

 16. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pyridostigminbromid "Orifarm", overtrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32957

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pyridostigminbromid "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Pyridostigminbromid 60 mg.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 120 mg lactosemonohydrat og 53 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Overtrukne tabletter

Rødbrune, runde, bikonvekse, sukkerovertrukne tabletter. Diameter: 10 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Myasthenia gravis. Tarmatoni. Blæreatoni.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

*Myasthenia gravis*

Oralt 60-180 mg 2-4 gange daglig.

*Tarm- og blæreatoni*

60 mg hver 4. time.

Særlige populationer

*Ældre*

Der er ingen særlige forholdsregler i forbindelse med ældre.

*Nedsat nyrefunktion*

Pyridostigmin udskilles primært uomdannet via nyrerne, derfor kan det være nødvendigt at give lavere doser til patienter med nedsat nyrefunktion og behandlingen bør baseres på individuel titrering af dosis (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ingen særlige forholdsregler med hensyn til dosis hos patienter med nedsat leverfunktion.

**Administration**

Pyridostigminbromid "Orifarm" skal indtages med vand (mellem et halvt og et helt fuldt glas).

**4.3 Kontraindikationer**

Følgende er kontraindiceret ved anvendelse af pyridostigmin:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Overfølsomhed over for bromider.
* Mekanisk gastro-intestinal obstruktion.
* Urinvejsobstruktion.
* Peritonitis.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Pyridostigmin skal kun gives til patienter med obstruktivt respirative sygdomme (såsom bronkial astma eller KOL) med yderste forsigtighed.

Patienter med følgende sygdomme/lidelser skal følges nøje under behandlingen med pyridostigmin:

* Astma.
* Kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Epilepsi
* Parkinsonisme.
* Nedsat nyrefunktion.
* Arrytmier som bradykardi, og AV blok (ældre patienter kan være mere modtagelige for arrytmier end unge patienter).
* Nylig koronar okklusion.
* Hypotension.
* Hjerteinsufficiens.
* Vagotoni.
* Hyperthyrodisme.
* Peptisk ulcus.

Når høje doser pyridostigmin anvendes til myastenia patienter kan det være nødvendigt at give atropin eller andet antikolinerg middel for at modvirke de muscarine effekter af pyridostigmin, mens de nikotinerge virkninger bevares.

For alle patienter bør mulighed for ”kolinerg krise” pga. overdosering af pyridostigmin overvejes, samt dets differentiering fra ”myastenia krise” pga. forværring af sygdommen.

Begge tilstande manifesteres ved øget muskelsvaghed. Kolinerg krise kræver øjeblikkelig seponering af anticholinesterase behandling og evt. understøttende behandling, herunder respiratorisk assistance (se pkt. 4.9).

Behovet for pyridostigmin kan være mindre efter thymectomi.

Indeholder lactose:

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Indeholder saccharose:

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactose­malabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Antimuscarine midler*

Virkningen på det parasympatiske perifere nervesystem ophæves af atropin og hyoscin. Langsommere gastro-intestinal motilitet forårsaget af antimuscarine midler kan påvirke absorptionen af pyridostigmin.

*Muskelrelaksantia*

Pyridostigmin antagoniserer effekten af non-depolariserende muskel relaksantia. Pyridostigmin kan forlænge virkningen af depolariserende muskel relaksantia (såsom suxamethon).

*Betablokkere*

Ved samtidig behandling med betablokkere kan bradykardi og hypotension forekomme.

*Antihistaminer*

Antihistaminer nedsætter effekten af cholinesterasehæmmere.

*Immunosuppresiva*

Behov for pyridostigmin kan mindskes, når der samtidig gives kortikosteroider eller immunosuppressiva.

Ikke desto mindre kan en ny tilføjelse af kortikosteroider aggravere symptomerne på my-asthenia gravis i starten.

*Methylcellulose*

Methylcellulose og lægemidler, der indeholder methylcellulose som hjælpestof, kan hæmme absorption af pyridostigmin.

*Andre*

Aminoglykosider, lokale og generelle anæstetika, antiarrhytmica og andre lægemidler, der interferer med neuromuskulær transmission kan interagere med pyridostigmin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Præ-kliniske studier i rotter viser ingen negativ effekt på reproduktionen.

Graviditet

Bør kun anvendes med forsigtighed til gravide, og kun hvis de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af pyridostigmin til gravide er ringe.

Da alvorligheden af myasthenia gravis ofte varierer meget under graviditet, er særlig omhu nødvendig for at undgå en kolinerg krise forårsaget af en overdosis. Fordi pyridostigmin krydser placentabarrieren bør høje doser pyridostigmin undgås: Nyfødte bør monitoreres for mulige bivirkninger.

Reproduktionsstudier i kaniner og rotter viser ingen teratogen effekt, men embryo-/foetotoksisk effekt ved doser der er toksiske for moderen (se pkt. 5.3).

