

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mestinon 10 mg tabletten  
Mestinon 60 mg omhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mestinon 10 mg tabletten bevat 10 mg Pyridostigmine bromide.  
Mestinon 60 mg omhulde tabletten bevat 60 mg Pyridostigmine bromide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Mestinon 10: tabletten 10 mg (voor orale toediening).  
Mestinon 60: omhulde tabletten 60 mg (voor orale toediening).

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van myasthenia gravis.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

**De behandeling van myasthenia gravis:** De dosis moet individueel worden aangepast naargelang de klinische toestand en de elektrofysiologische gegevens, maar vooral zodanig dat de patiënt een maximum aan comfort en veiligheid geboden wordt.

De bepaling van de optimale dosis is zeer belangrijk: een te lage dosis verbetert de spierfunctie niet voldoende terwijl een te hoge dosis een cholinerge intoxicatie kan veroorzaken (zie overdosering). De plasmaspiegels variëren tussen 20 en 60 ng/ml.

##### *Volwassenen*

Aanvangsdoses van 30 tot 120 mg worden meerdere malen per dag toegediend.

De gewone werkingsduur van een dosis bedraagt 3 tot 4 uur overdag. Een dosis, die bij het slapengaan wordt ingenomen, werkt vaak langer (6 uur). Deze dosis wordt progressief verhoogd tot het beste resultaat wordt verkregen. De gebruikelijke dagdosis is in orde van grootte van 300 tot 1.200 mg per dag, maar sommige patiënten hebben een hogere dosis nodig.

##### *Pasgeborenen*

Bij neonatale myasthenia gaat de voorkeur meestal uit naar Prostigmine. Indien deze behandeling echter niet adequaat blijkt te zijn, bijv. wegens te uitgesproken cholinerge effecten,

kan worden overgeschakeld op Mestinon. De doses van Mestinon variëren van 5 (een halve tablet van 10 mg) tot 10 mg (1,5 tot 3,5 mg/kg) om de 3-4 uur, 30 tot 60 minuten vóór de inname van voedsel. Een behandeling na de achtste levensweek is slechts nodig in zeldzame gevallen van congenitale en familiale infantiele myasthenia gravis.

#### *Kinderen:*

Bij kinderen moet de dosering zorgvuldig en individueel aangepast worden.

- Jonger dan 6 jaar: aanvangsdosis 30 mg/dag
- Ouder dan 6 jaar: aanvangsdosis 60 mg/dag

De dosis wordt stapsgewijs verhoogd met 15 tot 30 mg per dag tot de maximale verbetering wordt verkregen.

De aanbevolen dosis bedraagt 2,5 tot 4,5 mg/kg om de 3-4 uur. De gebruikelijke totale dagelijkse dosis is 30 tot 360 mg. De frequentie van deze dosissen dient aan de behoefte van de patiënt aangepast te worden.

Indien een patiënt met Prostigmine wordt behandeld en daartegen resistent wordt, kan Prostigmine worden vervangen door Mestinon. Een dosis van 60 mg Mestinon is gelijkwaardig aan 15 mg Prostigmine.

Bij nierinsufficiëntie en naargelang de ernst ervan kan het nodig zijn de dosis te verlagen (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").

#### Wijze van toediening

Aanbevolen wordt Mestinon ongeveer één uur voor de maaltijden in te nemen teneinde eventuele kauw- en slikstoornissen te voorkomen.

De behandelingen bij kinderen worden ondersteund door de Mestinon 10 mg tabletten.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Mechanische obstructie van het maag-darmkanaal en de urinewegen.
- Gekende overgevoeligheid voor pyridostigmine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van myorelaxantie, zoals suxamethonium.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Mestinon bij patiënten met astma, een chronisch obstructieve longziekte, epilepsie, ziekte van Parkinson, vagotonie, hartritmestoornissen zoals bradycardie of atrioventriculaire blok (oudere patiënten lijden vaker aan hartritmestoornissen als jonge volwassenen), hypotensie, recente coronaire occlusie, diabetes mellitus, maagulcus, hyperthyroïdie en na heelkundige ingrepen op de maag of de darmen.

