

# הודעה על החמרה (מידע בטיחותי) בעלון לצרכן

תאריך 15.05.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: **Mestinon Dragees 60 mg 130-84-21200-01**

שם בעל הרישום **מגאפארם בע"מ**

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד!

| ההחמרות המבוקשות – עלון לרופא        |   |  |
|--------------------------------------|---|--|
| פרק בעלון                            | טקסט נוכחי  | טקסט חדש   |
|                                      | מסטינון מכיל את החומר הפעיל פירידוסטיגמין ברומיד הפועל כמעכב של האנזים כולין אסטרז ומיועד לטיפול בחולשת שרירים (מיאסטניה גראביס). פירידוסטיגמין מעכב את פירוקו של אצטיל כולין, חומר המעביר פולסים מהעצב לשריר ובכך משפיע על השרירים של אברים פנימיים מסוימים כגון המעיין וגורם לשיפור במקרה של חולשת שרירים (מיאסטניה).   | מסטינון מכיל את החומר הפעיל פירידוסטיגמין ברומיד הפועל כמעכב של האנזים כולין אסטרז ובכך מונע את הפירוק המוגבר של אצטיל כולין, חומר המעביר פולסים מהעצב לשריר   |
| מתי אין להשתמש בתכשיר?               | אין להשתמש בתרופה אם ידועה לך רגישות לאחד ממרכיבי התרופה.<br>אם הינך סובל/ת מחסימה מכאנית של מערכת העיכול או דרכי השתן.<br>אם הינך סובל/ת מדלקת בצפק.<br>אם הינך סובל/ת מהפרעות המלוות בטונוס מוגבר של שרירי הסימפונות, כגון עווית סימפונות ואסתמה.   | אין להשתמש בתרופה אם ידועה לך רגישות לאחד ממרכיבי התרופה.<br>אם הינך סובל/ת מחסימה מכאנית של מערכת העיכול או דרכי השתן.<br>אם הינך סובל/ת מדלקת בצפק.<br>אם הינך סובל/ת מהפרעות המלוות בטונוס מוגבר של שרירי הסימפונות, כגון עווית סימפונות ואסתמה.  |
| אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בתרופה | במידה והינך סובל/ת מכיב קיבה או כיב תריסריון<br>• פירקוסים (אפילפסיה)<br>• לחץ דם נמוך<br>• מחלת ריאות חסימתית-כרונית<br>• נטייה להתכווצויות (כווצת)<br>• עווית שריר<br>• מחלת פרקינסון<br>• פעילות יתר של בלוטת התריס<br>• אי ספיקת לב גדשתית<br>• אוטם שריר הלב<br>• הפרעות בקצב הלב, בעיקר במקרה של קצב לב איטי (ברדיקרדיה) והפרעות בהולכה (חסימת AV)<br>בנוסף, יש לשים לב במקרים הבאים:<br>מתן מנה עודפת של סוקסינילכולין עלולה להגביר את הפעולה על צומת העצב שריר במקום לפינוי. במתן מסטינון לחולים הסובלים מקצב לב איטי (ברדיקרדיה) ולאחר ניתוחי קיבה.<br>מסטינון מופרש ברובו בצורתו המקורית דרך הכליות ולכן, בחולים הסובלים מבעיות בכליות יתכן ויהיה צורך במינון נמוך ובהתאמת המינון על סמך תגובתו האישית של החולה.<br>במידה והינך חולה בסוכרת) כמות הסוכר במחפיה הינה 0.165 גרם).<br>בטיפול בילדים (ראה "מינון" בהמשך).<br>במידה והינך סובל/ת מהמצבים הנ"ל, מומלץ לשקול בזירות את הסכנה המוגברת לעומת תועלת הטיפול. | לפני הטיפול במסטינון ספר לרופא אם:<br>• הינך סובל מאסתמה בעיות אחרות במערכת הנשימה כגון צפצופים בנשימה, קשיי נשימה, שיעול כרוני<br>• היה לך בעבר אוטם שריר הלב, הינך סובל מדופק נמוך או כל מצב רפואי אחר הקשור ללב (אוכלוסיה מבוגרת יותר רגישה לשינויים בקצב הלב)<br>• הינך סובל מלחץ דם נמוך<br>• הינך סובל/ת מכיב קיבה<br>• הינך סובל מפירקוסים (אפילפסיה)<br>• הינך סובל ממחלת הפרקינסון<br>• הינך סובל מבעיות בכליות<br>מסטינון מופרש ברובו בצורתו המקורית דרך הכליות ולכן, בחולים הסובלים מבעיות בכליות יתכן ויהיה צורך במינון נמוך ובהתאמת המינון על סמך תגובתו האישית של החולה.<br>• הינך סובל מואגוטוניה (vagotonia) מצב שבו יש פעילות יתר של עצב הוואגוס, דבר הגורם האטה בקצב הלב, לחץ דם נמוך, עצירות, הזעה והתכווצויות שרירי כואבות.<br>• הינך סובל מפעילות יתר של בלוטת התריס<br>• עברת ניתוח להסרת בלוטת התימוס |

