

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pyridostigmine bromide Mylan, 180 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 180 mg püridostigmiinbromiidi.  
INN. *Pyridostigminum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valge, kaksikkumer, silindriline tablett, poolitusjoonega ühel küljel. Tableti mõõtmed on 17,6 mm x 7,1 mm x 5,0 mm. Mõlemal pool poolitusjoont on surutrükis täht „R“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

*Myasthenia gravis* täiskasvanutel.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Püridostigmiinbromiidi annus tuleb määrata individuaalselt haiguse raskuse ning ravivastuse põhjal. Seetõttu on soovituslikud annused vaid orientiirid.

##### *Täiskasvanud*

Soovitatav annus on 180 mg kuni 540 mg püridostigmiinbromiidi kaks korda ööpäevas (360 mg kuni 1080 mg püridostigmiinbromiidi ööpäevas).

Määrata võib nii väiksema kui ka suurema annuse.

Enamiku patsientide puhul tuleb Pyridostigmine bromide Mylani annust kohandada hetkevajadustega, tõsise haiguse korral tuleb kasutada sobivaid testmeetodeid. Mõnel juhul võib olla vajalik annuse kohandamine statsionaarse ravi raames.

*Kui toimeainet prolongeeritult vabastava tableti toime ei ole piisav kogu annuste vahelise perioodi katmiseks, võib seda lühiajaliselt kombineerida 60 mg püridostigmiini tablettidega.*

*Näide: patsient vajab ööpäeva viimast annust kell 22.00, et tagada häirimata uni. Ärkveloleku ajal (8.00-22.00) võetud toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide toime kestab kuni kella 18.00. Ajavahemikul 18:00 kuni 22.00 manustatakse lisaks 60 mg püridostigmiini tablett.*

*Üleminek püridostigmiini 60 mg tablettidelt Pyridostigmine bromide Mylan 180 mg toimeainet prolungeeritult vabastavatele tablettidele*

Pyridostigmine bromide Mylan 180 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide toime on pikem (2...4 tunni asemel kestab toime 6...8 tundi, vahel ka kauem), mitte tugevam.

Ühe annusena võetavate tablettide kogus jääb samaks, toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette võetakse 24 tunni jooksul lihtsalt harvemini.

(Näide: patsient, kes võttis varasemalt 3 tabletti 60 mg püridostigmiini 6 korda ööpäevas (6x3x60 mg = 1080 mg ööpäevas), võtab nüüd 3 tabletti Pyridostigmine bromide Mylanit 180 mg, 2 korda ööpäevas (2x3x180 mg = 1080 mg ööpäevas.)

#### *Eripopulatsioonid*

##### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

##### *Neerufunktsiooni häirega patsiendid*

Toimeaine eritatakse peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu. Seetõttu võib neerufunktsiooni häiretega patsientide puhul tekkida vajadus annuse vähendamiseks. Vajalik annus tuleb toimest sõltuvalt määrata individuaalselt.

##### *Maksafunktsiooni häirega patsiendid*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

##### *Muud juhud*

Ravimi annus võib muutuda nakkuste või teiste negatiivsete tegurite tõttu.

##### *Tümeктоomia*

Tümeктоomia võib põhjustada vajaliku annuse vähendamist.

#### Manustamisviis

Pyridostigmine bromide Mylan on suukaudseks kasutamiseks.

Toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid tuleb sisse võtta piisava koguse vedelikuga (soovitavalt klaasi või poole klaasi veega).

#### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste bromiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abivainete suhtes.
- Seedetrakti või kuseteede mehaaniline obstruktsioon.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pyridostigmine bromide Mylanit tuleb kasutada erilise ettevaatusega:

- patsiendid, kellel on obstruktiivne respiratoorne haigus, näiteks bronhiaalastma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK).