Bij inname van relatief hoge doses van Mestinon door patiënten met myasthenie, kan het noodzakelijk zijn om atropine of andere anticholinergica toe te dienen om het effect van de muscarine te neutraliseren.

Dit geneesmiddel dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met anti-MuSK antilichamen omdat ze vaak overgevoelig zijn voor acetylcholine.

Inname van hoge doses Mestinon bij patiënten met een megacolon of verminderde gastro-intestinale functie dient vermeden te worden. Bij deze patiënten kan Mestinon zich accumuleren en toxisch zijn wanneer de maagdarmpmotiliteit weer normaal is.

Bij alle patiënten moeten we rekening houden met de mogelijkheid van een 'cholinerge crisis' door een overdosis van pyridostigminebromide en het verband leggen met een 'myasthene crisis' die te wijten is aan de verergering van de ziekte. Beide types crisissen manifesteren zich door een toegenomen spierzwakte. Voor de 'myasthene crisis' kan een intensievere anticholinesterasebehandeling nodig zijn, terwijl de 'cholinerge crisis' het onmiddellijk stopzetten van de behandeling vereist en er begeleidende maatregelen moeten getroffen worden met inbegrip van respiratoire ondersteuning.

De noodzaak om Mestinon te gebruiken kan afnemen na thymectomie.

Indien een patiënt niet zoals verwacht reageert op Mestinon, kan dit te wijten zijn aan een overdosis (zie onder overdosering).

#### *Tabletten 10 mg / Omhulde tabletten 60 mg*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Omhulde tabletten 60 mg*

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, malabsorptie van glucose-galactose of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De toediening van Mestinon samen met Prostigmine kan nuttig blijken in sommige gevallen die met Mestinon of Prostigmine alleen onvolledig onder controle zijn.

Bij myasthenia gravis kan atropine worden gebruikt als antagonist van de muscarine-bijwerkingen, zoals bradycardie en hypersecretie. In dit geval wordt bij elke inname van Mestinon atropinesulfaat (0,1 tot 0,25 mg) toegevoegd. Men mag dan echter niet uit het oog verliezen dat men aldus een middel verliest om de dosis te controleren en dat men het risico loopt op een overdosis zonder voorloperpteken.

Atropine kan ook worden gebruikt bij overdosis (zie overdosering).

Hyoscine is een andere muscarine antagonist van de effecten van Mestinon. Merk op dat de langzame gastro-intestinale motiliteit door atropine of hyoscine de absorptie van pyridostigminebromide beïnvloeden.

Wanneer de behandeling met Mestinon alleen (of met andere cholinesterase-inhibitoren) onvoldoende blijkt te zijn, kunnen corticosteroiden aan de behandeling worden toegevoegd. Bovendien kan de noodzaak om Mestinon te gebruiken verminderen wanneer bijkomende behandelingen (steroiden, immunosuppressiva) worden gegeven.

Onderstaande stoffen kunnen de blokkade van de neuromusculaire transmissie verergeren:

- curare en curariserende stoffen
- depolariserende myorelaxantia, zoals suxamethonium

SPK

- bepaalde antibiotica (neomycine, streptomycine, kanamycine)
- kinine en kinidine
- morfine en barbituraten.

De aminoglycoside antibiotica, lokale anesthetica en enkele algemene anesthetica, anti-aritmica, en andere producten die de neuromusculaire transmissie beïnvloeden, zoals DEET, kunnen interageren met Mestinon.

Pyridostigminebromide antagoniseert het effect van niet-depolariserende en depolariserende zoals pancuronium en vecuronium.

Mestinon mag niet worden gebruikt bij halothaan-anesthesie, maar mag wel worden toegediend na stopzetting van halothaan.