|  |   |                                    |
|--|---|------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• סטראידים או כל תרופה אחרת המדכאת את מערכת החיסון.</li> <li>• תרופות אנטי מוסקריניות כגון אטרופין</li> <li>• תרופות המכילות מתיל צלולוז</li> <li>• תכשירים אנטיביוטיים במיוחד אמינוגליקוזידים</li> <li>• תרופות לטיפול בקצב לב לא סדיר</li> <li>• תרופות המשפיעות על ההולכה העצבית</li> </ul> <p>תרופות להרגעת השרירים במהלך ניתוח כגון פנקורוניום או ונקורוניום. אם אתה עובר ניתוח, יש לעדכן את הרופא כי אתה נוטל מסטינון. כמו כן, מסטינון עלול לגרום להארכת זמן ההשפעה של תרופות מרפוא שרירים כגון סוקסאמתוניום.</p> | <p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת או אם זה עתה סיימת טיפול בתרופה אחרת, גם תרופות שאינן מצריכות מרשם רופא, עליך לדווח על כך לרופא המטפל, כדי למנוע סיכונים או אי יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות:</p> <p>• תרופות המכילות סוקסיניל כולין (<i>Succinyl Forte</i>)</p> <p>• יש להימנע משימוש בו זמני עם תכשירים להרחקת יתושים המכילים N,N-diethyl-m-toluamide (DEET)</p> <p>• יש להימנע משימוש בו זמני עם תכשירים המכילים מתיל צלולוז</p> <p>• שימוש בו זמני של מסטינון עם תכשירים לשינה או שיכור כאבים, כגון ברביטורטים או אופיאטים) עלול להגביר את השפעתן</p> <p>• שימוש בו זמני עם תכשירים אנטיביוטיים מסויימים, במיוחד אמינוגליקוזידים) כגון סטרפטומיצין, קנמיצין וניאומיצין, משככי כאבים, תרופות מסויימות לטיפול במחלות לב (כגון קווינידין ופרוקאינאמיד) ותרופות המשפיעות על ההולכה העצבית, עלולות להפחית את השפעת מסטינון</p> <p>• תרופות אנטי מוסקריניות, אנטי כולינרגיות) כגון אטרופין או חומרים הפועלים באופן דומה לאטרופין, תרופות פסיכופרופיות מסויימות) כגון נוגדי דיכאון טריציקליים וטטרציקליים, תרופות ניאורולפטיות, ליתיום ואנטיהיסטמינים פועלים נגד מנגנון הפעולה המוסקריני של מסטינון ואילו האפקט הניקוטיני ישאר ברובו ללא שינוי</p> <p>• גלוקוקורטיקואידים וגלולות למניעת הריון עלולות להחליש את השפעת מסטינון. בחולים מסויימים עם מיאסטיניה גראביס ייתכן ויהיה צורך להעלות את מינון המסטינון המעלה את הסכנה של משבר כולינרגי</p> <p>• שימוש בו זמני של מסטינון עם תכשירים להרדמה מקומית) כגון טטראקאין) עלול להוביל לריכוז גבוה של חומר זה בדם ובכך לגרום לאפשרות של השפעה כלל מערכתית כגון הפרעת קצב ורעילות של מערכת העצבים המרכזית</p> <p>• שימוש בו זמני של מסטינון עם תכשירים פאראסימפטומימטיים) הפועלים באופן ישיר או עקיף) עלולים להוביל למשבר כולינרגי בחולי מיאסטיניה גראביס</p> <p>• בחולים רבים השימוש במסטינון יפחת לאחר הסרה של בלוטת התימוס או בטיפול משולב עם סטראידים או תכשירים המדכאים את פעילותה של המערכת החיסונית.</p> | <p><b>תגובות בין תרופתיות:</b></p> |
| <p>השימוש במסטינון עלול לגרום לירידה בחדות הראייה ובכך לפגוע ביכולתך לנהוג או להפעיל מכונות.</p> <p>אל תנהג או תפעיל מכונות אם אתה חש כי התרופה משפיעה על ראייתך.</p>  | <p>גם אם הטיפול בתרופה נעשה בהתאם להוראות, השימוש בתרופה זו עלול לשנות את מהירות התגובה שלך ובכך את יכולתך לנהוג. אין לנהוג ברכב /או להפעיל מכונות מסוכנות.</p>   | <p><b>נהיגה ושימוש במכונות</b></p> |
| <p>תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח במידה ואינך בטוח. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון המקובל בדרך כלל הוא:</p> <p>טבלית אחת עד 3 טבליות (60 מ"ג - 180 מ"ג) פעמיים עד ארבע פעמים ביום (120 מ"ג - 720 מ"ג) ילדים</p>  | <p>יש ליטול מסטינון תמיד לפי הוראות הרופא, עליך לבדוק עם הרופא/ה או הרוקח/ת במידה ואינך בטוח/ה.</p> <p>בחולים קשישים: אין צורך להתאים במיוחד את מינון המסטינון בחולים קשישים, אך יש לשקול את האפשרות של ירידה בקצב הלב ברדיאריתמיה) הקשורה בגיל</p>   | <p><b>כיצד תשתמש בתרופה</b></p>    |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>מסטינון 60 מ"ג אינו מומלץ לשימוש בילדים מתחת לגיל 6, כיוון שהמינון המומלץ בגילאים אלו נמוך מ-60 מ"ג.</p> <p>לילדים בגיל 6 עד 12 שנים, המינון ההתחלתי המומלץ הוא טבלית אחת של 60 מ"ג ביום. המינון המקסימלי המומלץ הוא 6 טבליות של 60 מ"ג ביום (360 מ"ג).</p> <p>אין לעבור על המנה המומלצת.</p> <p>יש לבלוע את הטבליות עם מים או כל משקה לא אלכוהולי אחר.</p> <p>אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר או בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או פנה לחדר מיון של בית חולים וקח את אריזת התרופה איתך.</p> <p>במינון יתר של מסטינון קיים הסיכון ל"משבר כולינגרי" הבא לידי ביטוי בחולשת שרירים מוגברת ומצריך טיפול רפואי מיידי (SPC).</p> <p>אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הדרוש, אין ליטול מנה כפולה. קח את המנה הבאה בזמן הרגיל והיוועץ ברופא.</p> <p>אם שכחת ליטול יותר ממנה אחת, יש להתייעץ עם הרופא.</p> <p>יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.</p> <p>כיצד תוכל לסייע להצלחת הטיפול?</p> <p>אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב שקפיים אם הינך זקוק להם.</p> <p>אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או רוקח.</p> | <p>(חסימת AV בדרגה 2 או 3, סינדרום סינוס חולה) העשויה להתרחש כתוצאה מהתכונות המוסקריניות של הטיפול במסטינון.</p> <p>תופעה זו ניתנת לאיבחון על ידי א.ק.ג לפני תחילת הטיפול ובדיקות חוזרות במרווחי זמן קבועים במהלך הטיפול.</p> <p>ניסיון קליני מראה כי גם בחולים קשישים יתכן ויהיה צורך לטפל במינונים גבוהים יותר.</p> <p>טיפול בילדים ובני נוער:</p> <p>טיפול במסטינון בילדים מתחת לגיל 6 אינו מומלץ כיוון שלא ניתן לטפל בפירידוסטיגמין ברומיד במינון הנמוך מ-60 מ"ג.</p> <p>בחולים הסובלים מהפרעות בתפקודי כליה: ייתכן ויהיה צורך להפחית את המינון בחולים עם הפרעות בתפקודי כליה.</p> <p>יש לקבוע את המנה הדרושה בהתאם לתגובה האישית של החולה לטיפול. ראה/י בסעיף" יש לשים לב במקרים הבאים."</p> <p>משך הטיפול תלוי במהלך המחלה ויקבע באופן אישי לכל מטופל. הרופא יקבע את משך הטיפול המתאים לך.</p> <p>במידה והינך סבור כי השפעת המסטינון פחותה או מוגברת, יש לשוחח על כך עם הרופא או הרוקח.</p> <p>מסטינון מיועד לטיפול ארוך טווח. אופן השימוש: יש ליטול את התרופה עם כמות מספקת של נוזלים.</p>   |  |
| <p>כמו בכל תרופה, השימוש במסטינון עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.</p> <p>תופעות לוואי ששייכות אינה ידועה (תופעות ששייכותן טרם נקבעה):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• הפרעות בראייה, הפרשה מוגברת של דמעות, מיזיס (היצרות אישוני העיניים)</li> <li>• קצב לב בלתי סדיר, אוטם שריר הלב, לחץ דם נמוך, <b>התעלפויות</b>, ברדיקרדיה (קצב לב איטי), טכיקרדיה (קצב לב מהיר), <b>הסמקה פסיכוזיס</b></li> <li>• הפרשה מוגברת של ליחה והיצרות של דרכי הנשימה</li> <li>• בחילות, הקאות, שלשול, התכווצויות בבטן, הפרשה מוגברת של רוק, עליה בתנועתיות מערכת העיכול</li> <li>• פריחה</li> <li>• הזעה מוגברת</li> <li>• <b>אורטיקריה (חרלת)</b></li> <li>• חולשת שרירים ועייפות, <b>רעידות</b> בשרירים, התכווצויות שרירים</li> <li>• דחף פתאומי וחזק למתן שתן</li> </ul> <p>אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון זה, עליך להתייעץ עם הרופא.</p> <p><b>דיווח על תופעות לוואי:</b></p>   | <p><b>תופעות לוואי</b></p> <p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי, למרות שלא כולם סובלים מהן.</p> <p>רוב תופעות הלוואי הן מוסקריניות ותלויות במינון, תופעות לוואי ניקוטיניות הן נדירות יותר ובדרך כלל מהוות סימן ראשון למינון יתר.</p> <p>תופעות לוואי מוסקריניות ניתנות למניעה ע"י מתן בו זמני של אטרופין או חומרים הפועלים באופן דומה לאטרופין.)</p> <p>הפרעות הקשורות במערכת העיכול:</p> <p>תופעות לוואי נפוצות ביותר: שלשול, בחילה, הקאות ובעיות בבליעה (דיספגיה)</p> <p>תופעות לוואי נפוצות: ריר</p> <p>תופעות לוואי שאינן נפוצות: התכווצויות בטן, עליה בפרסטרליטיקה</p> <p>הפרעות בלב ו/או בכלי הדם:</p> <p>תופעות לוואי נפוצות ביותר: קצב לב איטי באופן חריג (ברדיקרדיה)</p> <p>תופעות לוואי שאינן נפוצות: לחץ דם נמוך</p> <p>הפרעות קרדיוסקולרית בשלב הפוסט ניתוחי:</p> <p>תופעות לוואי נפוצות: קצב לב איטי באופן חריג (ברדיקרדיה)</p> <p>תופעות לוואי נדירות ביותר: דום לב, תגובות פראדוקסליות - דופק מואץ מהרגיל העולה על 100 פעימות לדקה (טכיקרדיה) ולחץ דם גבוה</p> <p>הפרעות במערכת הנשימה, בית החזה ומדיאסטינום:</p> <p>תופעות לוואי שאינן נפוצות: הפרשות מוגברות ופתולוגיות על ידי בלוטות</p> <p>תופעות לוואי נדירות: עווית סימפונות המלווה בהפרשת יתר</p> |  |

