

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mestinon 60 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 60 mg de bromuro de piridostigmina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 45 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, blancos o blanquecinos.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos :

Tratamiento de:

- Miastenia grave
- Íleo paralítico

Niños:

Tratamiento de miastenia grave

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Miastenia grave

Adultos

Dosis de 30 mg a 180 mg en cada una de las administraciones, administradas de 2-4 veces al día.

La duración habitual de la acción de una dosis es de 3 a 4 horas durante el día, pero se obtiene un efecto más largo (6 horas) cuando la dosis se toma antes de acostarse.

La dosis diaria total normalmente está en el intervalo de 120 - 1200 mg, pero se pueden necesitar dosis más altas dependiendo del paciente.

Población pediátrica

Existen datos limitados sobre la eficacia y seguridad de uso de piridostigmina en población pediátrica. Cuando este producto se usa en pacientes pediátricos, la dosis requerida será determinada mediante un cuidadoso ajuste de dosis.

-Niños menores de 6 años: dosis inicial de 30 mg de Mestinon.

-Niños de 6-12 años: dosis inicial de 60 mg.

La dosis debe ser aumentada poco a poco, en incrementos de 15 - 30 mg al día, en función de la tolerancia y eficacia individual. La dosis total diaria se encuentra entre 30 mg y 360 mg.

Íleo paralítico,

Adultos

La dosis recomendada es de 60 a 240 mg al día

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada:

No hay una dosis específica recomendada en personas de edad avanzada

Uso en pacientes con enfermedad renal:

La piridostigmina se excreta principalmente inalterada por vía urinaria. Por ello, en pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosis y la posología debe adaptarse a la respuesta del paciente.

Uso en pacientes con enfermedad hepática:

No hay dosis específica recomendada en caso de enfermedad hepática.

Forma de administración

Mestinon se debe tomar con un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, bromuros o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Obstrucción mecánica gastrointestinal o urinaria

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Extremar la precaución en caso de administrar a pacientes con problemas respiratorios como asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares como bradicardia y bloqueo AV (las personas de edad avanzada pueden ser más susceptibles a disritmias que los adultos jóvenes), hipotensión, oclusión coronaria reciente; y en caso de vagotonía, úlcera péptica, epilepsia, parkinsonismo, hipertiroidismo, daño renal.

Cuando se toman dosis relativamente altas de piridostigmina en pacientes miasténicos puede ser necesario administrar atropina u otros fármacos anticolinérgicos para contrarrestar los efectos muscarínicos de piridostigmina mientras se mantiene su efecto nicotinérgico.

En todos los pacientes se debe diferenciar la posibilidad de desarrollar una crisis colinérgica (debida a una sobredosis de piridostigmina) de una crisis miasténica (debida a un aumento de la gravedad de la enfermedad). Ambos tipos de crisis se manifiestan por un aumento de la debilidad muscular, pero mientras que la crisis miasténica puede requerir un tratamiento más intensivo de anticolinesterasa, la crisis colinérgica requiere una suspensión inmediata de este tratamiento y medidas de apoyo adecuadas, incluida la respiración asistida.

Timectomía

La necesidad de dosis de Mestinon puede disminuir después de timectomía.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos inmunosupresores:

Los requerimientos de piridostigmina pueden disminuir cuando se añade un nuevo tratamiento con fármacos corticoesteroides, inmunosupresores.

No obstante, una nueva adición de corticosteroides simultáneamente al uso de piridostigmina, puede agravar inicialmente los síntomas de miastenia grave.

Timectomia

Puede ocurrir que se requiera una dosis menor de Mestinon después de la timectomía.

Metilcelulosa:

La metilcelulosa puede inhibir la absorción de bromuro de piridostigmina. Por tanto, se debe evitar la administración simultánea con medicamentos que contienen metilcelulosa como excipiente.

Antimuscarínicos:

Atropina e hioscina antagonizan los efectos muscarínicos de piridostigmina. La motilidad gastro-intestinal más lenta causada por estos medicamentos puede afectar a la absorción de piridostigmina.

Relajantes musculares:

Piridostigmina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes.(ej.: pancuronio y vecuronio). Piridostigmina puede prolongar el efecto de los relajantes musculares despolarizantes (ej.: suxametonio).

