

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MESTİNON® 60 mg Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kaplı tablet 60 mg piridostigmin bromür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sükroz (Şeker) (161,6 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı Tablet

Yuvarlak, bikonveks, turuncu-beyaz veya açık turuncu kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Miyastenia gravis
- Paralitik ileus, atonik konstipasyon
- Post operatif üriner retansiyon

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Miyastenia gravis

Dozaj ve doz sıklığı, hastalığın şiddetine ve hastanın tedaviye cevabına bağlıdır. Gün boyunca belli aralıklarla verilen 30-180 mg'lık çoklu doz kullanılır. Toplam günlük doz, 120-1200 mg aralığındadır, ancak bazı hastalarda doz titrasyonu ile daha yüksek dozlar gerekebilir.

Paralitik ileus, atonik konstipasyon

Erişkinlerde genel doz günde 60-240 mg arasındadır.

Post-operatif üriner retansiyon

Erişkinlerde genel doz günde 60-240 mg arasındadır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Su ile birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Miyastenia gravis

6-12 yaş arası çocuklarda başlangıç dozu 60 mg'dır. Maksimum düzelme sağlanıncaya kadar bu doz, günde 15-30 mg'lık artışlarla kademeli olarak yükseltilmelidir. Toplam günlük gereksinim genellikle 60-360 mg aralığındadır.

Paralitik ileus, atonik konstipasyon ve post operatif üriner retansiyon

Çocuklarda genel dozaj günde 15-60 mg'dır. Doz sıklığı hastanın ihtiyacına göre değişebilir. Ancak ürün kaplı tablet formunda olduğundan 60 mg'ın altındaki dozlar uygulanabilir değildir.

6 yaşından küçük çocuklarda MESTİNON kullanımını önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda özel bir dozaj önerisi yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Piridostigmin başlıca böbreklerden değişmemiş şekilde atılmaktadır. Dolayısıyla böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar gerekebilir ve tedavi elde edilen etkiye göre titrasyonla sağlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir dozaj önerisi yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

MESTİNON aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde, bromürler veya MESTİNON'un içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Gastrointestinal veya üriner sistemde mekanik tıkanıklığı olan hastalarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bronşial astım gibi obstrüktif solunum hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalara MESTİNON uygularken çok dikkatli olunmalıdır.

Aşağıdaki durumlara sahip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

- Bradikardi ve atrioventriküler blok (AV blok) gibi aritmili hastalar (yaşlı hastalar genç hastalara göre ritim bozukluklarına daha duyarlı olabilir)
- Ani koroner oklüzyon
- Hipotansiyon
- Vagotoni

- Peptik ülser
- Epilepsi
- Parkinson hastalığı
- Hipertiroidizm
- Böbrek fonksiyon bozuklukları

Bu hastalıklarla, tedavinin faydaları karşısında artan risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Çok yüksek dozları, nikotinerjik etkiye zarar vermeksizin spesifik olarak muskarinik etkiyi gidermek amacıyla, atropin veya diğer antikolinerjik ilaçların uygulamasını gerektirebilir.

Tüm hastalarda aşırı doz piridostigmin bromür nedeniyle kolinerjik kriz olasılığı daima akılda bulundurulmalı ve bunun hastalığın şiddetinin artmasına bağlı miyastenik krizden ayrıştırılması gerekir. Her iki tip kriz, artmış kas zayıflığı ile ortaya çıkar, ancak miyastenik krizde daha yoğun antikolinesteraz tedavisi gerekirken, kolinerjik krizde ise tam tersine bu tedavinin derhal kesilmesi gerekir ve solunum yardımı gibi uygun destekleyici önlemler alınmalıdır.

Timüs bezinin alınması (timektomi) için yapılan ameliyattan sonra, dozun azaltılması gerekebilir.

Etkin madde temel olarak değişmeden böbrek yoluyla atılır ve bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek hastalığı olan hastalar için daha düşük dozlar gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

MESTİNON sükroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmmünoşpresan ilaçlar

İmmünoşpresan ilaçlar ve kortikosteroidler ile eş zamanlı tedavi piridostigmin bromürün etkisini güçlendirebilir. Kortikosteroidlerin uygulanması başlangıçta miyastenia gravis belirtilerini arttırabilir.

Timektomi

Timektomi, kullanılması gereken dozun azalmasına neden olabilir.

Metilselüloz

Metilselüloz ve yardımcı madde olarak metilselüloz içeren ilaçlar piridostigmin bromürün emilimini tamamen engelleyebilirler, eşzamanlı kullanımından kaçınmak gerekmektedir.