|  |   |
|--|---|
| <p>ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי", שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (<a href="http://www.health.gov.il">www.health.gov.il</a>) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי.</p> | <p>תופעות לוואי שהופיעו בתדירות בלתי ידועה : חסימה ריאתית. בחולי אסתמה עלולים להופיע סיבוכים של דרכי הנשימה הפרעות בכליות ובדרכי השתן; תופעות לוואי שהופיעו בתדירות בלתי ידועה :עליה בתכיפות במתן שתן הפרעות בעור ובריקמה התת עורית; תופעות לוואי נפוצות ביותר :הזעה תופעות לוואי נדירות ביותר :פריחה הפרעות באברי התחושה; תופעות לוואי נפוצות :מיזיס, זרימת דמעות , דיפלופיה תופעות לוואי שהופיעו בתדירות בלתי ידועה :בעיות במיקוד תופעות לוואי ניקוינירגיות) אשר אי אפשר לנטרל על ידי מתן אטרופין וחומרים דומים (לאטרופין); הפרעות בשרירי השלד, רקמות חיבור ועצמות; תופעות לוואי נדירות :כיווצי שריר קטנים, עוויתות , קשיים בבליעה, חולשת שרירים ובמקרים קיצוניים שיתוק כתוצאה מחסימה בצומת העצב- שריר) אשר מובדלת באופן אבחנתי מתסמיני מיאסטניה גראביס) הפרעות במערכת העצבים המרכזית; תופעות לוואי נדירות ביותר :עצבנות, חרדה, כאבי ראש, הפרעות בשינה או מצבי הזיה והתקפי עווית. טיפול בפירידוסטיגמין ברומיד בחולה עם שינויים אורגנים במוח, עלול לגרום להופעת תסמינים פסיכופתולוגיים הכוללים הופעת פסיכוזת ו/או החמרה של התסמינים קיימים. כיוון שתסמינים אלו עלולים להיות סימנים ראשוניים למשבר כולינרגי יש להתייעץ עם הרופא באופן מיידי על מנת לברר את הסיבה להופעת התסמינים.</p> |
|--|---|