Intravenøs administration af pyridostigmin kan inducere uteruskontraktioner (især i den sidste periode af graviditeten).

Amning

Sikkerheden af pyridostigmin under amning er ikke fastsat.

Bør kun anvendes med forsigtighed i ammeperioden, og kun hvis de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for det ammede barn.

Observationer indikerer at kun en ubetydelig mængde af pyridostigmin udskilles i modermælk, ikke desto mindre bør det ammede spædbarn observeres for mulige bivirkninger.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Pyridostigmin kan på grund af bivirkningerne, hypotension, svimmelhed og tågesyn og akkomodationsforstyrrelser, eller på grund af utilstrækkelig behandling af myastenia gravis, påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

**4.8 Bivirkninger**

Som med alle kolinerge præparater, kan pyridostigmin have en uønsket funktionel virkning på det autonome nervesystem. Muskarin-lignende bivirkninger kan opleves som kvalme, opkastning, diarré, mavekramper, øget peristaltik og øget bronchial sekretion, spytsekretion, bradykardi og miosis. Den primære nikotinerge virkning er muskelspasmer, trækninger og muskelsvaghed.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og hyppighed (antal patienter, der forventes, at opleve en bivirkning) ved brug af følgende kategorier: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Mellem 1 og 10 % af de behandlede patienter kan opleve bivirkninger. Den mest almindelige bivirkning er kvalme.

Pyridostigmins bivirkninger betinges af dets parasympatomimetiske effektprofil. Fravær af effekter som miosis og øget spytflåd kan være tegn på underdosering, mens alvorlige bivirkninger som bronkospasmer og bradykardi kan være tegn på overdosering.

|  |  |
| --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme Almindelig  | Rinit.  |
| ImmunsystemetFrekvens ikke kendt  | Overfølsomhedsreaktion overfor lægemidlet. |
| Metabolisme og ernæring Almindelig  | Appetitløshed.  |
| Psykiske forstyrrelserIkke almindelig Frekvens ikke kendt  | Rastløshed, insomni. Tilvænning. |
| Nervesystemet Ikke almindelig Frekvens ikke kendt  | Svimmelhed. Synkope. |
| ØjneAlmindelig Frekvens ikke kendt  | Miosis, øget tåresekretion, tågesyn, konjunktivit.Akkomodationsforstyrrelser (f.eks. sløret syn). |
| HjerteAlmindelig Meget sjælden Frekvens ikke kendt  | Bradykardi, men hos visse patienter takykardi. AV-blok. Prinzmetal Angina. |
| Vaskulære sygdommeIkke almindelig Frekvens ikke kendt  | Hypertension eller hypotension.Rødmen. |
| Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig  | Bronkospasme, øget bronkial sekretion kombineret med bronkokonstriktion. |
| Mave-tarm-kanalen Almindelig Frekvens ikke kendt  | Koliksmerter, diarré, kvalme, opkastning, dyspepsi, øget peristaltik, øget spytsekretion. Andre abdominale symptomer såsom ubehag, smerte eller kramper. |
| Hud og subkutane væv Almindelig Sjælden Frekvens ikke kendt  | Hyperhidrose.Hududslæt, hårtab ved langtidsbrug. Urticaria.  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig  | Muskelsvaghed, muskelparese, muskel-kramper, tremor, muskelhypotoni, fascikulationer (se pkt 4.9).  |
| Nyrer og urinveje Almindelig  | Urge inkontinens.  |

Ovenstående symptomer kan være tegn på kolinerg krise og lægen bør kontaktes for at klarlægge diagnosen (se pkt. 4.9).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Pyridostigmin kan forårsage en kolinerg krise. Symptomer på overdosis forårsaget af muskarine virkninger kan inkludere mavekramper, øget peristaltik, diarré, kvalme og opkastning, øget bronkial sekretion, bronkospasme, kraftig spytflåd, hyperhidrose og miose. Nikotinerge virkninger består af muskelkramper, fascikulationer og generel muskelsvaghed, der kan lede til lammelse, hvilket kan medføre apnø og cerebral anoxi.

Hypotension, som kan lede til et kardiovaskulært kollaps, eller bradyarytmi, som kan lede til hjertestop, kan også forekomme.

Symptomer i centralnervesystemet kan inkludere agitation, forvirring, sløret tale, nervøse fornemmelser, irritation og visuelle hallucinationer. Krampeanfald eller koma kan forekomme.

Behandling med pyridostigmin skal seponeres øjeblikkeligt. Kunstig respiration skal påbegyndes hvis den naturlige respiration er væsentligt nedsat. Atropinsulfat kan gives i.v. som antidot til muskarine virkninger og gentages efter behov. Behandling med aktivt kul bør overvejes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anticholinesteraser, ATC-kode: N07AA02.

