyridostigmiini on reversiibeli kolinesterasasin estäjä, joka pidentää asetyylikoliinin vaikutusaikaa synapsiraossa. Pyridostigmiini ei ylitä veri-aivoestettä. Sille on ominaista vaikutuksen hidaskäynnäminen (yleensä noin 30–60 minuutin kuluttua, hitaammin kuin neostigmiinillä), tasainen ja suhteellisen pitkä kesto (pidempi kuin neostigmiinillä) sekä asteittainen eliminoituminen. Pyridostigmiinillä on heikompi muskariinivaikutus kuin neostigmiinillä. Pyridostigmiini heikentää non-depolarisoivien ja lisää depolarisoivien lihasrelaksanttien tehoa.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pyridostigmiini imeytyy vain osittain ruoansulatuskanavasta. Imeytymisaika ja imeytyvä määrä vaihtelevat suuresti yksilöiden välillä. Kun 120 mg:n annos otettiin tyhjän vatsaan, huippupitoisuus plasmassa saavutettiin n. 1½–2 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Jos lääke otetaan ruokailun yhteydessä, huippupitoisuuden saavuttaminen viivästyy. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin pyridostigmiinibromidia suun kautta 120 mg/vrk, biologinen hyötyosuus oli 7,6 %, C_{max} oli 40–80 mikrog/l ja t_{max} oli 3–4 h. Kun annos oli 120–370 mg/vrk, biologinen hyötyosuus oli 18,9 %, C_{max} oli 20–100 mikrog/l ja t_{max} oli 1,5–6 h. Kun annos oli 180–1440 mg/vrk, biologinen hyötyosuus oli 3–4 %, C_{max} oli 180 mikrog/l ja t_{max} oli 1,5 h.

Jakautuminen

Keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 1,4 l/kg. Pyridostigmiini ei juurikaan sitoudu plasman proteiineihin eikä läpäise veri-aivoestettä. *Myasthenia graviksessa* pyridostigmiinin pitoisuuden plasmassa on oltava n. 20–60 ng/ml halutun tehon saavuttamiseksi.

Pyridostigmiinin pitoisuudeksi rintamaidossa on mitattu 36–113 % äidin plasmasta mitatuista pitoisuuksista. Tämän perusteella imeväinen saisi vain hyvin pienen määrän pyridostigmiiniä rintamaidon kautta; noin 0,1 % äidin ottamasta annoksesta (painokiloa kohti) (ks. myös kohta 4.6).

Biotransformaatio

Pyridostigmiinin biotransformaatio on vähäistä. Plasman kolinesterasit hydrolysoivat pyridostigmiiniä ja päämetaboliitti on 3-hydroksi-N-metyylipyridiini.

Eliminaatio

Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on n. 1,5 tuntia. Yksittäisissä tapauksissa puoliintumisaika saattaa kuitenkin olla jopa kolme kertaa pidempi. Terveillä vapaaehtoisilla plasmapuhdistuma on keskimäärin 0,36–0,65 l/tunti/kg. Pyridostigmiinin tai sen aktiivisten metaboliittien kertymistä elimistöön ei ole osoitettu.

Suurin osa (75–81%) pyridostigmiinistä eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta, osa (18–21%) 3-hydroksi-N-metyylipyridiinimetaboliittina ja osa (1–4%) muina metaboliitteina. Oraalisesta annoksesta erittyy annosriippuvaisesti munuaisten kautta vain 5–15% muuttumattomana pyridostigmiininä kuvastaen pyridostigmiinin vähäistä oraalista absorptiota.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Maksan vajaatoiminta ei juurikaan vaikuta pyridostigmiinin kinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminnassa eliminaation puoliintumisaika voi pidentyä jopa nelinkertaiseksi ja plasman puhdistuma vähentyä noin viidennekseen normaalista.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Pyrodostigmiinibromidilla ei ole tehty karsinogeenisiä tutkimuksia. Rotilla tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet negatiivisia vaikutuksia lisääntymiskykyyn (ks. kohta 4.6).

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys: Kaneilla ja rotilla tehtyjen lisääntymiskokeiden perusteella ei ollut teratogeenistä vaikutusta, mutta kylläkin sikiötoksisia vaikutuksia, kuten lisääntynyt imeytyminen, pienentynyt pentueen koko ja pienentynyt ruumiinpaino sekä lievä luunmuodostumisen hidastuminen annoksilla, jotka olivat toksisia emolle.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ei tiedossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Mestinon 60 mg:

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Esigelatinoitu perunatärkkelys

Povidoni

Maissitärkkelys

Talkki

Magnesiumstearaatti

Sakkarosi

Riisitärkkelys

Akaasiakumi (sumukuivattu)

Keltainen ja punainen rautaoksidi (E172)

Kiinteä ja kevyt nestemäinen parafiini

Mestinon 10 mg:

Maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Esigelatinoitu perunatärkkelys

Talkki

Magnesiumstearaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Farmaseuttis-kemiallista yhteensopimattomuutta ei ole todettu.