Otros:

Los antibióticos aminoglucósidos, anestésicos locales y algunos anestésicos generales, agentes antiarrítmicos, y otros fármacos que interfieren en la transmisión neuromuscular pueden interactuar con piridostigmina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

Investigaciones no clínicas en ratas no han mostrado ningún efecto negativo en el comportamiento reproductivo (ver sección 5.3).

No se ha establecido la seguridad de piridostigmina en la fertilidad humana.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de piridostigmina durante el embarazo.

Aunque los posibles riesgos para la madre y el hijo deben sopesarse frente a los beneficios potenciales en todos los casos, la experiencia con el medicamento en las pacientes embarazadas con miastenia grave no ha revelado ningún efecto adverso del fármaco durante el embarazo. Como la gravedad de la miastenia grave a menudo fluctúa considerablemente en el embarazo, se debe tener un cuidado especial para evitar crisis colinérgica por sobredosis. Ya que bromuro de piridostigmina atraviesa la barrera placentaria, se deben evitar dosis excesiva de piridostigmina; recién nacidos de madres que toman piridostigmina deben monitorizarse por los posibles efectos adversos.

Los resultados de los estudios de reproducción en ratas y conejos no mostraron efectos teratógenos pero sí embrio-/fetotóxico a dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).

Lactancia:

No se ha establecido la seguridad del bromuro de piridostigmina durante la lactancia.

Los estudios indican que sólo cantidades insignificantes de bromuro de piridostigmina se excretan en la leche materna. Sin embargo, se debe prestar debida atención a los posibles efectos sobre el bebé en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los trastornos de miosis y de acomodación ocasionados por piridostigmina o por un inadecuado tratamiento de la miastenia grave, pueden perjudicar la agudeza visual y, por lo tanto, la capacidad de reacción, así como la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a las frecuencias, la más frecuente primero, siguiendo el siguiente convenio: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Al igual que todos los fármacos colinérgicos, este medicamento puede producir efectos no deseados a nivel del sistema nervioso autónomo.

Se pueden producir efectos adversos tipo muscarínicos como náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, aumento peristáltico y el aumento de la secreción bronquial, salivación, bradicardia y miosis. Los efectos nicotínicos primarios son espasmos musculares, fasciculación y debilidad muscular.

Alteraciones del Sistema immune

Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad al fármaco
Trastornos del Sistema nervioso	
Frecuencia no conocida	Síncope
Trastornos cardíacos	
Frecuencia no conocida	Arritmia (incluida bradicardia, taquicardia, bloqueo AV), angina de Prinzmetal.
Trastornos oculares	
Frecuencia no conocida	miosis, incremento del lagrimeo, trastornos de acomodación (por ejemplo visión borrosa)
Trastornos vasculares	
Frecuencia no conocida	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuencia no conocida	Hipersecrección bronquial combinada con broncoconstricción.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuencia no conocida	Diarrea, náuseas, vómitos, hipermotilidad gastrointestinal, hipersalivación, síntomas abdominales (por ejemplo dolor, molestias, calambres, etc.).
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Raras	Erupción cutánea (por lo general desaparece poco después del cese de la medicación. Los medicamentos que contienen bromuro no deben utilizarse por más tiempo.)
Frecuencia no conocida	Hiperhidrosis, urticaria
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuencia no conocida	Aumento de la debilidad muscular, fasciculación (espasmos musculares), temblores y calambres musculares o hipotonía muscular (ver sección 4.9)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	Urgencia urinaria.

Ya que estos síntomas pueden ser una indicación de crisis colinérgicas, el médico debe aclarar inmediatamente el diagnóstico (ver sección 4.9).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

La piridostigmina puede causar crisis colinérgicas.

Signos y síntomas de sobredosis debido a los efectos muscarínicos:

Calambres abdominales, incremento del peristaltismo, diarrea, diaforesis, náuseas y vómitos, incremento de la secreción bronquial, broncoespasmo, salivación, hiperhidrosis y miosis.

Signos y síntomas de sobredosis debidos a los efectos nicotínicos:

Calambres musculares, fasciculaciones y debilidad general hasta parálisis, que puede producir apnea y anoxia cerebral en casos particularmente graves. También puede aparecer bradiarritmia hasta paro cardíaco e hipotensión hasta colapso cardiovascular.

Efectos sobre el sistema nervioso central pueden incluir agitación, confusión, dificultad para hablar, nerviosismo, irritación, alucinaciones visuales. Pueden producirse convulsiones y coma.