| ההחמרות המבוקשות – עלון לרופא   |  |   |
|---|--|---|
| טקסט חדש  | טקסט נוכחי   | פרק בעלון   |
| <p><b>Posology</b></p> <p>The dosage of pyridostigmine bromide for myasthenia gravis must be determined individually on the basis of the severity of the disease and the response to the treatment. Therefore, the recommended doses only serve as guides.</p> <p><b>Adults</b></p> <p>1-3 coated tablets of Mestinon 60 (120-720 mg pyridostigmine bromide/day) two to four times per day are recommended for the treatment of adults.</p> <p><b>Children</b></p> <p>For children under 6 years of age, a daily dose of 30 mg pyridostigmine bromide is initially recommended and for children aged 6-12 years, a daily dose of 60 mg is initially recommended.</p> <p>The dosage can be gradually increased by a maximum of 30 mg pyridostigmine bromide per day. Normally the daily dose is 30-360 mg pyridostigmine bromide.</p> <p>The pharmaceutical forms with a low active substance content which are particularly suitable for children (below 60 mg pyridostigmine bromide) not available.</p> <p><b>Special populations</b></p> <p><u>Elderly</u></p> <p>There are no specific dosage recommendations for Mestinon in elderly patients.</p> <p><u>Renal impairment</u></p> <p>Mestinon is mainly excreted unchanged by the kidney, therefore lower doses may be required in patients with renal disease and treatment should be based on titration of</p> | <p><b>Adults</b></p> <p>Oral dosage forms:<br/>Multiple doses of 30 to 120 mg are given at intervals throughout the day.<br/>The total daily dose is usually in the range of 120 – 1200 mg but doses higher than these may be needed by some patients according to dose titration.</p> <p><b>Newborns</b></p> <p>When this product is used in pediatric patients, the required dosage shall be determined by careful titration.<br/>In neonatal myasthenia, usually preference will be given to treatment with Neostigmine. However, if this seems to be unsuitable (for instance, due to severe cholinergic side effects), Mestinon can be administered. As a standard value, it is recommended in these cases to give 5 mg per os in form of tablets every 4 to 6 hours, in each case 30- 60 minutes before feeding. This dose should be gradually reduced until the medication can be discontinued.<br/>Treatment for more than eight weeks after birth will only be required in some extremely rare cases of congenital and hereditary infantile myasthenia.</p> <p><b>Children</b></p> <p>Children under 6 years old should receive an initial dose of 30 mg of <b>Mestinon</b>; children 6 – 12 years old should receive 60 mg. Dosage should be increased gradually, in increments of 15 – 30 mg daily, until maximum improvement is obtained. Total daily requirements are usually in the range to 30 – 360 mg.</p> <p><b>Special populations</b></p> <p><u>Elderly</u></p> <p>There are no specific dosage recommendations for <b>Mestinon</b> in elderly patients.</p> <p><u>Renal impairment</u></p> <p>Pyridostigmine bromide is mainly excreted unchanged by the kidney, therefore lower doses may be required in patients with renal disease and treatment should be based on titration of drug dosage to effect.</p> <p><u>Hepatic impairment</u></p> <p>There are no specific dosage recommendations for <b>Mestinon</b> in patients with hepatic impairment</p> | <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>drug dosage to effect.</p> <p><u>Hepatic impairment</u><br/>There are no specific dosage recommendations for Mestinon in patients with hepatic impairment..</p> <p><b>Method of administration</b><br/>The coated tablets should be taken with liquid</p>   |   |  |
| <p>Extreme caution is required when administering Mestinon to patients with obstructive respiratory diseases like bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).</p> <p>Care should also be taken in patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arrhythmias such as bradycardia and AV block(elderly patients may be more susceptible to dysrhythmias than the young adult)</li> <li>- Recent coronary occlusion</li> <li>- Hypotension</li> <li>- Vagotonia</li> <li>- Peptic ulcer</li> <li>- Patients who have undergone gastrointestinal surgery</li> <li>- Epilepsy or Parkinsonism</li> <li>- Hyperthyroidism</li> <li>-An overactive thyroid gland</li> <li>-Renal function disorders (see section 4.2)</li> </ul> <p>When relatively large doses of Mestinon are taken by myasthenic patients it may be necessary to give atropine or other anticholinergic drugs to counteract the muscarinic effects. It should be noted that the slower gastro-intestinal motility caused by these drugs may affect the absorption of Mestinon.</p> <p>In all patients the possibility of "cholinergic crisis", due to overdosage of Mestinon , and its differentiation from "myasthenic crisis", due to increased severity of the disease, must be borne in mind. Both types of crisis are manifested by increased muscle</p> | <p>Extreme caution is required when administering <b>Mestinon</b> to patients with obstructive respiratory diseases like bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).<br/>Care should also be taken in patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arrhythmias such as bradycardia and AV block (elderly patients may be more-susceptible to dysrhythmias than the young adult)</li> <li>- Recent coronary occlusion</li> <li>- Hypotension</li> <li>- Vagotonia</li> <li>- Peptic ulcer</li> <li>- Epilepsy or parkinsonism</li> <li>- Hyperthyroidism<sub>1</sub></li> </ul> <p>When administering Mestinon Sugar-coated Tablets in patients with slow heart beat (bradycardia) and after gastrointestinal surgery.</p> <p>If you have diabetes (the sugar content comes to 0.165 g per sugar-coated tablet, equivalent to about 0.014 bread units).</p> <p>When relatively large doses of pyridostigmine bromide are taken by myasthenic patients it may be necessary to give atropine or other anticholinergic drugs to counteract the muscarinic effects.</p> <p>In all patients the possibility of "cholinergic crisis", due to overdosage of pyridostigmine bromide, and its differentiation from "myasthenic crisis", due to increased severity of the disease, must be borne in mind. Both types of crisis are manifested by increased muscle weakness, but whereas myasthenic crisis may require more intensive anticholinesterase treatment, cholinergic crisis calls for immediate discontinuation of this treatment and institution of appropriate supportive measures, including respiratory assistance.</p> <p>The requirement for <b>Mestinon</b> could be decreased after thymectomy.</p> | <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>weakness, but whereas myasthenic crisis may require more intensive anticholinesterase treatment, cholinergic crisis calls for immediate discontinuation of this treatment and institution of appropriate supportive measures, including respiratory assistance.</p> <p>The requirement for Mestinon is usually markedly decreased after thymectomy <b>or when additional therapy (steroids, immunosuppressant drugs) is given.</b></p> <p>Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine</p>   | <p>Coated-tablets, 60 mg:<br/>Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose galactose malabsorption or sucrose isomaltase insufficiency should not take this medicine.</p> <p><b>Elderly patients:</b><br/>No dose adjustment is required for the elderly; however, for treatment the possibility of age-related bradyarrhythmia (such as 2nd or 3rd-degree AV block, sick sinus syndrome), caused by the muscarinic properties of <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets should be taken into consideration. This should be diagnosed by means of an ECG before treatment is initiated and shall be checked thereafter at regular intervals. Clinical experience has shown that even in elderly patients the use of higher dosages may be required.</p> <p><b>Children and adolescents:</b><br/>Treatment of children younger than 6 years of age with Mestinon® Sugar-coated Tablets is not recommended as a dose lower than 60 mg of pyridostigmine bromide is not possible. The initial dose for <b>children aged 6 – 12 years</b> is twice to four times daily one sugar-coated tablet (60 mg). For treatment of <b>children and adolescents older than 12 years of age</b> the same dosage as for adults is recommended.</p> <p><b>Patients with impaired renal function</b><br/>Reduced doses may be required for patients with impaired renal function. The dose needed should be determined according to the individual response (refer to Section "<b>Take special care with Mestinon® Sugar-coated Tablets under the following circumstances</b>").</p> <p><b>Patients with impaired liver function</b><br/>No dose adjustment is required in patients with impaired liver function.</p> <p><b>Method of administration</b><br/>Swallow the sugar-coated tablets with an appropriate amount of liquid.</p> |  |
| <p><i>Immunosuppressant drugs</i><br/>The requirement for pyridostigmine bromide could be decreased when additional therapy (steroids, immunosuppressant drugs) is given <b>although peak plasma concentration and AUC of pyridostigmine may be decreased by high doses of corticosteroids.</b></p> <p><i>Methylcellulose</i><br/>Methylcellulose and medicine containing methylcellulose as excipients can completely inhibit absorption of pyridostigmine bromide.</p> <p><i>Antimuscarinics</i><br/>Atropine and Hyoscine antagonise the muscarinic effects of pyridostigmine bromide. It should be noted that the slower gastro-intestinal motility caused by these drugs may affect the absorption of</p> | <p><i>Immunosuppressant drugs</i><br/>The requirement for pyridostigmine bromide could be decreased when additional therapy (steroids, immunosuppressant drugs) is given.</p> <p><i>Methylcellulose</i><br/>Methylcellulose and medicine containing Methylcellulose as excipients can completely inhibit absorption of pyridostigmine bromide.</p> <p><i>Antimuscarinics</i><br/>Atropine and Hyoscine antagonise the muscarinic effects of pyridostigmine bromide. It should be noted that the slower gastro-intestinal motility caused by these drugs may affect the absorption of pyridostigmine bromide.</p> <p><i>Muscle Relaxants</i><br/>Pyridostigmine bromide antagonises the effect of non-depolarising muscle relaxants (e.g. pancuronium and vecuronium). Pyridostigmine bromide may prolong the</p>  | <p><b>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</b></p> |