Pyridostigmine bromide Mylanit tuleb kasutada ettevaatusega:

- patsiendid, kellel on rütmihäired nagu bradükardia ja atrioventrikulaarne blokaad (AV blokaad). Südame rütmihäired võivad eakatel patsientidel esineda sagedamini kui noortel täiskasvanutel;
- müokardi infarkt, kompenseerimata südamepuudulikkus;
- hüpotensioon;
- vagotoonia;
- peptiline haavand;
- seedetrakti operatsiooni läbinud patsiendid;
- epilepsia;
- Parkinsoni tõbi;
- kilpnäärme ületalitlus;
- neerufunktsiooni häired (vt lõik 4.2).

Nende haiguste puhul tuleb tõsiselt kaaluda ravist tuleneva kasu ning suurenenud riski suhet.

Püridostigmiinbromiidi väga suurte annuste puhul võib vajalikuks osutuda atropiini või muude antikolinergiliste ainete manustamine, et neutraliseerida muskariinergiline mõju nikotiinergilist mõju mõjutamata.

Püridostigmiinbromiidi üleannustamine võib esile kutsuda kolinergilise kriisi. Seda tuleb eristada müasteenilisest kriisist, mis võib tekkida haiguse ägenemise tõttu. Nii kolinergilised kui ka müasteenilised kriisid võivad väljenduda suurenenud lihasnõrkusena.

Müasteenilise kriisi puhul võib olla vajalik intensiivsem ravi koliinesteraasi inhibiitoriga (nt Pyridostigmine bromide Mylan).

Kolinergilise kriisi puhul tuleb ravi püridostigmiinbromiidiga kohe katkestada ning võtta kasutusele toetavad meetmed, nagu näiteks kunstlik hingamine (vt lõik 4.9).

Klaaspudelites on kuivatusainega mahutid. Kuivatusainega mahuteid ei tohi alla neelata ega süüa ning need peavad jääma pudelisse pärast selle esmast avamist.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

##### Immuunosupressandid

Immuunosupressantide või kortikosteroidide samaaegne kasutamine võib tugevdada püridostigmiinbromiidi toimet. Kortikosteroidide manustamine võib müasteenia sümptomeid esialgselt süvendada.

##### Metüültselluloos

Metüültselluloos võib takistada püridostigmiinbromiidi imendumist. Seetõttu tuleb vältida metüültselluloosi sisaldavate ravimite samaaegset kasutamist.

### Antikolinergilised ained

Atropiin ja skopolamiin pärsivad püridostigmiinbromiidi muskariinergilist mõju. Nende ravimite põhjustatud soolestiku motiilsuse vähenemine võib pärssida püridostigmiinbromiidi imendumist.

### Müorelaksandid

Püridostigmiinbromiid pärsib mittedepolariseerivate müorelaksantide (nt pankuroonium, vekuroonium) toimet.

Püridostigmiinbromiid võib pikendada depolariseerivate müorelaksantide (nt suksametoonium) toimet.

### Teised ravimid

Aminoglükosiidrühma antibiootikumid (nt neomütsiin, kanamütsiin), lokaalanesteetikumid ja mõned üldanesteetikumid, antiarütmikumid ja teised neuromuskulaarset sünapsit häirivad ained võivad mõjutada püridostigmiinbromiidi toimet.

Püridostigmiinbromiidi ja väliselt suurel pinnal N,N-dietüül-m-toluamiidi (DEET) kasutamist samaaegselt tuleb vältida, kuna püridostigmiinbromiid võib suurendada DEETi toksilisust.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Puudub piisav teave püridostigmiinbromiidi kasutamise kohta raseduse ajal.

Loomkatsetes ei ilmnenud püridostigmiinbromiid suukaudsel manustamisel mingisugust toksilist mõju. Siiski on emasloomadele toksiliste annuste juures täheldatud lootetoksilisust ning mõju järglasele (vt lõik 5.3).

Püridostigmiinbromiid läbib platsentaarbarjääri. Kuna rasedate puhul võib haiguse raskus varieeruda, tuleb eriti tähelepanelik olla üleannustamisest tingitud kolinergilise kriisi tekkimise ennetamiseks.

Seega võib Pyridostigmine bromide Mylanit raseduse ajal kasutada ainult range näidustuse korral.

Vastsündinut tuleb jälgida võimalike kõrvalmõjude suhtes.