Antikolinerjikler

Atropin ve skopolamin piridostigmin bromürün muskarinik etkisini antagonize ederler ve gastrointestinal motiliteyi yavaşlatarak piridostigmin bromürün emilimini engelleyebilirler.

Kas gevşeticiler

Piridostigmin, k r r cinsinden non-depolarizan kas gevşeticilerin ( rn. pankuronyum, vekuronyum) etkisini antagonize eder. Piridostigmin, depolarizan kas gevşeticilerin ( rn. s ksametyonyum) etkisini uzatabilir.

Diğer ilaçlar

- Aminoglikozit grubu antibiyotikler (streptomisin, kanamisin, neomisin v.b.), MESTİNON'un etkilerini azaltmaktadır. Lokal ve bazı genel anestetikler, antiaritmik ajanlar ve nöromusküler ileti üzerine etki yapan diğ r ilaçlar piridostigmin ile etkileşebilirler.
- MESTİNON ile eş zamanlı olarak yüzeyel olarak kullanılan bazı böcek kovucuların içeriğinde bulunan N,N-diethyl-m-toluamid (DEET)'in dışarıdan uygulanmasından kaçınmak gerekmektedir, piridostigmin bromür DEET toksisitesini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda ilaç etkileşim çalışmaları y r t lmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ilaç etkileşim çalışmaları y r t lmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

 ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

 ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımını yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

MESTİNON'un gebelik sırasında uygulanması üzerine yeterli veri bulunmamaktadır. Piridostigmin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

MESTİNON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Piridostigmin bromür plasenta bariyerini geçmektedir. Hastalığın şiddeti gebe kadınlarda önemli farklılıklar gösterebileceğinden, aşırı doz nedeniyle oluşabilecek kolinerjik bir krizden kaçınmak için özel dikkat gösterilmelidir. Bu nedenle, MESTİNON'un gebelik sırasında kullanılmasına ancak kesinlikle gerekli ise izin verilir. Yenidoğan, olası etkiler açısından izlenmelidir.

Tavşanlar ve sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında piridostigmin, anne için toksik dozlarda teratojenik etki göstermemiş, ancak, embriyotoksik ya da fetotoksik etkiler göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelikte (özelikle gebeliğin son döneminde) kolinesteraz inhibitörlerinin İ.V. uygulanması erken kontraksiyonlara neden olabilir. Oral kullanımı ile erken kontraksiyon riski olup olmadığı bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Piridostigminin laktasyon süresince güvenliliği belirlenmemiştir. Gözlemler, piridostigminin yalnızca önemsiz bir miktarının anne sütüne geçtiğini belirtmektedir. Bununla birlikte, anne sütüyle beslenen yenidoğan üzerindeki olası etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen klinik dışı çalışmalar, üreme davranışında herhangi bir negatif etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Miyastenia gravis'in yetersiz tedavisi veya piridostigmin bromürün miyozis ve akomodasyon bozukluğuna neden olmasına bağlı olarak, MESTİNON görme keskinliğini ve sonuç olarak araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

MESTİNON tedavisinde araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tüm kolinerjik ilaçlarda olduğu gibi MESTİNON da otonom sinir sistemi üzerine kendine özgü istenmeyen fonksiyonel etki gösterebilir.

Muskarinik benzeri advers etkiler, bulantı, kusma, diyare, abdominal kramplar, bağırsak motilitesi ve bronş sekresyonunda artma, tükürük artışı, bradikardi ve miyozis şeklinde ortaya çıkabilir.

Başlıca nikotinik etkiler, kas spazmları, kaslarda istemsiz küçük kasılmalar ve kas güçsüzlüğü tarzındadır.

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İlaç aşırı duyarlılığı

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Senkop

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Miyozis, lakrimasyon artışı, akomodasyon bozuklukları (ör. görme bulanıklığı)

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi (bradikardi, taşikardi, AV blok dahil), Prinzmetal anjina

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Yüz ve boyunda kızarma, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronşiyal obstrüksiyon ile kombine artmış bronşiyal sekresyon

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, diyare, gastrointestinal hipermotilite, hipersalivasyon, abdominal belirtiler (örn. kırıklık, ağrı, kramp)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Deri döküntüsü (genelde ilaç kesildikten sonra azalır. Bromür içeren ilaçlar kullanılmamalıdır).