|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>pyridostigmine bromide.</p> <p><i>Muscle Relaxants</i></p> <p>Pyridostigmine antagonises the effect of non-depolarising muscle relaxants (e.g. pancuronium and vecuronium). Pyridostigmine may prolong the effect of depolarising muscle relaxants (e.g. suxamethonium).</p> <p><i>Others</i></p> <p>Aminoglycoside antibiotics, local and some general anesthetics, antiarrhythmic agents, and other drugs that interfere with neuromuscular transmission may interact with pyridostigmine bromide</p> <p>Simultaneous administration of Mestinon 60 and a large-area, external application of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET), which Autan® and other products contain, should be avoided, as pyridostigmine bromide may increase the toxicity of DEET )</p> | <p>effect of depolarising muscle relaxants (e.g. suxamethonium).</p> <p><i>Others</i></p> <p>Aminoglycoside antibiotics, local and some general anesthetics, antiarrhythmic agents, and other drugs that interfere with neuromuscular transmission may interact with pyridostigmine bromide.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets may prolong the blocking effect of succinylcholine</li> <li>- Concomitant administration of <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets and large-area external application of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET), e.g. contained in Autan, should be avoided.</li> <li>- Mestinon Sugar-coated Tablets may strengthen the effect of certain sleep medications and/or pain relieving drugs (such as barbiturates, opiates).</li> <li>- Certain analgesic agents, cardiac stimulants (quinidine, procainamide) and other medication effecting neurotransmission may reduce the effect of Mestinon Sugar-coated Tablets.</li> <li>- Some psychotropic drugs (such as tricyclic and tetracyclic anti-depressants), as well as neuroleptic agents, lithium and antihistaminic agents will antagonize (i.e. act in opposition to) the muscarinic effects of <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets, while the nicotinic effects will remain mostly unaffected.</li> <li>- Oral contraceptives may weaken the effect of <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets. In particular in patients with Myasthenia gravis, this may require administration of a higher dose of <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets, increasing the risk of cholinergic crisis.</li> <li>- Concomitant administration of <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets and local anaesthetic agents (e.g. tetracaine) may lead to high concentration of the local anaesthetics in the serum possibly causing systemic effects such as arrhythmic heartbeat and central nervous system toxicity. Concomitant use of <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets and other direct or indirect parasympathomimetic agents may lead to cholinergic crisis in patients with myasthenia gravis.</li> <li>- In most cases, the need of <b>Mestinon</b> Sugar-coated Tablets will be clearly reduced after thymectomy (removal of the thymus gland) or in case of additional treatment (with steroids, immunosuppressive agents).</li> </ul> |   |
| <p><i>Pregnancy:</i></p> <p>The safety of Mestinon during pregnancy or lactation has not been established. Although the possible hazards to mother and child must be weighed against the potential benefits in every case, experience with Mestinon in pregnant patients with</p>  | <p>The safety of pyridostigmine bromide during pregnancy or lactation has not been established. Although the possible hazards to mother and child must be weighed against the potential benefits in every case, experience with product in pregnant patients with myasthenia gravis has revealed no untoward effect of the drug on the course of pregnancy. Pyridostigmine bromide crosses the placenta</p>   | <p><b>4.6 Pregnancy and lactation</b></p> |