Intravenoosselt manustatud koliinesteraasi inhibiitorid võivad esile kutsuda enneaegset sünnitust. Enneaegsete emakalihaste kokkutõmmete risk on suurem raseduse lõpus. Ei ole teada, kas suukaudsel manustamisel on enneaegse sünnituse risk.

### Imetamine

Püridostigmiiniga ravitud naiste vastsündinute/imikute plasmast on seda leitud väikestes kontsentratsioonides. Väga piiratud juhtumitele tuginedes ei ole rinnaga toidetud imikutele/lastele täheldatud mingit mõju. Kui ravi on vajalik, tuleb jälgida võimalikke mõjusid imikule või imetamine tuleb lõpetada.

### Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmenud mõju viljakusele (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pyridostigmine bromide Mylan võib põhjustada akommodatsioonihäireid või pupillide kontraktsiooni ning mõjutada autojuhtimise võimet. Kui põhihaigust ei ravita piisavalt või pärast püridostigmiinbromiidi üleannustamist esineb kolinergiline toime, võib häiritud olla osalemine liikluses või masinatega töötamise võime.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Pyridostigmine bromide Mylan võib avaldada soovimatut funktsionaalset mõju autonoomsele närvisüsteemile.

Muskariinitüüpi kõrvaltoimetest võivad esineda iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrambid, seedetrakti hüpermotiilsus, samuti suurenenud bronhiaalsekretsioon, hüpersalivatsioon, bradükardia ja mioos.

Peamised nikotiinergilised toimed on lihaskrambid, tõmblused ja lihasnõrkus.

Kõrvaltoimete esinemissageduse hindamiseks kasutatakse järgmisi kategooriaid:

- harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ );
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Täheldatud on järgmisi kõrvaltoimeid.

##### Immuunsüsteemi häired

Teadmata: ülitundlikkus ravimi suhtes

##### Psühhiaatrilised häired

Orgaaniliste ajumuutuste korral võib püridostigmiinbromiidi ravi ajal esineda nii psühhopatoloogilisi sümptomeid kui ka psühhooosi; olemasolevad sümptomid võivad võimenduda.

##### Närvisüsteemi häired

Teadmata: süngoop

##### Silma kahjustused

Teadmata: mioos, suurenenud pisaravool, akommodatsioonihäired (nt hägune nägemine)

##### Südame häired

Teadmata: rütmihäire (sh bradükardia, tahhükardia, AV blokaad), Prinzmetali stenokardia

##### Vaskulaarsed häired

Teadmata: õhetus, hüpotensioon

##### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Teadmata: suurenenud bronhiaalsekretsioon koos bronhide obstruktsiooniga; astmaatikutel võib tekkida hingamisteede sümptomeid

#### Seedetrakti häired

Teadmata: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, seedetrakti hüpermotiilsus, hüpersalivatsioon, kõhuvaevused (nt halb enesetunne, valu, krampid)

#### Naha ja nahaaluskoe häired

Harv: nahalööve (tavaliselt laheneb pärast ravi katkestamist. Bromiidi sisaldavaid ravimeid ei tohi kasutada)

Teadmata: liigne higistamine, nõgestõbi

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Teadmata: suurenenud lihasnõrkus, tõmbused (lihastõmbused), treemor, lihaskrampid või hüpotoonia

#### Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: suurenenud urineerimise vajadus

Kõrvaltoimed on enamasti annussõltuvad:

Pyridostigmine bromide Mylaniga ravimise puhul (enamasti ületavad suukaudsed annused 150...200 mg püridostigmiinbromiidi ööpäevas) võib peamiselt esineda järgmisi kõrvaltoimeid: higistamishood, suurenenud süljevoolus, suurenenud pisaravool, suurenenud bronhiaalsekretsioon, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukrampid (tingitud seedetrakti hüpermotiilsusest), suurenenud urineerimisvajadus, lihaste värimad, lihaskrampid, lihasnõrkus või akommodatsioonihäired (vt lõik 4.9). Pärast suuremate annuste kasutamist (500...600 mg püridostigmiinbromiidi suukaudselt ööpäevas) võib esineda bradükardiat, teisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid ning hüpotensiooni. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel võib tekkida kopsude obstruktsioon ning suurenenud bronhiaalsekretsioon. Astmaatikutel võib esineda respiratoorseid sümptomeid.