 Pyridostigmin er en reversibel chlolinesterasehæmmer. Cholinesterase er et enzym som deaktiverer acetylcholin. Pyridostigmin forlænger effekten af acetylcholin i synapsespalten. Det krydser ikke blod-hjerne barrieren. Pyridostigmin har en længere effekt end neostigimin, selv om virkningen er temmelig længe om at indtræde (ca. 30-60 minutter). Eftersom det har svagere muskarinvirkninger end neostigimin, kan det være bedre tolereret af patienter med myastenia gravis, som har en fordel af den forlængede effekt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Peroralt pyridostigmin absorberes dårligt. Raten og omfanget af absorptionen varierer individuelt i vidt omfang.

Når pyridostigminbromid blev indgivet oralt hos sunde frivillige med doser på 120-370 mg og 180-1440 mg var den orale biotilgængelighed hhv. 7,6 %, 18,9 % og 3-4 % med Cmax på 40-80 μg/l, 20-100 μg/l, og 180 μg/l ved tmax på 3-4 t, 1,5-6 t, og 1,5 t.

Denne meget svingende biotilgængelighed på tværs af studier tilskrives pyridostigmins lave absorptionsrate. Hos patienter med myastenia gravis kan den orale biotilgængelighed være helt ned til 3,3 %.

Fordeling

Pyridostigmin binder sig ikke til plasmaproteiner. Det tilsyneladende distributionsvolumen efter intravenøs administration var 1,03­‑1,43 l/kg i raske personer, 1,76 l/kg hos myasthenia gravis patienter og 0,53‑1,1 l/kg i kirurgiske patienter.

Koncentrationen af pyridostigmin i modermælken er blevet målt til mellem 36 og 113 % sammenlignet med morens plasma, hvilket tyder på at en meget lav dosis når det ammede barn (omkring 0,1 % af dosen pr. kg. af morens kropsvægt).

Biotransformation

Pyridostigmin metaboliseres kun i lille omfang. Det hydrolyseres af plasmakolinesterase. Hovedmetabolitten er hydrolyse-produktet 3-hydroxy-N-methyl-pyridinium.

Elimination

Systemisk (intravenøs) pyridostigmin udskilles primært via nyrerne uomdannet og som inaktive metabolitter med en ratio omkring 4:1. Totalt udskilles 5-15 % af den orale dosis via nyrerne uomdannet, som følge af den lave absorption.

Den totale plasma-clearance var 0,65 l/t/kg hos sunde deltagere, 0,29-1,0 l/t/kg hos patienter med myastenia gravis, og 0,52-0,98 l/t/kg hos kirurgiske patienter.

Efter intravenøs administration, ser den terminale halveringstid ud til at være henholdsvis 1,51‑1,74 t hos raske frivillige forsøgspersoner, 1,06 t hos myasthenia-patienter og 0,368‑1,86 t hos kirurgiske patienter. Halveringstiden er 3 til 4 timer efter oral administration.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De toksikologiske egenskaber af pyridostigmin bestemmes i høj grad af den kolinerge effekt som følge af cholinesterasehæmningen samt den kompletterende stimulerende effekt på den ”nikotinske” *n-Choli*-receptor.

Manglende passage gennem blod-hjernebarrieren forklarer fraværet af toksiske CNS-symptomer i centralnervesystemet.

Non-kliniske data viser ingen risici i mennesker med hensyn til toksicitet og genotoksicitet i forbindelse med konventionelle studier. Resultater fra reproduktionsstudier i kaniner og rotter viser ingen teratogene effekter, men følgende embryo- /foetotoksiske effekter sås ved doser, der er toksiske for moderen: øget resorption, mindsket kuldstørrelse, reduktion i kropsvægt samt en lille forøgelse i antal afkom med forsinket ossification. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med pyridostigmin.

*LD50* hos pyridostigmin efter intraperitoneal indgift hos rotter er 3 mg/kg. Efter peroral indgift ligger værdien på 115 mg/kg. Efter peroral indgift af 0,25 l og 4 mg/kg hos rotter i løbet af 100 dage blev der ikke påvist histologiske forandringer, ændringer i blodbilledet, anormal adfærd, væksthæmning eller dødsfald.

Selv ved indgift af doser på 0,25 l, 4, 12 og 32 mg/kg hos aber over perioder fra 115 til 146 dage forekom der ingen opsigtsvækkende toksikologiske effekter. Aber kunne tåle 64 mg/kg i seks dage uden bivirkninger. 128 mg/kg førte til opkastninger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Silica, kolloid vandfri

Povidon

Lactosemonohydrat

Talcum

Magnesiumstearat (E470 b)

Stivelse, pregelatineret

Tabletovertræk

Saccharose

Talcum

Hypromellose

Macrogol/PEG

Glycerolmonostearat (E471)

Triglycerider, middelkædelængde

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Gul og rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

ALU/ALU-blister eller HDPE beholder med børnesikret PP-låg.

Pakningsstørrelser

Blister: 20, 100, 150, 160 og 180 tabletter.

Beholder: 150 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67641

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

20. juni 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. oktober 2024