|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>myasthenia gravis has revealed no untoward effect of the drug on the course of pregnancy. Pyridostigmine bromide crosses the placenta barrier. Excessive doses of pyridostigmine bromide should be avoided; the newborn child should be monitored for possible effects.</p> <p>Intravenous application of pyridostigmine bromide can induce contraction of the uterus (especially in the last period of pregnancy).</p> <p>As the severity of myasthenia gravis often fluctuates considerably, particular care is required to avoid cholinergic crisis, due to overdosage of the drug, but otherwise management is no different from that in non-pregnant patients.</p> <p><i>Breastfeeding:</i><br/>Observations indicate that only negligible amounts of Mestinon are excreted in breast milk; nevertheless, due regard should be paid to possible effects on the breast-feeding infant</p> <p><i>Fertility</i><br/>Animal studies did not demonstrate any effect on male or female fertility (see section 5.3)</p> | <p>barrier . Excessive dose of pyridostigmine bromide should be avoided; newborn child should be monitored to possible effects. Reproductive study results in rabbits and rats showed no teratogenic but embryo-/foetotoxic effects at doses toxic to the dam (see 5.3). Intravenous application of pyridostigmine bromide can induce contraction of the uterus (especially in the last period of pregnancy). Observations indicate that only negligible amounts of pyridostigmine bromide are excreted in breast milk; nevertheless, due regard should be paid to possible effects on the breast-feeding infant</p> |  |
|--|--|--|