Loetletud kõrvaltoimed võivad samuti viidata üleannustamisele või kolinergilisele kriisile. Seepärast on tähtis selgitada välja kõrvaltoimete põhjused (vt lõik 4.9).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Pyridostigmine bromide Mylani üleannustamine võib viia kolinergilise kriisi tekkeni, mis vajab jälgimist intensiivraavis. Kui üleannustamist ei avastata, võib tekkida eluohtlik hingamislihaste paralüüs.

#### Kolinergilise kriisi võimalikud sümptomid

*Muskariinsed toimed*

Hüpersalivatsioon, pisaravoolu suurenemine, nohu, kerge kuni tugev higistamine, suurenenud bronhiaalsekretsioon, bronhospasm, naha punetus, mioos ja akommodatsioonihäireid, peeringlus, iiveldus, oksendamine, suurenenud peristaltika ja kõhulahtisus, urineerimisvajadus ja defekatsioon koos kõhukrampidega, äärmuslik bradükardia kuni südameseiskumiseni, vererõhu langus ning tsirkulatoorne kollaps, perioodiline siinustahhükardia, kopsuturse.

#### *Nikotiinergilised toimed*

Vahelduvad lihaskrambid, tõmbused, adünaamia, üldine nõrkus kuni halvatuseni, mis võib eriti tõsistel juhtudel viia apnoe ja aju hapnikupuuduseni.

Täheldada võib kesknärvisüsteemi hõlmavaid sümptomeid, sh rahutust, segadust, segast kõnet, närvilisust, ärrituvust ja nägemishallutsinatsioone.

Esineda võib krampe ja koomat.

#### Kolinergilise kriisi ravi

- Kohe lõpetada atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite manustamine. Ravi tuleb peatada 3...4 päevaks.
- Kunstlik ventilatsioon tõsise respiratoorse depressiooni korral.
- Atropiini aeglane intravenoosne manustamine (1...2 mg atropiinsulfaati, vajadusel iga 5...30 minuti järel) ja annuse vähendamine kliiniliste näitajate (eriti pulsisagedus) alusel.
- Plasma ravi mitte teha.
- Tugeva kinnisuse korral: intensiivne hingamisteede puhastamine, vajadusel manustada veenisiseselt vedelikke, sekretolüütikume, bronholüütikume.
- Ettevaatlikult taastada atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite ravi, nt alustada 0,5 mg püridostigmiinbromiidi manustamisega parenteraalselt iga 4...6 tunni järel või 4 x 20 mg püridostigmiinbromiidi manustamisega suukaudselt.

#### Ravi akommodatsioonihäirete korral

Pupille laiendavad ained, nt tropikamiid (rõhku tuleb jälgida).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, parasümpatomimeetikumid, antikoliinesteraasid.

ATC-kood: N07AA02.

Püridostigmiin on pöörduva toimega atsetüülkoliinesteraasi inhibiitor. See ensüüm metaboliseerib ja inaktiveerib atsetüülkoliini. Seega suurendab see atsetüülkoliini kontsentratsiooni skeletilihaste neuromuskulaarses sünapsis. Püridostigmiin ei läbi hematoentsefaalbarjääri ja on pikema toimega kui neostigmiin. Mõju ilmumine on mõnevõrra aeglasem kui neostigmiini puhul, ilmneb tavaliselt 30...60 minut jooksul. Neostigmiiniga võrreldes on püridostigmiini puhul vähem olulised muskariinergilised komponendid ja nendega seonduvate kõrvaltoimete risk.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Suukaudne püridostigmiinbromiid on halvasti imenduv, ligikaudu 22...25%. Imendumise ulatus ja kiirus erinevad indiviiditi oluliselt.

