

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

MESTINON 60 mg compresse.
MESTINON 180 mg compresse a rilascio prolungato.

2. Composizione qualitativa e quantitativa

MESTINON 60 mg compresse.
Una compressa contiene:
Principio attivo: piridostigmina bromuro 60 mg.
Eccipienti con effetti noti: lattosio.

MESTINON 180 mg compresse a rilascio prolungato.
Una compressa contiene:
Principio attivo: piridostigmina bromuro 180 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compresse. Compresse a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Miastenia grave. Il Mestinon 60 mg compresse può essere utilizzato anche nel trattamento dell'atonia intestinale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

MESTINON 60 mg compresse.

Miastenia grave: la posologia va adattata, sia per quanto riguarda l'entità delle singole dosi che per quanto riguarda il numero delle dosi giornaliere, alle effettive esigenze individuali. Come schema posologico generale, 1-3 compresse da 60 mg, 2-4 volte al giorno, da aumentare nelle forme più gravi.

Atonia intestinale: una compressa da 60 mg ogni 4 ore.

MESTINON 180 mg compresse a rilascio prolungato.

Da una a tre compresse a rilascio prolungato di Mestinon due volte al giorno. E' importante ricordare che il dosaggio e la frequenza della somministrazione giornaliera é in relazione alla gravità della malattia ed alla risposta del paziente al trattamento. I dosaggi citati devono pertanto servire come riferimento e necessitano dell'adattamento individuale alle singole necessità del paziente. Il dosaggio citato può essere inferiore (é possibile l'assunzione di mezza compressa a rilascio prolungato) o in casi specifici essere aumentato.

Durante il passaggio da Mestinon 60 mg compresse a Mestinon 180 mg compresse a rilascio prolungato bisogna considerare che quest'ultimo non é più potente, bensì soltanto ad azione prolungata (6-8 ore, in alcuni casi anche oltre, invece di 2-4 ore). Il numero di compresse assunte come singola dose rimane uguale, mentre le compresse a rilascio prolungato vengono assunte ad intervalli più lunghi nell'arco delle ventiquattro ore.

(Esempio: un paziente che finora ha assunto sei volte al giorno tre compresse di Mestinon da 60 mg di principio attivo (6x3x60 mg = 1080 mg/die) riceve soltanto due volte al giorno tre compresse a rilascio prolungato di Mestinon 180 mg (2x3x180 mg = 1080 mg/die)).

L'uso di test diagnostici adeguati é indispensabile per adattare il dosaggio di Mestinon 180 mg compresse a rilascio prolungato alle condizioni patologiche più gravi. In qualche caso é consigliabile effettuare l'adattamento della posologia in condizioni stabili.

Infezioni o altri fattori aggravanti possono richiedere un mutamento del fabbisogno di Mestinon 180 mg compresse a rilascio prolungato necessario al controllo della patologia. Il medico curante dovrebbe perciò essere consultato immediatamente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non vi sono particolari raccomandazioni per il dosaggio di Mestinon nei pazienti anziani.

Insufficienza renale

La Piridostigmina è prevalentemente escreta in forma immodificata nelle urine, pertanto può essere necessaria la somministrazione di dosi inferiori nei pazienti con insufficienza renale e la dose deve essere titolata per calcolare la dose efficace.

Insufficienza epatica

Non vi sono particolari raccomandazioni per il dosaggio di Mestinon in pazienti con insufficienza epatica.

Modo di somministrazione

Le compresse di Mestinon devono essere assunte con acqua (mezzo bicchiere o un bicchiere d'acqua).

Le compresse a rilascio prolungato hanno un solco centrale che ne consente la frattura per l'eventuale assunzione di metà compressa. La compressa a rilascio prolungato non deve essere frazionata ulteriormente, perché altrimenti verrebbe compromesso il rilascio ritardato del principio attivo.

Per compensare un intervallo di somministrazione troppo breve o per un immediato fabbisogno, è possibile associare Mestinon 180 mg compresse a rilascio prolungato con Mestinon 60 mg compresse.

(Esempio: un paziente deve assumere l'ultima somministrazione alle 22.00 per garantirsi un sonno indisturbato durante la notte. Le compresse a rilascio prolungato assunte durante il giorno (8.00 - 22.00) hanno efficacia soltanto fino alle 18.00. L'intervallo di tempo dalle 18.00 alle 22.00 viene coperto con le compresse da 60 mg).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Mestinon non deve essere somministrato in caso di occlusioni meccaniche dell'apparato gastrointestinale e delle vie urinarie ed in tutte le patologie riconducibili ad ipertonia della muscolatura bronchiale come ad esempio bronchite spastica, asma bronchiale ed ipersensibilità nota agli anticolinesterasici, ai bromuri.