6.3. Kesto aika

Mestinon 10 mg: 3 vuotta

Mestinon 60 mg: 4 vuotta. Avatun purkin kesto aika: 3 kuukautta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Mestinon 10 mg: 250 tablettia ruskeassa lasipurkissa.

Mestinon 60 mg: 20, 100 tai 150 tablettia ruskeassa lasipurkissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Mestinon 10 mg: 5395

Mestinon 60 mg: 5396

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.5.1968

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.3.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mestinon 10 mg tablett
Mestinon 60 mg dragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pyridostigminbromid 10 mg eller 60 mg

Hjälpämnen med känd effekt

Mestinon 10 mg: laktos 30 mg

Mestinon 60 mg: sackaros 161,6 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Mestinon 10 mg: Vit konvex tablett, diameter ca 8 mm.

Mestinon 60 mg: Sockeröverdragen orange, konvex tablett, diameter ca 9,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Tarmatoni, atonisk förstoppning, *myasthenia gravis*.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

Postoperativ tarmatoni, atonisk förstoppning

Vuxna: Den rekommenderade dosen är 60–240 mg dagligen i uppdelade doser, t.ex. var fjärde timme.

Pediatrik population: Den rekommenderade dosen är 15–60 mg dagligen i uppdelade doser.

Myasthenia gravis

Vuxna: 30–180 mg två till fyra gånger om dagen. Den dagliga dosen är vanligtvis 120–1200 mg, men ännu högre doser kan användas baserat på dostitrering.

Äldre

Ingen dosjustering av Mestinon krävs för äldre.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Mestinon krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion kan krävas hos patienter med njursjukdom, eftersom pyridostigmin primärt utsöndras oförändrat i njurarna.

Administreringssätt

Mestinon tas med vatten (1/2–1 glas).

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot brom eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av Mestinon med depolariserande muskelavslappnande medel såsom suxameton. Tarm- eller urinvägsobstruktion.

4.4. Varningar och försiktighet

Extrem försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med obstruktiv luftvägssjukdom såsom astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Dessutom ska försiktighet iaktas vid behandling av patienter med:

- arytmier som bradykardi och AV-blockering (äldre patienter kan vara mer benägna att ha arytmier än ungdomar)
- nyligen inträffad koronar ocklusion
- lågt blodtryck
- vagotoni
- magsår
- epilepsi eller parkinsonism
- hypertyroidism
- nedsatt njurfunktion

När höga doser av pyridostigmin ges till patienter med *myasthenia gravis* kan det vara nödvändigt att administrera atropin eller andra antikolinergika för att specifikt motverka muskarineffekterna av pyridostigmin utan att påverka den nikotineriga effekten (se avsnitt 4.9).

Om önskat terapivar uteblir hos patienten kan det också bero på överdosering (se avsnitt 4.9). En kolinerg kris orsakad av överdosering ska särskiljas från en myasten kris. Båda typerna manifesteras genom ökad muskelsvaghet, men medan myasten kris kan kräva mer intensiv behandling med antikolinesteras, kräver en kolinerg kris omedelbart utsättande av den här behandlingen och insättning av symptomatisk behandling, inklusive andningshjälp.

Behovet av Mestinon kan vara nedsatt efter tymektomi.

Mestinon 10 mg tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Mestinon 60 mg tabletter innehåller 161,6 mg sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos- galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Immunsuppressiva medel

Behovet av pyridostigmin kan minskas vid användning av immunsuppressiva medel (bl.a. steroider). När en ny kortikosteroid läggs till i pyridostigminbehandlingen kan symptomen på *myasthenia gravis* till en början förvärras.

Metylcellulosa

Metylcellulosa och läkemedel som innehåller det som hjälpämne kan helt hämma absorptionen av pyridostigmin.

Antimuskarina medel

Atropin och skopolamin motverkar muskarineffekterna av pyridostigmin. Observera att den minskning av den gastrointestina motiliteten som orsakas av dessa läkemedel kan påverka absorptionen av pyridostigmin.

Muskelrelaxanter

Pyridostigmin kan förlänga effekten av depolariserande muskelrelaxanter (såsom suxameton) och minska effekten av icke-depolariserande muskelrelaxanter av kurare-typ (såsom pankuron, vekuronium).