|  |   |                                       |
|--|---|---------------------------------------|
| <p>As with all cholinergic products, Mestinon may have unwanted functional effects on the autonomic nervous system. Muscarine-like adverse effects may be exhibited as nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal cramps, increased peristaltic and increased bronchial secretion, salivation, bradycardia and miosis.</p> <p>The primary nicotinic effects are muscle spasms, fasciculation and muscular weakness.</p> <p>Adverse reactions are listed below according to system organ class and frequency.</p> <p>Frequencies are defined according to the following convention:<br/> Very common (<math>\geq 1/10</math>), Common (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>), Uncommon (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>), Rare (<math>\geq 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>) Very rare (<math>&lt; 1/10,000</math>) Not known (cannot be estimated from the available data)</p> <p><b>Eye disorders</b><br/> Frequency not known: Miosis, increased lacrimation, accommodation disorders</p> <p><b>Cardiac disorders</b><br/> Frequency not known: Arrhythmia (including bradycardia, tachycardia, AV block), as well as syncope and hypotension (see section 4.9)<br/> <b>Prinzmetal angina</b><br/> cardiovascular effects in the postoperative phase (uncommon)<br/> Very rare: Cardiac arrest, paradoxical reactions are possible: — persistently accelerated pulse rate of more than 100 beats per minute (tachycardia), high blood pressure (hypertension).</p> <p><b>Vascular disorders</b><br/> Flushing</p> <p><b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b><br/> Frequency not known: Increased bronchial secretion combined with bronchoconstriction, asthmatics may experience respiratory symptoms</p> <p><b>Gastrointestinal disorders</b><br/> Frequency not known: Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal cramps, gastrointestinal hypermotility, salivary</p> | <p>As with all cholinergic products, Mestinon may have unwanted functional effects on the autonomic nervous system. Muscarine-like adverse effects may be exhibited as nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal cramps, increased peristaltic and increased bronchial secretion, salivation, bradycardia and miosis.</p> <p>The primary nicotinic effects are muscle spasms, fasciculation and muscular weakness.</p> <p>Within the system organ classes, adverse reactions are listed under headings of frequency (number of patients expected to experience the reaction), using the following categories:<br/> Very common (<math>\cdot 1/10</math>)<br/> Common (<math>\cdot 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>)<br/> Uncommon (<math>\cdot 1/1,000</math> to <math>&lt; 1/100</math>)<br/> Rare (<math>\cdot 1/10,000</math> to <math>&lt; 1/1,000</math>)<br/> Very rare (<math>&lt; 1/10,000</math>)<br/> Not known (cannot be estimated from the available data)</p> <p>The following undesirable effects were observed whereas the frequency of undesirable effect is not known:<br/> <b>Eye disorders:</b><br/> Common: Myosis, flow of tears, disturbance of binocular vision (diplopia),<br/> Frequency not known: Accommodation disorders<br/> <b>Cardiac disorders:</b><br/> Frequency not known: Arrhythmia<sup>1</sup> (including bradycardia, tachycardia, AV block) as well syncope and hypotension<sup>1</sup> (see overdose section), cardiovascular effects in the postoperative phase (uncommon)<br/> Very rare: Cardiac arrest, paradoxical reactions are possible: persistently accelerated pulse rate of more than 100 beats per minute (tachycardia), high blood pressure (hypertension).<br/> <b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:</b><br/> Uncommon: Increased bronchial secretion combined with bronchoconstriction<sup>1</sup>. In patients with asthma respiratory tract complaints may occur.<br/> <b>Gastrointestinal disorders:</b><br/> Frequency not known: Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal cramps, gastrointestinal hypermotility <sup>1</sup>, salivary hypersecretion (common), difficulty in swallowing (dysphagia) (very common)<br/> <b>Skin and subcutaneous tissue disorders:</b><br/> Rare: Rash<sup>1</sup> (disappears usually soon after ceasing of medication. Bromide containing medicines should no longer be used.)<br/> Frequency not known: Hyperhydrosis<sup>1</sup><br/> <b>Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders:</b><br/> Frequency not known: Tremors<sup>1</sup> and muscle cramps or muscle hypotonia (see overdose</p> | <p><b>4.8 Undesirable effects</b></p> |
|--|---|---------------------------------------|

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>hypersecretion, difficulty in swallowing</p> <p><b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b><br/>Frequency not known: Rash (disappears usually soon after ceasing of medication. Bromide containing medicines should no longer be used). Hyperhydrosis, urticaria</p> <p><b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b><br/>Frequency not known: Increased muscle weakness fasciculation( muscle twitching), tremors and muscle cramps or muscle hypotonia (see section 4.9)</p> <p><b>Renal and urinary disorders</b><br/>Frequency not known: Urinary urgency<br/>Because these symptoms may be an indication of cholinergic crisis, the physician should be notified immediately to clarify the diagnosis (see section 4.9)</p> <p><b>Psychiatric illnesses</b><br/>In the presence of organic brain changes, psychopathological symptoms through to psychosis may occur during the treatment with pyridostigmine bromide; existing symptoms may intensify</p> <p><b>Reporting of Adverse events reactions</b><br/>Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.<br/>Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form<br/><a href="http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il">http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il</a></p> | <p>section)<br/>Rare: Muscular fasciculation, spasm, difficulty in swallowing, muscle weakness, in extreme cases paralysis due to neuromuscular block which shall be diagnostically differentiated from the symptoms of myasthenia gravis.<br/><b>Central nervous system:</b><br/>Very rare: Central nervous side effects such as irritability, anxiety, headache, sleep disorders or delirious states and convulsive seizures.<br/>In the presence of organic brain alterations, treatment with pyridostigmine bromide may cause psychopathologic symptoms up to psychosis and/or any pre-existing symptoms may be potentiated. As these symptoms may be the first signs of cholinergic crisis, the doctor should be consulted immediately in order to clear up the cause of such symptoms. To remedy any parasympathomimetic effects: Parenteral administration of atropine sulfate<br/><b>Renal and urinary disorders</b><br/>Frequency not known: Urinary urgency<sup>1</sup><br/>Because these symptoms may be an indication of cholinergic crisis<sup>1</sup>, the physician should be notified immediately to clarify the diagnosis (see overdose section).<br/>Additional for solution for injection:<br/>Frequency not known: Chlorocresol may cause allergic reactions.</p> |  |
|--|---|--|