Nel caso di ulcera gastrica, tireotossicosi, insufficienza cardiaca, infarto miocardico bisogna considerare scrupolosamente i rischi dovuti al trattamento con Mestinon.

Mestinon non deve essere somministrato in associazione con miorilassanti depolarizzanti come il suxametonio.

E' necessario prestare particolare attenzione per l'impiego di Mestinon nei pazienti con bradicardia, diabete mellito o che abbiano subito interventi chirurgici all'apparato gastrointestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Mestinon dovrebbe essere usato con prudenza nei pazienti con malattie respiratorie ostruttive quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Per la possibilità di occasionali manifestazioni dovute ad ipersensibilità individuale, dovrebbero essere sempre prontamente disponibili preparazioni anti-shock o fiale di atropina.

Bisogna prestare attenzione nei pazienti affetti da:

- aritmie quali bradicardia e blocco AV (i pazienti anziani possono essere maggiormente suscettibili a disaritmie rispetto ai giovani adulti)
- recente occlusione coronarica
- ipotensione

- vagotonia
- ulcera peptica
- epilessia
- Parkinson
- Ipertiroidismo
- Insufficienza renale

Deve essere tenuta in considerazione per tutti i pazienti la possibilità di insorgenza di crisi colinergiche, dovute ad un sovradosaggio di piridostigmina, e la possibilità di insorgenza di crisi miasteniche, dovute ad una aumentata severità della malattia (vedere paragrafo 4.8). Entrambi i tipi di crisi, miastenica e colinergica, si manifestano con un aumento della debolezza muscolare. Tuttavia, la crisi miastenica richiede un trattamento anticolinesterasico più intensivo, la crisi colinergica richiede un'interruzione immediata del trattamento ed adeguate misure supportive, inclusa la respirazione assistita.

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Mestinon in pazienti portatori di lenti a contatto.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Mestinon 60 mg compresse

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Metilcellulosa

La metilcellulosa e i farmaci contenenti metilcellulosa come eccipiente possono inibire l'assorbimento di piridostigmina bromuro.

Antimuscarinici

Atropina e ioscina antagonizzano gli effetti muscarinici della piridostigmina.

La ridotta motilità gastrointestinale causata da questi farmaci può avere effetto sull'assorbimento della piridostigmina.

Muscolorilassanti

La piridostigmina antagonizza l'effetto dei rilassanti muscolari non-depolarizzanti (es. pancuronio e vecuronio). La piridostigmina può prolungare l'effetto dei rilassanti muscolari depolarizzanti (es. suxametonio).

Altri

L'azione di derivati della morfina e barbiturici può essere potenziata durante il trattamento con Mestinon. Il concomitante uso di alcuni antibiotici in genere aminoglicosidici o di alcuni anestetici, in particolare l'etere, può contrastare l'azione antagonista del Mestinon nei confronti dei farmaci curarizzanti non depolarizzanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli studi condotti sui ratti non hanno evidenziato alcun effetto negativo sul comportamento riproduttivo.

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di piridostigmina bromuro durante la gravidanza non è stata stabilita.

Dato che non sono disponibili dati soddisfacenti sull'impiego di Mestinon durante la gravidanza, bisogna valutare scrupolosamente il rischio connesso al mancato trattamento della malattia in confronto a quello dell'assunzione del preparato in gravidanza. Poiché la severità della miastenia grave spesso varia considerevolmente in corso di gravidanza, particolare attenzione deve essere posta per evitare crisi colinergiche dovute ad un sovradosaggio. Poiché la piridostigmina bromuro

attraversa la barriera placentare devono essere evitate dosi eccessive di piridostigmina; i neonati devono essere monitorati per valutare i possibili effetti.

Studi riproduttivi nei conigli e nei ratti non hanno mostrato effetti teratogeni ma effetti embrio/fetotossici sono stati rilevati a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

La sicurezza dell'uso di piridostigmina bromuro durante l'allattamento non è stata stabilita. Alcune osservazioni indicano che nel latte materno sono secrete solo quantità trascurabili di piridostigmina; malgrado ciò, è necessario prestare attenzione ai possibili effetti indesiderati in bambini allattati al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

A causa di miopia e di difetti accomodativi causati dalla piridostigmina e a causa di un insoddisfacente controllo della sintomatologia della miastenia grave, nel corso di trattamento con Mestinon non si può escludere una compromissione delle capacità di guida e dell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Come tutti i prodotti colinergici, Mestinon può avere effetti indesiderati funzionali sul sistema nervoso autonomo. Gli effetti indesiderati di tipo muscarinico possono manifestarsi con nausea, vomito, diarrea, crampi addominali, aumentata peristalsi e aumentata secrezione bronchiale, salivazione, bradicardia e miopia. I principali effetti nicotinici sono spasmi muscolari, fascicolazioni e debolezza muscolare.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza MedDRA. Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota: ipersensibilità al farmaco