Methylcellulose en geneesmiddelen die methylcellulose als hulpstof bevatten, kunnen de absorptie van pyridostigminebromide volledig remmen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Vruchtbaarheid**

Studies over de voortplanting bij ratten hebben geen gegevens opgeleverd over het effect op de vruchtbaarheid van de man of de vrouw.

##### **Zwangerschap**

De veiligheid van pyridostigminebromide tijdens te zwangerschap en de borstvoeding werd niet nagegaan. In elk geval moeten de risico's en de voordelen voor het kind en de moeder worden geëvalueerd. Bij myasthenia gravis kan het echter nodig zijn de dosis Mestinon in het begin van de zwangerschap tijdelijk te verhogen. Bij zwangere patiënten die aan myasthenia gravis lijden, werden geen nadelige gevolgen van het geneesmiddel op het verloop van de zwangerschap vastgesteld.

Pyridostigminebromide gaat doorheen de placentabarrière.

Het nemen van te hoge doses pyridostigminebromide moet worden vermeden en de pasgeborenen moeten gemonitord worden op mogelijke effecten.

Studies over de voortplanting bij ratten en konijnen hebben geen teratogene gegevens opgeleverd maar wel over embryo/foetale toxiciteits effecten bij doseringen die voor de moeder toxisch zijn (zie rubriek 5.3).

##### **Borstvoeding**

Uit observaties blijkt dat de passage van pyridostigminebromide in moedermelk verwaarloosbaar is. Het gebruik van Mestinon tijdens de borstvoedingsperiode is mogelijk maar men moet de nodige aandacht hebben voor mogelijke effecten op zuigelingen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Omwille van miosis en accommodatiestoornissen veroorzaakt door het gebruik van Mestinon of door een onaangepaste behandeling van myasthenia gravis, kan dit geneesmiddel de

gezichtsscherpte verstoren. Hierdoor kan Mestinon invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De ongewenste effecten zijn te wijten aan een toename van de cholinerge farmacologische activiteit van Mestinon. Zoals alle cholinerge stoffen kan Mestinon ongewenste functionele effecten veroorzaken op het autonoom zenuwstelsel.

**Van het muscarine type:** nausea, braken, diarree, buikkrampen, toename van de peristaltiek, de speekselsecretie, de bronchiale secretie, het zweten, myosis en bradycardie.

**Van het nicotine type:** krampen, spierfasciculaties en vermoeidheid.

Spiervermoeidheid kan een teken zijn van een te lage dosis, maar ook van overdosis (zie overdosering).

Zoals alle substanties die bromiden bevatten, kan Mestinon huiduitslag veroorzaken.

In de klassen van orgaansystemen worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van frequentie, waarbij de volgende categorieën:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $<1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $<1/1000$ )

Zeer zelden ( $<1/10000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### *Oogaandoeningen*

Niet bekend: Miosis, toename van de tranenvloed, accommodatiestoornissen

##### *Hartaandoeningen*

Niet bekend: aritmie (waaronder bradycardie, tachycardie en atrioventriculaire blok), syncope en hypotensie (zie "Overdosering").

##### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Niet bekend: verhoogde bronchiale secreties gecombineerd met bronchoconstrictie

##### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Niet bekend: misselijkheid, braken, diarree, buikkrampen, verhoogde peristaltiek, speekselvloed

##### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Zelden: huiduitslag (verdwijnt meestal kort na het stoppen van de medicatie, geneesmiddelen op basis van bromide dienen dan niet meer gebruikt te worden)

Niet bekend: hyperidrose

##### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Niet bekend: toegenomen spierzwakte, fasciculatie, tremor en spierkrampen of hypotonie (zie Overdosering)

### *Nier- en urinewegaandoeningen*

Niet bekend: Overactieve blaas

Deze symptomen kunnen een teken zijn van een 'cholinerge crisis' en de arts moet onmiddellijk geraadpleegd worden om de diagnose te verduidelijken (zie 'Overdosering').