Övriga läkemedel

Mestion kan också interagera med följande klasser av läkemedel: aminoglykosidantibiotika, lokala och vissa generella anestetika, antiarytmika och andra läkemedel som påverkar den neuromuskulära transmissionen.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för Mestion vid graviditet har inte fastställts. Användningen av Mestion under graviditet hos patienter som lider av *myasthenia gravis* har inte resulterat i ett onormalt graviditetsförlopp, men nyttan med läkemedlet ska vägas från fall till fall mot risken för skador på modern eller barnet. Då svårighetsgraden av *myasthenia gravis* ofta fluktuerar kraftigt under graviditeten krävs särskild försiktighet för att undvika kolinerg kris på grund av överdosering. Pyridostigminbromid passerar placentabarriären. Höga doser av pyridostigmin ska undvikas och det nyfödda barnet ska övervakas med avseende på eventuella effekter.

I reproduktionsstudier på kaniner och råttor observerades inga teratogena effekter, men fostertoxiska effekter observerades vid doser som också var skadliga för modern (se avsnitt 5.3).

Amning

Säkerheten för Mestion under amning har inte fastställts. Det har observerats att pyridostigmin utsöndras i bröstmjolk i mycket små mängder (se avsnitt 5.2). De möjliga effekterna på det ammade barnet får dock inte glömmas bort.

Fertilitet

Studier på råttor har inte visat några negativa effekter på fortplantningsförmågan (se avsnitt 5.3).

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mios och ackommodationsbesvär orsakade av Mestion kan försämra synskärpan och därmed förmågan att köra bil och använda maskiner. Otillräcklig behandling av *myasthenia gravis* kan också påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

I likhet med alla kolinerga läkemedel kan Mestion ha oönskade effekter på det autonoma nervsystemet. Biverkningarna är listade efter organklass och prevalens. Prevalensen definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| Organklass | Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, | Okänd (kan inte beräknas från tillgängliga data) |
|-------------------|---|---|
|-------------------|---|---|

| | | |
|---|------------|---|
| | < 1/1 000) | |
| Immunsystemet | | läkemedelsöverkänslighetsreaktion |
| Centrala och perifera nervsystemet | | synkopé |
| Ögon | | mios, ökad tårproduktion, ackommodationsstörning (t.ex. dimsyn) |
| Hjärtat | | arytmier (bradykardi, takykardi, AV-block), Prinzmetals angina |
| Blodkärl | | rodnad, hypotension |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | ökad slemutsöndring i bronkerna och sammandragning av bronkerna |
| Magtarmkanalen | | illamående, kräkningar, diarré, gastrointestinal hypermotilitet, salivhypersekretion, magbesvär såsom magkramp och buksmärtor |
| Hud och subkutan vävnad | hudutslag | hyperhidros, urtikaria |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | ökad muskelsvaghet, muskelspasmer och -ryckningar, muskelhypotoni |
| Njuror och urinvägar | | urinträngning |

Utslag kan ibland uppstå vid användning av brominnehållande läkemedel.

Vanligtvis försvinner dock utslagen snabbt när behandlingen avbryts. Om utslag förekommer ska Mestinon eller andra läkemedel som innehåller brom inte användas efter detta.

Eftersom ovannämnda biverkningar kan vara symptom på en kolinerig kris ska man ta reda på orsaken till biverkningarna (se även avsnitt 4.9).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Pyridostigmin kan orsaka en kolinerig kris. Symptom på överdosering (på grund av muskarineffekter) kan inkludera magkramp, gastrointestinal hypermotilitet, diarré, svettning, illamående och kräkningar, ökad bronkial sekretion, bronkospasm och salivavsöndring, hyperhidros och mios. Nikotineffekterna omfattar muskelkramp, fascikulationer och muskelsvaghet, inklusive förlamning; detta kan, i särskilt allvarliga fall, leda till apné och syrebrist i hjärnan. Hypotension kan leda till kardiovaskulär kollaps, bradykardi och hjärtstillestånd.

Effekter på det centrala nervsystemet kan inkludera agitation, förvirring, sluddrigt tal, nervositet, irritabilitet, hallucinationer, kramp och koma.

I fall av överdosering ska behandlingen med Mestinon och andra kolineriska läkemedel avbrytas. Som ett motgift mot muskarineffekter kan 1 till 2 mg atropinsulfat långsamt ges intravenöst. Vid behov kan dosen atropin upprepas var 5:e till 30:e minut.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: parasymptomimetika, antikolinesteraser
ATC-kod: N07AA02