Tervetele vabatahtlikele 120 mg, 120...370 mg ja 180...1440 mg suukaudse ööpäevase annustena manustamisel oli suukaudne biosaadavus vastavalt 7,6%, 18,9% ja 3...4%,  $C_{max}$  oli 40...60 µg/l, 20...100 µg/l ja 180 µg/l,  $t_{max}$  vastavalt 3...4 h, 1,5...6 h ja 1,5 h. Väike ja väga varieeruv biosaadavus erinevates uuringutes on tingitud püridostigmiinbromiidi väikesest imendumise tasemest. Müasteeniaga patsientidel võib biosaadavus väheneda 3,3%-ni.

#### Jaotumine

Püridostigmiin ei seonu plasmavalkudega. Näiline jaotusmaht pärast intravenooset manustamist oli 1,03 l/kg kuni 1,43 l/kg tervetel isikutel, 1,76 l/kg müasteeniaga patsientidel ja 0,53 l/kg kuni 1,1 l/kg operatsioonijärgselt.

Püridostigmiini kontsentratsioon rinnapiimas leiti olevat 36...113% võrreldes ema plasmaga, mis tähendab väga väikest annust imikule (ligikaudu 0,1% annusest ema kehakaalu kilogrammi kohta).

#### Biotransformatsioon

Püridostigmiin metaboliseerub ainult väga väikeses matus. Seda hüdrolyüsivad plasma koliinesteraasid. Püridostigmiini peamine metaboliit on hüdrolyüsisaadus 3-hüdroksü-N-metüül püridiinium.

#### Eritumine

Plasmakliirens toimub väga kiiresti: 0,65 l/h/kg tervetel isikutel, 0,29...1,0 l/h/kg müasteeniaga patsientidel ja 0,52...0,98 l/h/kg patsientidel operatsioonijärgselt.

Intravenooselt manustatud püridostigmiin eritub peamiselt neerude kaudu (75...90%) muutumatult või inaktiivsete metaboliitidena ligikaudses vahekorras 4:1. Pärast suukaudset manustamist eritavad neerud annusest sõltuvalt kokku 5...15% manustatud annusest muutumatult, mis näitab püridostigmiini väikest suukaudset imendumist.

Pärast intravenooset manustamist on näiv terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg 1,51...1,74 h tervetel vabatahtlikel, 1,05 h müasteeniaga patsientidel ja 0,38...1,86 h kirurgilistel patsientidel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pärast toksilise annuse suukaudset manustamist rottidele suurenes suremus peamiselt ägeda hingamispuudulikkuse tõttu. Diafragma neuromuskulaarsete sünapsite kahjustus tuvastati histoloogiliselt. Pikaajaline suukaudne manustamine rottidele tõi kaasa plasma koliinesteraasi ning erütrotsüütide atsetüülkoliinesteraasi inhibeerimise.

Standardsed *in-vitro* ja *in-vivo* genotoksilisuse testid ei näidanud püridostigmiini kliiniliselt olulist genotoksilisuse potentsiaali. Püridostigmiini kantserogeensuse prekliinilisi uuringuid ei ole tehtud.

Rottide reproduktiivtoksilisuse loomkatsed ei näidanud püridostigmiini suukaudse manustamise järgselt mõju emaste ega isaste rottide viljakusele. Embrüo-loote arengu uuringute raames täheldati emale toksiliste annuste vahemikus resorptsiooni suurenemist ja loote luustumise aeglustumist. Peri- ja postnataalses uuringus täheldati emade järglaste suuruse ja kaalutõusu vähenemist.



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Glutamiinhape vesinikkloriid  
Sadestunud ränidioksiid  
Kaltsiumvesinikfosfaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Karbomeer (71G)  
Magneesiumstearaat (Euroopa farmakopöa)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.  
Pärast esmast avamist: 6 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.  
Säilitamistingimused pärast esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Pruun klaaspudel (klass III) valge võltsimiskindla polüetüleenist korgiga.  
Klaaspudelid sisaldavad suure tihedusega polüetüleenist mahutit molekulaarsõel-kuivatusainega.  
Pakendis 20, 50, 60, 100 ja 120 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

989019

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.06.2019

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2020