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

#### België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

Een overdosis kan leiden tot een 'cholinerge crisis' gekenmerkt door ernstige muscarinerge en nicotinerige symptomen met uitgesproken vermoeidheid van de spieren. Cardiovasculaire en respiratoire insufficiëntie kunnen ook voorkomen.

**Symptomen:** nausea, braken, diarree, buikkrampen, toename van de peristaltiek, verhoogde speekselsecretie, bronchiale secreties, zweten, miosis, bradycardie (soms tachycardie) tot zelfs hartstilstand, syncopale reacties, hypotensie gaande tot cardiovasculaire collaps, spierfasciculaties, spierkrampen, spiervermoeidheid met mogelijks verlamming, apneu en zuurstoftekort in de hersenen bij aantasting van de ademhalingspijpen.

Effecten op het centraal zenuwstelsel zoals rusteloosheid, verwarde toestand, spraakstoornissen, nervositeit, prikkelbaarheid, visuele hallucinaties, dysartrie, convulsies en coma kunnen optreden.

Indien men atropine voorschrijft om de muscarinerge bijwerkingen te verminderen, zullen deze symptomen achterwege blijven.

**Behandeling:** Mestinon en alle andere cholinesterase-inhibitoren onmiddellijk stopzetten en 1 tot 2 mg atropinesulfaat traag I.V. toedienen. Naargelang de evolutie van de polsfrequentie kan deze dosis zo nodig om de 5 tot 30 minuten worden herhaald. De overbrenging naar een ziekenhuis voor eventuele kunstmatige beademing kan aangewezen zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: cholinesteraseremmers.

ATC-code: N07A A02

### Werkingsmechanisme

Pyridostigmine is een parasymphaticomimeticum, een reversibele inhibitor van cholinesterase, het enzym dat acetylcholine afbreekt. Dit leidt tot een toename en een verlenging van het effect van acetylcholine.

### **Farmacodynamische effecten**

Pyridostigmine bevordert de transmissie van motorische en sensorische zenuwprikkels in het maag-darmkanaal, het urogenitale stelsel en andere organen, die gladde spieren bevatten; pyridostigmine bevordert de spierfunctie gedurende meerdere uren. Op klinisch vlak uit deze bevorderende werking van de zenuwprikkels zich vooral in een toename van de peristaltiek van de darmen, de ureters en de blaas. Pyridostigmine verhoogt ook de secreterende activiteit van de klieren, die door postganglionaire cholinerge vezels worden bezenuwd, met als gevolg een toename van de bronchiale, maag- en zweetsecretie. Pyridostigmine heeft een complex effect op het hart- en vaatstelsel; het belangrijkste effect is bradycardie met vermindering van het hartdebiet.

Het effect van pyridostigmine is progressiever en langer dan dat van Prostigmine.

Wijze van toediening	Begin van werking	Werkingsduur	Halfwaardetijd
PO	30 tot 45 minuten	3 tot 6 uur	1,5 tot 4,25 uur

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

Pyridostigmine toegediend via orale inname, wordt slecht geabsorbeerd, ongeveer 22-25 %. De snelheid en mate van absorptie vertonen grote individuele verschillen.

Wanneer doses van 120 mg, 120-370 mg en 180-1440 mg aan gezonde vrijwilligers dagelijks toegediend worden, is de biodisponibiliteit van pyridostigminebromide na orale inname respectievelijk 7,6 %, 18,9 % en 3-4 %, met een  $C_{max}$  van 40-80  $\mu\text{g/l}$ , 20-100  $\mu\text{g/l}$  en 180  $\mu\text{g/l}$  in een  $T_{max}$  van 3-4 uur, 1,5-6 uur en 1,5 uur. Deze lage biodisponibiliteit die zeer sterkt verschilt naargelang de studies, wordt toegeschreven aan het lage absorptievermogen van pyridostigminebromide. Bij patiënten met myasthenia gravis, kan de biodisponibiliteit na orale inname verminderen tot 3,3 %.