Bilinmiyor: Hiperhidroz, ürtiker

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas zayıflığının artması, fasikülasyon (kas seğirmesi), tremor, kas krampları veya hipotoni

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Acil idrar yapma isteği

Listelenen yan etkiler kolinerjik kriz belirtileri de olabilir. Tanıyı netleştirmek için yan etkiler derhal hekime bildirilmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

Yan etkiler genellikle doz ile ilişkilidir.

MESTİNON (çoğunlukla piridostigmin bromür 150-200 mg/gün'ü aşan oral dozlarla birlikte) ile tedavi küründe, özellikle aşağıdaki yan etkiler açığa çıkabilir: terleme atakları, tükürük salgılama, gözyaşı salgılama, bronşiyal salgıların artması, mide bulantısı, kusma, diyare, mide krampları (mide bağırsak aktivitesinin artması nedeniyle), acil idrara yapma isteğinin artması, kaslarda titreme, kas krampları, kaslarda zayıflık veya akomodasyon bozuklukları (bkz. Bölüm 4.9). Yüksek dozlarda (oral yoldan 500-600 mg/gün piridostigmin bromür) kullanıldıktan sonra, bradikardi ile birlikte advers kardiyovasküler reaksiyonlar ve hipotansiyon gerçekleşebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar ayrıca bronşiyal salgıların artmasına ek olarak pulmoner obstrüksiyon yaşayabilir. Astımlı hastalar solunumsal semptomlar gösterebilir.

Listelenen yan etkiler aşırı doz veya kolinerjik kriz belirtileri de olabilir. Bu nedenle, yan etkilerin nedeni belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

MESTİNON doz aşımı yoğun bakımda izlenmeyi gerekli kılan kolinerjik krize yol açabilir. Böyle bir durum belirlenmezse, hayatı tehdit eden solunum kası felci riski vardır.

Olası kolinerjik kriz semptomları

Muskarinik etkiler

Karın krampları, artan peristaltizm, ishal, terleme, bulantı ve kusma, bronşiyal salgıların artması, bronkospazm, tükürük salgılama, aşırı terleme ve miyozis.

Nikotinerjik etkiler

Nikotinerjik etkiler kas krampları, fasikülasyonlar ve özellikle şiddetli olgularda apne ve serebral anoksiye yol açabilecek genel halsizlik ile felçten oluşmaktadır.

Kardiyovasküler kolapsa neden olabilecek hipotansiyon, kalbin durmasına neden olabilecek bradikardi görülebilir.

Merkezi sinir sistemi etkileri ajitasyon, zihin bulanıklığı, geveleyerek konuşma, sinirlilik, iritabilite ve görsel halüsinasyonları içerebilir. Konvülsiyonlar ve koma gerçekleşebilir.

Kolinerjik krizin tedavisi

- Asetilkolinesteraz inhibitörleri hemen bırakılmalıdır. 3 - 4 gün ilaç içilmemelidir.
- Önemli ölçüde solunum depresyonu olması durumunda suni solunum.
- Yavaş intravenöz atropin (1 ila 2 mg atropin sülfat) (gerekirse 5 ila 30 dakikada bir) uygulaması ve klinik faktörlere göre (özellikle kalp atım hızı) doz azaltılır.
- Plazma tedavisi uygulanmaz.
- Şiddetli konjesyon olması durumunda: yoğun pulmoner temizlik, i.v. sıvı, sekretolitikler, gerekiyorsa bronkolitikler.
- Asetilkolinesteraz inhibitörü tedavisine dikkatle dönüş, örn. 4 ila 6 saatte bir parenteral olarak uygulanan 0,5 mg piridostigmin veya oral yoldan 4 x 20 mg piridostigmin bromür.

Akomodasyon bozukluğu olması durumunda tedavi:

Midriyatikler, örn. tropikamid (göz basıncı takip edilmelidir.).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir Sistemi/Diğer Sinir Sistemi İlaçları/Parasempatomimetikler /Antikolinesterazlar.

ATC Kodu: N07AA02

Piridostigmin asetilkolini metabolize ve inaktive eden bir enzim olan asetilkolinesterazın reversibl bir inhibitörüdür. Böylelikle, iskelet kaslarının sinir-kas kavşağında asetilkolin konsantrasyonunu artırır. Piridostigmin, toksik olmayan dozlarda, kan-beyin bariyerini aşmaz ve neostigminden daha uzun süren bir etkiye sahiptir. Etkinin başlangıcı neostigmin ile gerçekleşen durumdan biraz daha yavaştır, genellikle 30 ila 60 dakika sonrasında gerçekleşir. Neostigmine kıyasla muskarinik bileşenler ve ilişkili advers reaksiyon riski piridostigminde daha az belirgindir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral piridostigmin bromür, yaklaşık %22-25 oranında zayıf bir şekilde emilir. Emilim hızı ve miktarı bireyler arasında geniş farklılıklar gösterir.

Maksimum plazma konsantrasyonları 1 ila 2 saatte ortaya çıkar. Oral uygulamadan sonra, gıda alımına bağlı olarak, etkin madde pik seviyesine 1,7-3,2 saatlerde erişilir.

120 mg, 120-370 mg ve 180-1440 mg'lık oral günlük dozlar sağlıklı gönüllülere uygulandığında, piridostigmin bromürün oral mutlak biyoyararlanımı sırasıyla, %7,6, %18,9 ve %3-4 şeklindedir (120 mg, 120-370 mg ve 180-1440 mg'lık oral günlük dozlarda, sırasıyla, Cmaks=40-80 mikrogram/L ve tmaks=3-4 saat; Cmaks=20-100 mikrogram/L ve tmaks=1,5-6 saat; Cmaks=180 mikrogram/L ve tmaks=1,5 saat). Bu düşük ve oldukça değişken biyoyararlanım, düşük absorpsiyon oranlarına dayandırılmaktadır. Miyastenia gravis hastalarında, oral mutlak biyoyararlanım %3,3 düzeyine kadar azalabilir.

Dağılım:

Piridostigmin plazma proteinlerine bağlanmaz. İntravenöz uygulamadan sonra görünür dağılım hacmi sağlıklı gönüllülerde 1,03 L/kg ila 1,43 L/kg, miyastenia hastalarında 1,76 L/kg ve cerrahi hastalarda 0,53 L/kg ila 1,1 L/kg düzeyindedir.

Anne sütündeki piridostigmin konsantrasyonunun maternal plazmaya kıyasla %36-113 düzeyinde olduğu bulunmuştur, bu durum emzirilen bebek için çok düşük bir dozu temsil eder (anne tarafından alınan dozun vücut ağırlığı kilogramı başına yaklaşık %0,1'i).

Biyotransformasyon:

Piridostigmin sadece düşük ölçüde metabolize edilir. Plazma kolinesterazları tarafından hidrolize edilir. Piridostigminin ana metaboliti hidroliz ürünü 3-hidroksi-N-metil piridiniumdur.

Eliminasyon:

Plazma klirensi sağlıklı gönüllülerde 0,65 L/s/kg düzeyinde oldukça hızlı gerçekleşir, miyastenia hastalarında 0,29 ila 1,0 L/s/kg ve cerrahi hastalarda 0,52 ila 0,98 L/s/kg'dır.

İntravenöz yoldan uygulanan piridostigmin ana bileşen (%75-90) olarak ve yaklaşık 4:1 oranında inaktif metabolitler olarak böbrek tarafından atılır. Oral uygulama ile, oral dozların toplam %5-15'i doza bağlı olarak ana bileşen halinde böbrekler tarafından atılır, bu durum düşük düzeyde oral piridostigmin emilimi belirtir.

İntravenöz uygulamadan sonra, görünür terminal eliminasyon yarı ömrü sırasıyla sağlıklı gönüllülerde 1,51-1,74 saat, miyastenik hastalarda 1,05 saat ve cerrahi hastalarda 0,38-1,86 saattir. Oral uygulama ile, bu 3 ila 4 saattir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Düşük emilim oranları nedeniyle biyoyararlanımı düşük ve değişkendir. Dolayısıyla farmakokinetiği doğrusal değildir.

Besinlerin etkisi

Yiyeceklerle birlikte alındığında emilimi değişebilir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlik farmakolojisi, tek ve tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisiteye ait konvensiyonel çalışmalara göre klinik dışı veriler, insanlara yönelik herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır. Sıçanlar ve tavşanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, hiçbir teratojenik etki göstermemiştir fakat gecikmiş ossifikasyonda (kemikleşme) hafif artışın yanında maternal toksik doz aralığında artmış emilim hızı, yavru boyutunun ve vücut ağırlığının azalması ile birlikte embriyo-/fötotoksik etkiler göstermiştir. Piridostigmin ile karsinogenesis çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal susuz silika

Prejelatinize nişasta

Povidon

Mısır nişastası

Talk

Magnezyum stearat

Sükroz (Şeker)

Pirinç nişastası

Arap zıncığı

Kırmızı demir oksit

Sarı demir oksit

Parafin

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 kaplı tablet içeren renkli cam şişede sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. – Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

126/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.01.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 04.05.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