Pyridostigmin är en reversibel kolinesterashämmare som förlänger verkningstiden för acetylkinin i synapsspringan. Pyridostigmin passerar inte över blod-hjärnbarriären. Det kännetecknas av en långsam verkan (vanligtvis efter cirka 30–60 minuter, långsammare än med neostigmin), stadig och relativt lång varaktighet (längre än med neostigmin) samt en gradvis eliminering. Pyridostigmin har en svagare muskarineffekt än neostigmin. Pyridostigmin dämpar effekten av icke-depolariserande muskelrelaxanter och ökar effekten av depolariserande muskelrelaxanter.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pyridostigmin absorberas endast delvis från mag-tarmkanalen. Absorptionstid och absorberad mängd varierar mycket mellan individer. När en dos på 120 mg togs på fastande mage uppnåddes de maximala plasmakoncentrationerna ca 1½–2 timmar efter doseringen. Om läkemedlet tas i samband med en måltid fördröjs toppkoncentrationen. Efter att friska volontärer oralt intagit pyridostigminbromid 120 mg/dag var biotillgängligheten 7,6 %, C_{\max} var 40–80 mikrogram/l och t_{\max} var 3–4 timmar. Då dosen var 120–370 mg/dag var biotillgängligheten 18,9 %, C_{\max} var 20–100 mikrogram/l och t_{\max} var 1,5–6 timmar. Då dosen var 180–1440 mg/dag var biotillgängligheten 3–4 %, C_{\max} var 180 mikrogram/l och t_{\max} var 1,5 timme.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen är cirka 1,4 l/kg. Pyridostigmin har liten bindning till plasmaproteiner och passerar inte över blod-hjärnbarriären. Vid *Myasthenia gravis* måste plasmanivåer av pyridostigmin vara ca. 20–60 ng/ml för att uppnå önskad effekt.

Koncentrationer av pyridostigmin i bröstmjolk på 36–113 % har uppmätts i moderns plasma. Baserat på detta skulle barnet endast få en mycket liten mängd pyridostigmin genom bröstmjolk; cirka 0,1 % av moderns dos (per kg kroppsvikt) (se även avsnitt 4.6).

Metabolism

Pyridostigmin metaboliseras endast till liten del. Plasmakolinesteraser hydrolyserar pyridostigmin och huvudmetaboliten är 3-hydroxy-N-metylpyridin.

Eliminering

Den genomsnittliga elimineringshalveringstid är ca 1,5 timme. I enskilda fall kan dock halveringstiden vara upp till tre gånger längre. Hos friska volontärer är den genomsnittliga plasmaclearancen 0,36–0,65 l/h/kg. Ackumulering av pyridostigmin eller dess aktiva metaboliter har inte kunnat fastställas.

Den största delen (75–81 %) av pyridostigmin elimineras oförändrat via njurarna, en del (18–21 %) som 3-hydroxy-N-metylpyridinmetabolit och vissa (1–4 %) som andra slag av metaboliter. Endast 5–15 % av den orala dosen utsöndras via njurarna på ett dosberoende sätt, som oförändrat pyridostigmin, vilket återspeglar den låga orala absorptionen av pyridostigmin.

Farmakokinetiken i specifika grupper

Nedsatt leverfunktion har en liten effekt på kinetiken hos pyridostigmin. Vid nedsatt njurfunktion kan eliminationshalveringstiden vara upp till fyra gånger längre och plasmaclearancen kan minska till ungefär en femtedel av det normala.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Inga studier av karcinogenicitet har utförts med pyrodostigminbromid.

Studier på råttor har inte visat några negativa effekter på fortplantningsförmågan (se avsnitt 4.6).

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans: Baserat på reproduktionsstudier på kaniner och råttor fanns det ingen teratogen effekt, men ändå fostertoxiska effekter såsom ökad absorption, minskad kullstorlek och kroppsvikt och en liten fördröjning av benbildning vid maternellt toxiska doser.

Miljöriskbedömning

Föreligger ej.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Mestinon 60 mg:

Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Pregelatinerad potatisstärkelse
Povidon
Majsstärkelse
Talk
Magnesiumstearat
Sackaros
Risstärkelse
Akaciegummi (spraytorkat)
Gul och röd järnoxid (E172)
Fast och lätt flytande paraffin

Mestinon 10 mg:

Majsstärkelse
Laktosmonohydrat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Pregelatinerad potatisstärkelse
Talk
Magnesiumstearat

6.2. Inkompatibiliteter

Ingen farmaceutisk-kemisk inkompatibilitet har konstaterats.

6.3. Hållbarhet

Mestinon 10 mg: 3 år

Mestinon 60 mg: 4 år. Hållbarhet efter första öppnandet är 3 månader.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Mestinon 10 mg: 250 tabletter i en brun glasburk.

Mestinon 60 mg: 20, 100 eller 150 tabletter i en brun glasburk. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda Oy
Vaisalavägen 4
02130 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mestinon 10 mg: 5395
Mestinon 60 mg: 5396

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.5.1968
Datum för den senaste förnyelsen: 27.3.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.9.2020