Pyridostigminebromide bindt zich niet aan plasmaproteïnen. Het schijnbare distributievolume na intraveneuze toediening is 1,03 l/kg tot 1,43 l/kg bij gezonde proefpersonen en 1,76 l/kg bij patiënten met myasthenia gravis.

Pyridostigmine gaat niet door de bloedhersenbarrière.

Er werd vastgesteld dat de concentratie van pyridostigmine in moedermelk 36 % tot 113 % is van die in het plasma van de moeder, hetgeen een zeer lage dosis impliceert voor het kind dat borstvoeding krijgt (ongeveer 0,1 % van de door de moeder ingenomen dosis per kilogram lichaamsgewicht).

### **Metabolisme**

Pyridostigminebromide wordt in beperkte mate gemetaboliseerd. Het wordt gehydrolyseerd door cholinesterase aanwezig in het plasma. De belangrijkste metaboliet van pyridostigminebromide is 3-hydroxy-N-methyl-pyridinium hydrolyseproduct.

### **Eliminatie**

De plasmaklaring is zeer snel, respectievelijk 0,65 l/h/kg bij gezonde proefpersonen en 0,29-1,0 l/h/kg voor patiënten met MG.

Systemische pyridostigminebromide (intraveneus) wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren (75-90%) als dusdanig en als inactieve metabolieten in een verhouding van ongeveer 4:1. Een totaal van 5-15% van een orale dosis wordt door de nieren op een dosisafhankelijke manier uitgescheiden als pyridostigminebromide. Dit reflecteert het lage absorptieniveau van oraal toegediende pyridostigmine.

Na intraveneuze toediening blijkt de terminale halfwaardetijd van eliminatie, respectievelijk 1,51-1,74 uur bij gezonde proefpersonen, 1,05 uur bij patiënten met myasthenia gravis en 0,38-1,86 uur bij patiënten die een heelkundige ingreep ondergingen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Studies over de voortplanting bij ratten en konijnen hebben geen teratogene gegevens opgeleverd maar wel embryo/foetale toxiciteitseffecten, met een verhoogde resorptie, afgenomen worpgrootte, verminderd lichaamsgewicht alsook een licht verhoogde incidentie op vertraagde ossificatie bij doseringen die toxisch zijn voor de moeder. Geen enkele studie op carcinogeniteit werd uitgevoerd met pyridostigminebromide.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

**Mestinon 10 mg tabletten** : Maiszetmeel, Siliciumdioxide anh., Zetmeel, Lactose, Talk, Magnesiumstearaat

**Mestinon 60 mg omhulde tabletten** : Siliciumdioxide anh., Zetmeel, Polyvidon, Maiszetmeel, Talk, Magnesiumstearaat q.s. 1 tablet, Rijstzetmeel, Arabische gom, Talk, Ijzeroxyde rood (E172), Ijzeroxyde geel (E172), Vloeibare paraffine, Vloeibare paraffine licht, Saccharose q.s.

1

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Mestinon 10 mg: 3 jaar

Na openen heeft Mestinon 10 mg een houdbaarheid van 6 maanden.

Mestinon 60 mg: 4 jaar

Na openen heeft Mestinon 60 mg een houdbaarheid van 3 maanden.



SPK

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

10 mg: Bewaren beneden 25°C

60 g: Bij kamertemperatuur bewaren (15-25°C)

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Mestinon 10 mg tabletten: 50, 100, 250 tabletten in een bruine fles

Mestinon 60 mg omhulde tabletten: 20, 100, 150 omhulde tabletten in een bruine fles. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzonder vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Viatrix Healthcare

Terhulpesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mestinon 10 mg tabletten: BE054704

Mestinon 60 mg omhulde tabletten: BE054713

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Mestinon 10 mg: 01.05.1963

Mestinon 60 mg: 01.06.1961

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

010/2023

Datum van goedkeuring: 07/2023