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p><b>Absorption</b></p> <p>Peroral pyridostigmine bromide was poorly absorbed at about 22-25%. The rate and extent of absorption show wide inter-individual differences.</p> <p>When administered in healthy volunteers at oral daily doses of 120 mg, 120-370 mg and 180-1440 mg, the oral bioavailability of pyridostigmine bromide was 7.6%, 18.9% and 3-4% with <math>C_{max}</math> of 40-60 µg/l, 20-100 µg/l and 180 µg/l at <math>t_{max}</math> of 3-4 h, 1.5-6 h and 1.5 h, respectively. The low and highly variable bioavailability across studies is attributed to the low absorption rate of pyridostigmine bromide. In patients with myasthenia gravis, the bioavailability can decrease to 3.3%.</p> <p><b>Distribution</b></p> <p>Pyridostigmine is not bound to plasma proteins. The apparent volume of distribution after intravenous administration was 1.03 l/kg to 1.43 l/kg in healthy subjects, 1.76 l/kg in patients with myasthenia and 0.53 l/kg to 1.1 l/kg in surgery.</p> <p>The concentration of pyridostigmine in breast milk has been found to be 36-113% compared to maternal plasma, which implies a very low dose to the nursing infant (approximately 0.1% of the dose per kilogram body weight taken by the mother).</p> <p><b>Biotransformation</b></p> <p>Pyridostigmine is metabolized only to a small extent. It is hydrolysed by plasma cholinesterases. The main metabolite of pyridostigmine is the hydrolysis product 3-hydroxy-N-methyl pyridinium.</p> <p><b>Elimination</b></p> <p>The plasma clearance occurs very quickly at 0.65 l/h/kg in healthy subjects, 0.29 to 1.0 l/h/kg in patients with myasthenia and 0.52 to 0.98 l/h/kg in patients following surgical interventions.</p> <p>Intravenously administered pyridostigmine is mainly excreted by the kidney (75-90%) as parent compound and as inactive metabolites at a ratio of approximately 4:1. A total of 5-15% of oral doses is dose-dependently excreted by the kidneys as parent compound, thus reflecting the low degree of oral pyridostigmine absorption.</p> | <p>Immediate release:</p> <p>Oral pyridostigmine bromide is poorly absorbed. Maximum plasma concentrations occur at 1 to 2 hours and it is eliminated by the kidney largely unchanged with a half-life of 3 to 4 hours.</p> | <p><b>5.2</b></p> <p><b>Pharmacokinetic properties</b></p> |
|--|---|--|

|  |  |                                    |
|--|--|------------------------------------|
| After intravenous administration, the apparent terminal elimination half-life was 1.51-1.74 h in healthy volunteers, 1.05 h in myasthenic patients and 0.38-1.86 h in surgical patients respectively.  |  |                                    |
| <p>Following oral administration of toxic doses to rats, the mortality increased due to acute respiratory failure. Damage to the neuromuscular synapses of the diaphragm could be histologically demonstrated. Longer-term oral administration to rats led to the inhibition of plasma cholinesterase and erythrocyte acetylcholinesterase.</p> <p>Standard in-vitro and in-vivo tests on genetic toxicology did not indicate any clinically relevant genotoxic potential of pyridostigmine. No preclinical studies on the carcinogenicity of pyridostigmine have been performed.</p> <p>Animal testing for reproductive toxicity on rats did not demonstrate any effects on male or female fertility following oral administration of pyridostigmine. In embryotoxicity tests, there was an increased absorption rate and delayed ossification of the foetuses in the maternal toxic dose range. In a peri-/postnatal study, the size and weight gain of the offspring of treated mothers were reduced.</p> | <p>Non-clinical data reveal no special hazard for humans with respect to conventional studies of safety pharmacology, single and repeated dose toxicity and genotoxicity. In rats an inhibition of acetylcholinesterase with tremor was noted after 3 months of treatment with <math>\geq 15</math> mg/kg/60 mg/kg mortality amounted to 10% of animals treated. Treatment-related haematology/post-mortem or histopathology findings occurred in none of the dosage groups. Reproductive study results in rabbits and rats showed no teratogenic but embryo-/foetotoxic effects with increased resorptions, reduced litter size and body weight reduction as well as a slight increase in delayed ossification at doses toxic to the dam. No carcinogenicity studies have been conducted with pyridostigmine bromide.</p> | <b>5.3 Preclinical safety data</b> |

מצ"ב עלון לצרכן ולרופא, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב (מקורן בעלון המאושר ב- UK) על רקע ורוד (מקורן בעלון הגרמני).

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.  
הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך 15/05/2016

☐ כל השינויים עולים בקנה אחד עם תנאי הרישום (תעודת רישום, תעודת איכות, וטופס פרטי התכשיר בעדכני)

☐ כל הכתוב בהצעת העלון, תואם את תנאי הרישום

☐ קיים עלון לצרכן והוא מעודכן בהתאם.

☐ אסמכתא לבקשה: עלון לצרכן מאושר ב- UK 06/2014, עלון לרופא מאושר ב- UK 12/2013

עלון לצרכן ולעלון לרופא מאושרים בגרמניה 08/2015

אסמכתא מצ"ב

☐ השינוי הנ"ל אושר על ידי רשויות הבריאות ב- UK.

☐ אני, הרוקח הממונה של חברת \_\_\_\_\_ מגאפארם בע"מ \_\_\_\_\_ מצהיר בזה כי אין שינויים נוספים בעלון. מלבד אלה שסומנו

בהצעת העלון.

☐ אני מצהיר כי השינויים אינם יוצרים סתירה פנימית במידע בעלון.

עלון זה לא מטופל במקביל במסגרת אחרת (כגון: עדכון עלון במסגרת בקשה לתוספת התוויה, החמרה וכו') במידה וקיים טיפול מקביל במסגרת אחרת – יש לציין זאת.  
חתימת הרוקח הממונה

חתימה

שם