Tratamiento:

En caso de síntomas de sobredosis, interrumpir el tratamiento con Mestinon inmediatamente. El manejo de la sobredosis consistirá en la instauración de ventilación asistida si la respiración estuviese gravemente deprimida junto con la aplicación del antídoto sulfato de atropina.

El sulfato de atropina (a dosis de 1 mg– 2 mg) por vía intravenosa es un antídoto para los efectos muscarínicos. Las dosis se pueden repetir cada 5 a 30 minutos, según necesidad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Parasimpaticomiméticos. Inhibidores de la acetilcolinesterasa. Piridostigmina.
Código ATC: N07AA02

La piridostigmina es un inhibidor reversible de la colinesterasa, enzima encargada del metabolismo e inactivación de la acetilcolina. La piridostigmina prolonga el efecto a nivel sináptico de la acetilcolina. No atraviesa la barrera hemato-encefálica.

Piridostigmina tiene una acción más prolongada que neostigmina, aunque es algo más lenta para iniciar el efecto (generalmente entre 30 – 60 minutos).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El bromuro de piridostigmina se absorbe débilmente por vía oral, un 22-25%. La tasa y la extensión de la absorción muestra muchas diferencias entre los individuos.

Cuando se administraron a voluntarios sanos a dosis diarias orales de 120 mg, 120-370 mg y 180-1440 mg la biodisponibilidad oral de bromuro de piridostigmina fue 7,6%, 18,9% y 3-4% con C_{max} de 40-80 $\mu\text{g/l}$, 10-10 $\mu\text{g/l}$ y 180 $\mu\text{g/l}$, a t_{max} de 3-4 h, 1,5-6 h y 1,5 h, respectivamente. Esta biodisponibilidad baja y muy

variable entre estudios se atribuye a la baja tasa de absorción de piridostigmina. En pacientes con miastenia grave, la biodisponibilidad oral puede disminuir a 3,3%.

Distribución

Piridostigmina no se une a proteínas plasmáticas

El volumen de distribución aparente después de administración intravenosa fue de 1,03 l/kg a 1,43 l/kg en sujetos sanos, 1,76 l/kg en pacientes con miastenia grave, y 0,53 a 1,1 l/kg en cirugía.

La concentración de piridostigmina en leche materna es del 36 al 113% comparado con el plasma materno, lo que implica una dosis muy baja en el lactante (aproximadamente 0,1% de la dosis por kilogramo de peso corporal que ha tomado la madre).

Metabolismo

Piridostigmina se metaboliza solo en pequeña cantidad. Se hidroliza por las colinesterasas plasmáticas. El principal metabolito de piridostigmina es el producto de hidrólisis 3-hidroxi-N-metil-piridina.

Eliminación

Piridostigmina administrada por vía sistémica (intravenosa) se excreta principalmente por los riñones (75-90%) como compuesto padre y como metabolitos inactivos a un ratio de aproximadamente 4:1. Un total del 5-15% de las dosis orales se excreta de forma dosis-dependiente por los riñones como compuesto padre, lo que refleja el bajo grado de absorción de piridostigmina oral.

El aclaramiento plasmático total fue muy rápido con 0,65 l/h/kg en sujetos sanos, 0,29-1,0 l/h/kg en pacientes miasténicos y 0,52-0,98 l/h/kg en pacientes con cirugía, respectivamente.

Tras la administración intravenosa la vida media de eliminación terminal aparente fue 1,51-1,74 h en voluntarios sanos, 1,05 h en pacientes con miastenia, y 0,38-1-86 h en pacientes con cirugía, respectivamente. Con la administración oral, fue de 3 a 4 h.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros tras administración oral de bromuro de piridostigmina, se observaron fasciculaciones musculares, temblores y trastornos gastrointestinales, como heces blandas y enrojecidas y diarrea mucoide, a dosis clínicamente relevantes.

Los ensayos in vitro e in vivo con bromuro de piridostigmina no mostraron evidencia de potencial genotóxico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con piridostigmina.

Resultados de los estudios de reproducción en ratas y conejos no mostraron efectos teratogénicos pero sí efectos embrión/fetotóxicos con aumento de la reabsorción, reducido tamaño de la camada y del peso corporal, así como un ligero aumento de retraso en la osificación a dosis tóxicas para la madre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Ácido silícico
Almidón de maíz
Talco
Estearato de magnesio
Almidón de patata

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco marrón de vidrio Tipo III provisto de tapón blanco. Envase con 100 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

23524

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

15 Junio 1955

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019