Patologie del sistema nervoso

Frequenza non nota: sincope

Patologie dell'occhio

Frequenza non nota: miopia, aumento della lacrimazione, disturbi dell'accomodazione (visione offuscata)

Patologie cardiache

Frequenza non nota: aritmie (inclusa bradicardia, tachicardia, blocco AV), angina Prinzmetal

Patologie vascolari

Frequenza non nota: rossore, ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Frequenza non nota: aumentata secrezione bronchiale associata a broncocostrizione

Patologie gastrointestinali

Frequenza non nota: nausea, vomito, diarrea, aumentata peristalsi, scialorrea, sintomi addominali (es. malessere, crampi)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Rash (solitamente scompare dopo l'interruzione del farmaco. I medicinali contenenti bromuri non dovrebbero più essere utilizzati.)
Frequenza non nota: ipersudorazione, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Frequenza non nota: aumentata debolezza muscolare, fascicolazione (contrazioni muscolari), tremori e crampi muscolari o ipotonia muscolare (vedere paragrafo 4.9)

Patologie renali e urinarie

Frequenza non nota: urgenza della minzione

Dato che questi sintomi potrebbero essere segnali di una crisi colinergica, è necessario chiarire la diagnosi (vedere paragrafo 4.4). In casi rari è stata riferita la comparsa di eruzioni cutanee che scompaiono spontaneamente sospendendo la somministrazione del farmaco. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di Mestinon possono insorgere crisi colinergiche che si manifestano soprattutto con marcata ipotonia muscolare (o aumentata ipotonia muscolare nei miastenici). Se non venisse riconosciuta prontamente tale situazione, esiste un potenziale pericolo di morte a causa della possibile paralisi della muscolatura respiratoria. Bradicardia, sintomi paradossi e tachicardia possono essere ulteriori manifestazioni concomitanti. La terapia in questi casi consiste nell'immediata interruzione di Mestinon od altri preparati colinergici e nella somministrazione di 1- 2 mg di atropina solfato per via endovenosa lenta o di altri farmaci anticolinergici per contrastare specificatamente gli effetti muscarinici della piridostigmina mantenendo il suo effetto nicotinergico.

Dopo aver controllato la frequenza cardiaca, eventualmente ripetere questa dose dopo due-quattro ore.

La somiglianza della sintomatologia miastenica con una crisi colinergica, da sovradosaggio del preparato, impone il chiarimento della diagnosi con test appropriati, svolti in idoneo ambiente sanitario.

Procedure d'emergenza, sintomi e antidoti in caso di sovradosaggio

Sintomi

Piridostigmina può causare crisi colinergiche. Sintomi di sovradosaggio dovuti a effetti muscarinici possono includere crampi addominali, aumentata peristalsi, diarrea, nausea e vomito, aumento delle secrezioni bronchiali, broncospasmo, scialorrea, ipersudorazione, miosi e disturbi dell'accomodazione. Tra gli effetti nicotinici vi sono crampi muscolari, fascicolazioni e debolezza generale fino alla paralisi, che in casi particolarmente severi può provocare apnea e anossia cerebrale.

Altri sintomi possono essere: lacrimazione, rinorrea, arrossamento cutaneo, adinamia, vertigini, incontinenza, tenesmo, bradicardia estrema fino all'arresto cardiaco, ipotensione fino al collasso circolatorio, edema polmonare.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale possono essere agitazione, confusione, disartria, nervosismo, irritazione, allucinazioni visive. Si possono inoltre verificare convulsioni e coma.

Terapia

Interrompere immediatamente il trattamento con Mestinon. Come antidoto specifico per il trattamento degli effetti parasimpaticomimetici insorti durante il sovradosaggio o l'intossicazione si

consiglia di usare atropina solfato, da 1 a 2 mg endovena da ripetere ogni 5-30 minuti, adattando la dose alla necessità in funzione della frequenza cardiaca e della dilatazione pupillare.

In caso di arresto cardiaco praticare il massaggio cardiaco e la respirazione artificiale con ossigeno, ed eventualmente impiegare le apparecchiature per la respirazione artificiale assistita. Controllare accuratamente la volemia e l'omeostasi degli elettroliti plasmatici. In caso di spasmi dell'accomodazione somministrare colliri a base di atropina (controllando la pressione intraoculare).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci parasimpaticomimetici, di tipo anticolinesterasico.

Codice ATC: N07AA02

Mestinon possiede proprietà colinergiche e appartiene alla classe degli inibitori reversibili delle colinesterasi, enzimi che inattivano l'acetilcolina; è quindi uno stimolante delle terminazioni nervose colinergiche e della placca motrice (Piridostigmina prolunga l'effetto dell'acetilcolina a livello della giunzione sinaptica).

La Piridostigmina ha una maggiore durata d'azione rispetto alla neostigmina sebbene sia più lenta l'insorgenza dell'effetto terapeutico (generalmente 30-60 minuti).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La piridostigmina è scarsamente assorbita per via orale. La percentuale e il grado di assorbimento mostrano importanti differenze inter-individuali.

Dopo somministrazione in volontari sani per via orale la biodisponibilità orale di piridostigmina bromuro è pari a 7,6% e 18,9% con Cmax di 40-60 µg/L. Nei pazienti affetti da miastenia grave la biodisponibilità orale può diminuire al 3,3%.

Distribuzione

La piridostigmina non si lega alle proteine plasmatiche. Il volume apparente di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è pari a 1,76 L/kg in soggetti affetti da miastenia grave.

La Piridostigmina non attraversa la barriera ematoencefalica.

Metabolismo

Solo una piccola quota di piridostigmina viene metabolizzata. E' idrolizzata dalle colinesterasi plasmatiche. Il principale metabolita della piridostigmina è il prodotto di idrolisi 3-idrossi-N-metil-piridinio.

Eliminazione

La piridostigmina sistemica (endovenosa) è principalmente escreta a livello renale (80-90%) come principio attivo inalterato e come metaboliti inattivi. L'eliminazione è dose-dipendente

La clearance plasmatica totale è molto rapida con valori rispettivamente di 0,65 L/h/kg nei soggetti sani.

Dopo somministrazione endovenosa l'emivita apparente di eliminazione terminale è rispettivamente di 1,53 h. Dopo somministrazione orale è pari a 3,3 ore.

Nella compressa a rilascio prolungato il principio attivo è racchiuso in una struttura insolubile per il raggiungimento del rilascio prolungato. La sostanza inerte che trasporta il principio attivo compare nelle feci. Questo non significa che il principio attivo non sia stato assorbito completamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà farmacologiche della piridostigmina vengono determinate per lo più dall'azione colinergica causata dall'inibizione della colinesterasi e dall'effetto stimolante complementare sul n-colinorecettore nicotinico. Il mancato superamento della barriera ematoencefalica spiega l'assenza di sintomi tossici a livello del SNC. La DL50 della piridostigmina nel ratto è di 3 mg/kg dopo la somministrazione intraperitoneale, mentre è di 115 mg/kg per la via orale. L'assunzione orale di

0,25, 1 e 4 mg/kg nei ratti per oltre 100 giorni non ha dato luogo a modificazioni istologiche, del quadro ematologico, modificazioni comportamentali, od interferito con la crescita o è stata in relazione a casi di morte.

Studi riproduttivi nei conigli e nei ratti non hanno mostrato effetti teratogeni ma effetti embrio/fetotossici a dosi tossiche per la madre con aumentati riassorbimenti, ridotte dimensioni e peso corporeo così come un lieve aumento di ossificazione ritardata.

Anche con la somministrazione di 0,25, 1, 4, 12 e 32 mg/kg nelle scimmie per periodi da 115 a 146 giorni non sono insorte modificazioni tossiche. Alcune scimmie hanno ricevuto il farmaco per oltre 6 giorni alla dose di 64 mg/kg senza accusare alcun effetto collaterale. La dose di 128 mg/kg ha invece causato vomito.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Elenco degli eccipienti

MESTINON 60 mg compresse

Una compressa contiene

Eccipienti

silice precipitata, 51 mg

amido, 183,5 mg

talco, 7 mg

magnesio stearato, 0,5 mg

lattosio, q.b. a 350 mg

MESTINON 180 mg compresse a rilascio prolungato.

Una compressa contiene:

Cera carnauba, mg 150

silice precipitata, mg 40

zeina, mg 115

magnesio stearato, mg 15

calcio fosfato tribasico, mg 100.

6.2 **Incompatibilità**

Nessuna incompatibilità nota.

6.3 **Periodo di validità**

MESTINON 60 mg compresse: 5 anni

MESTINON 180 mg compresse a rilascio prolungato: 2 anni.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

MESTINON 60 mg compresse: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

MESTINON 180 mg compresse a rilascio prolungato: non conservare a temperatura superiore ai 25° C. Proteggere dall'umidità.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

MESTINON 60 mg compresse: flacone in vetro contenente 20 compresse

MESTINON 180 mg compresse a rilascio prolungato: flacone in vetro contenente 50 compresse.

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7 **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Meda Pharma SpA

Via Felice Casati 20

20124 Milano

8 **NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
MESTINON 60 mg compresse, 20 compresse AIC n° 009286016
MESTINON 180 mg compresse a rilascio prolungato, 50 compresse AIC n° 009286042

9 **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE**
Rinnovo Giugno 2010

10

DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco