

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mestinon 10 mg comprimés
Mestinon 60 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mestinon 10 mg comprimés contient 10mg de bromure de pyridostigmine
Mestinon 60 mg comprimés enrobés contient 60 mg de bromure de pyridostigmine

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Mestinon 10 mg: comprimés (voie orale)
Mestinon 60 mg: comprimés enrobés (voie orale)

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la myasthénie grave

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement de la myasthénie grave : La posologie doit être adaptée individuellement selon l'état clinique et les données électrophysiologiques, mais surtout de façon à offrir au patient un maximum de confort et de sécurité.

Il est très important de déterminer le dosage optimal : une dose trop faible n'améliore pas suffisamment la fonction musculaire, tandis qu'un dosage trop élevé peut donner lieu à une intoxication cholinergique (voir « Surdosage »). Les taux plasmatiques varient entre 20 et 60 ng/ml.

Adultes

Des doses initiales de 30 à 120 mg sont administrées plusieurs fois par jour.

La durée d'action habituelle d'une dose est de 3 à 4 heures en journée ; une dose avant le coucher a une durée d'action souvent plus longue (6 heures). Cette dose est progressivement augmentée pour obtenir un résultat optimal. La dose quotidienne habituelle peut varier, en ordre de grandeur, de 300 à 1 200 mg par jour, mais certains patients requièrent un dosage plus élevé.

Nouveau-nés

En cas de myasthénie néonatale, il est préférable d'opter pour Prostigmine. Si ce traitement semble toutefois ne pas être approprié en raison, par exemple d'effets cholinergiques prononcés, on peut passer à Mestinon. Les doses de Mestinon varient de 5 (un demi-comprimé de 10 mg) à 10 mg (de 1,5 à 3,5 mg/kg) toutes les 3 à 4 heures, 30 à 60 minutes avant l'ingestion

d'aliments. Un traitement après la huitième semaine n'est nécessaire que dans de rares cas de myasthénie grave infantile congénitale et familiale.

Enfants :

Chez l'enfant, la posologie doit être minutieusement adaptée à titre individuel.

Moins de 6 ans : dose initiale de 30 mg/jour

Plus de 6 ans : dose initiale de 60 mg/jour

On augmente progressivement la dose de 15 à 30 mg par jour jusqu'à obtention d'une amélioration maximale. La dose recommandée est de 2,5 à 4,5 mg/kg toutes les 3 à 4 heures. Dose quotidienne totale habituelle : 30 à 360 mg. La fréquence de ces doses peut être adaptée selon les besoins du patient.

Si un patient est traité avec Prostigmine mais y devient résistant, Prostigmine peut être remplacé par Mestinon. Une dose de 60 mg de Mestinon équivaut à 15 mg de Prostigmine.

En cas d'insuffisance rénale et en fonction de sa sévérité, il pourrait s'avérer nécessaire de diminuer la dose (voir rubrique « Précautions particulières »).

Mode d'administration

Il est recommandé de prendre Mestinon environ une heure avant les repas afin d'éviter d'éventuels troubles de la mastication et de la déglutition.

Les traitements chez les enfants sont supportés par le comprimé Mestinon 10 mg.

4.3 Contre-indications

- Obstruction mécanique des voies gastro-intestinales et urinaires.
- Hypersensibilité avérée à la pyridostigmine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Administration simultanée de myorelaxant, comme le suxaméthonium.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé d'être vigilant en cas d'administration de Mestinon chez des patients souffrant d'asthme, de broncho-pneumopathie chronique obstructive, d'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de vagotonie, de troubles du rythme cardiaque tels que la bradycardie ou le bloc atrioventriculaire (les patients plus âgés sont plus susceptibles d'être atteints de troubles du rythme cardiaque que les jeunes adultes), d'hypotension, d'une occlusion coronaire récente, de diabète sucré, d'ulcère gastrique, d'hyperthyroïdie et après une quelconque intervention chirurgicale au niveau de l'estomac ou des intestins.

Quand des doses relativement élevées de Mestinon sont prises par des patients myasthéniques il peut être nécessaire d'administrer de l'atropine ou d'autres anti-cholinergiques pour neutraliser l'effet muscarinique.

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des anticorps anti-MuSK car ils présentent souvent une hypersensibilité à l'acétylcholine.

Il convient d'éviter des doses élevées de Mestinon chez des patients présentant un mégacôlon ou des fonctions gastro-intestinales amoindries. Chez ces patients, Mestinon peut s'accumuler et se révéler toxique lorsque la motilité gastro-intestinale revient à la normale.

Chez tous les patients, il faut garder à l'esprit la possibilité d'une « crise cholinergique », due à un surdosage de bromure de pyridostigmine, et sa différentiation par rapport à une « crise myasthénique », due à une aggravation de la maladie. Les deux types de crises se manifestent par une faiblesse musculaire augmentée mais alors que la « crise myasthénique » peut demander un traitement par anticholinestérase plus intensif, la « crise cholinergique » nécessite un arrêt immédiat du traitement et la mise en place de mesures d'accompagnement, incluant l'assistance respiratoire.

La nécessité d'utiliser Mestinon peut diminuer après une thymectomie.

Si un patient réagit de façon inattendue à Mestinon, cela peut être attribué à un surdosage (voir « Surdosage »).

Comprimés 10 mg/ Comprimés enrobés 60 mg

Les patients avec des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, le déficit en Lapp lactase ou la malabsorption de glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Comprimés enrobés 60 mg

Les patients avec des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, la malabsorption de glucose-galactose ou l'insuffisance sucrase-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration simultanée de Mestinon et Prostigmine peut s'avérer utile dans certains cas qui ne peuvent être complètement contrôlés avec Mestinon ou Prostigmine seuls.

En cas de myasthénie grave, l'atropine peut être utilisée comme antagoniste des effets secondaires de la muscarine, comme la bradycardie et l'hypersécrétion. Dans ce cas, du sulfate d'atropine (de 0,1 à 0,25 mg) est ajouté à chaque prise de Mestinon. Il convient toutefois de ne pas perdre de vue qu'on perd ainsi un moyen de contrôler la dose et qu'on prend le risque d'un surdosage sans signe précurseur. L'atropine peut également être utilisée en cas de surdosage (voir « Surdosage »). L'Hyoscine est un autre antagoniste des effets muscariniques de Mestinon. Il faut noter que la motilité gastro-intestinale ralentie causée par l'atropine ou l'hyoscine peut affecter l'absorption du bromure de pyridostigmine.

Lorsque le traitement avec Mestinon uniquement (ou d'autres inhibiteurs de la cholinestérase) s'avère insuffisant, il est autorisé d'ajouter des corticostéroïdes au traitement. En outre, la nécessité d'utiliser Mestinon peut diminuer quand des thérapies additionnelles (stéroïdes, immunosuppresseurs) sont administrées.

Les substances suivantes peuvent exacerber le blocage de la transmission neuromusculaire :

- curare et substances curarisantes
- myorelaxants dépolarisants comme le suxaméthonium
- certains antibiotiques (néomycine, streptomycine, kanamycine)

- quinine et quinidine
- morphine et barbituriques.

Les antibiotiques aminoglycosides, les anesthésiques locaux et certains anesthésiques généraux, les agents antiarythmiques et d'autres produits qui interfèrent avec la transmission neuromusculaire peuvent interagir avec Mestinon, comme par exemple le DEET.

Le bromure de pyridostigmine antagonise l'effet de myorelaxants non-dépolarisant comme le pancuronium et le vecuronium.

Il est déconseillé d'utiliser Mestinon en cas d'anesthésie par halothane, mais il peut toutefois être administré après arrêt d'halothane.

Le méthylcellulose et les médicaments contenant du méthylcellulose en tant qu'excipient peuvent inhiber complètement l'absorption du bromure de pyridostigmine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Les études sur la reproduction chez le rat n'ont pas révélé d'effet sur la fertilité du mâle ou de la femelle.

Grossesse

La sécurité du bromure de pyridostigmine au cours de la grossesse et de l'allaitement n'a pas été vérifiée. Quel que soit le cas, il convient d'évaluer les risques et les bienfaits pour l'enfant et la mère. En cas de myasthénie grave, il peut toutefois s'avérer nécessaire d'augmenter temporairement la dose de Mestinon en début de grossesse. L'expérience chez des patientes enceintes atteintes de myasthénie grave n'a pas révélé d'effet défavorable du médicament sur le déroulement de la grossesse.

Le bromure de pyridostigmine traverse la barrière placentaire. Une dose excessive de bromure de pyridostigmine doit être évitée et les nouveau-nés doivent être surveillés pour de possibles effets.

Des études sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont pas révélé d'effet tératogène mais bien des effets embryo/ foetotoxiques à des doses toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les observations indiquent que le passage du bromure de pyridostigmine dans le lait maternel est négligeable. L'usage de Mestinon est compatible avec l'allaitement mais il faut cependant observer attentivement les effets éventuels sur l'enfant allaité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

De par le myosis et les troubles de l'accommodation causés par Mestinon ou par un traitement inadéquat de la myasthénie grave, ce médicament peut perturber l'acuité visuelle et par conséquent l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont dus à une augmentation de l'activité pharmacologique cholinergique de Mestinon. Comme pour toutes les substances cholinergiques, Mestinon peut provoquer des effets fonctionnels indésirables sur le système nerveux autonome.

Du type muscarinique : nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, augmentation du péristaltisme, des sécrétions salivaires, des sécrétions bronchiques et de la sudation, myosis et bradycardie.

De type nicotinique : crampes, fasciculations musculaires et fatigue.

La fatigue musculaire peut être un signe de dosage trop faible, voire de surdosage (voir « Surdosage »).

Comme toutes les substances à base de bromure, Mestinon peut donner lieu à des éruptions cutanées.

Dans les classes de systèmes d'organes, les effets secondaires sont classés par ordre de fréquence selon les catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : Myosis, lacrymation accrue, troubles de l'accommodation.

Affections cardiaques

Fréquence indéterminée : arythmie (notamment la bradycardie, la tachycardie et le bloc atrioventriculaire) ainsi que syncope et hypotension (voir « Surdosage »).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : augmentation des sécrétions bronchiques combinée à une bronchoconstriction.

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, augmentation du péristaltisme, des sécrétions salivaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : éruption cutanée (disparaît habituellement peu après l'arrêt de la médication, les médicaments à base de bromure ne devant alors plus être pris).

Fréquence indéterminée : hyperidrose

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire accrue, fasciculation, tremblements et crampes musculaires ou hypotonie musculaire (voir « Surdosage »).

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : urgences mictionnelles

Ces symptômes pouvant être le signe d'une « crise cholinergique », le médecin doit être averti immédiatement pour clarifier le diagnostic (voir « Surdosage »).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un surdosage peut amener à une « crise cholinergique » caractérisée par des symptômes muscariniques et nicotiques sévères de fatigue musculaire bien marquée. Une insuffisance cardiovasculaire et respiratoire peut aussi survenir.

Symptômes : nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, augmentation du péristaltisme, des sécrétions salivaires, des sécrétions bronchiques et de la sudation, myosis, bradycardie (parfois tachycardie) jusqu'à l'arrêt cardiaque, réactions syncopales, hypotension jusqu'au collapsus cardiovasculaire, fasciculations, crampes musculaires et fatigue musculaire jusqu'à la paralysie et une apnée et une anoxie cérébrale si les muscles respiratoires sont atteints.

Les effets sur le système nerveux central peuvent inclure une agitation, un état confus, un trouble de l'élocution, une nervosité, une irritabilité, des hallucinations visuelles, de la dysarthrie, des convulsions et un coma.

Si on prescrit de l'atropine pour lutter contre les effets secondaires de la muscarine, ces symptômes ne se manifesteront pas.

Traitement : arrêter immédiatement Mestinon et tous les autres inhibiteurs de la cholinestérase et administrer de 1 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie IV lente. En fonction de l'évolution du

pouls, cette dose peut être répétée toutes les 5 à 30 minutes si nécessaire. Une hospitalisation peut être indiquée pour une respiration artificielle éventuelle.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la cholinestérase.

Code ATC : N07AA02

Mécanisme d'action

La pyridostigmine est un parasymphicomimétique, un inhibiteur réversible de la cholinestérase, l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine. Ceci donne lieu à une augmentation et à un prolongement de l'effet de l'acétylcholine.

Effets pharmacodynamiques

La pyridostigmine favorise la transmission de l'influx nerveux moteur et sensoriel dans le tractus gastro-intestinal, le système urogénital et d'autres organes où on trouve des muscles lisses ; la pyridostigmine favorise la fonction musculaire pendant plusieurs heures.

Sur le plan clinique, cet effet stimulant de l'influx nerveux se manifeste principalement par une augmentation du péristaltisme au niveau des intestins, des uretères et de la vessie. La pyridostigmine augmente également les sécrétions au niveau des glandes, innervées par des fibres nerveuses cholinergiques post-ganglionnaires, donnant lieu à une augmentation des sécrétions bronchiques et gastriques et de la sudation. La pyridostigmine exerce un effet complexe sur le système cardiovasculaire, l'effet principal étant la bradycardie avec diminution du débit cardiaque.

L'effet de la pyridostigmine est plus progressif et plus prolongé que celui de Prostigmine.

Mode d'administration	Début de l'activité	Durée de l'activité	Demi-vie
PO	De 30 à 45 minutes	De 3 à 6 heures	De 1,5 à 4,25 heures

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pyridostigmine par voie orale est peu absorbée, environ 22-25%. Le taux et le degré d'absorption révèlent de fortes différences inter-individuelles.

Quand il est administré à des volontaires sains à des doses orales quotidiennes de 120 mg, 120-370 mg et 180-1440 mg, la biodisponibilité du bromure de pyridostigmine après prise orale est de 7,6%, 18,9% et 3-4% avec un C_{max} de 40-80 µg/L, 20-100 µg/L et 180 µg/L à un t_{max} de 3-4 h, 1,5-6 h et 1,5 h respectivement. Cette biodisponibilité faible et hautement variable à travers les études est attribuée au faible degré d'absorption du bromure de pyridostigmine. Chez les patients atteints de myasthénie grave, la biodisponibilité après prise orale peut diminuer jusqu'à 3,3%.

Le bromure de pyridostigmine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent après administration intraveineuse est de 1,03 L/kg à 1,43 L/kg chez des sujets sains et de 1,76 L/kg chez des patients atteints de myasthénie grave.

La pyridostigmine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.

Il a été constaté que la concentration de pyridostigmine dans le lait maternel est de 36% à 113% de celle dans le plasma maternel, ce qui implique une très faible dose pour le bébé allaité (environ 0,1% de la dose prise par la mère par kilogramme de poids corporel).

Métabolisme

Le bromure de pyridostigmine n'est métabolisé qu'à un faible degré. Il est hydrolysé par les cholinestérases plasmatiques. Le métabolite principal du bromure de pyridostigmine est le produit d'hydrolyse 3-hydroxy-N-méthyl-pyridinium.

Elimination

La clairance plasmatique est très rapide avec 0,65 L/h/kg chez les sujets sains et 0,29-1,0 L/h/kg chez les patients myasthéniques respectivement.

Le bromure de pyridostigmine systémique (intraveineux) est principalement excrété par les reins (75-90%) sous forme de composé parent et de métabolites inactifs dans un rapport d'environ 4 :1. Un total de 5-15% de la dose orale est excrété de manière dose-dépendante par les reins sous forme de composé parent, reflétant ainsi le faible degré d'absorption de la pyridostigmine par voie orale.

Après administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination terminale apparente est de 1,51-1,74 h chez des sujets sains, de 1,05 h chez des patients myasthéniques et de 0,38-1,86 h chez des patients ayant subi une opération chirurgicale, respectivement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme selon des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à dose unique et à doses multiples et de génotoxicité. Des études sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont pas révélé d'effet tératogène mais bien des effets embryo/ foetotoxiques avec une résorption accrue, une taille de portée réduite, une réduction du poids corporel ainsi qu'une incidence légèrement accrue de retard d'ossification à des doses toxiques pour la mère. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le bromure de pyridostigmine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mestinon 10 mg comprimés : amidon de maïs, dioxyde de silice anhydre, amidon, lactose, talc, stéarate de magnésium.

Mestinon 60 mg comprimés enrobés : dioxyde de silice anhydre, amidon, polyvidone, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium q.s.1 comprimé, amidon de riz, gomme arabique, talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), paraffine liquide, paraffine liquide légère, saccharose q.s. 1 comprimé.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Mestinon 10 mg : 3 ans

RCP

Après ouverture, Mestinon 10 mg a une durée de conservation de 6 mois.

Mestinon 60 mg : 4 ans

Après ouverture, Mestinon 60 mg a une durée de conservation de 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

10 mg : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

60 mg : Conserver à une température ambiante (15 - 25°C).

A conserver dans son emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Mestinon 10 mg comprimés : 50, 100, 250 comprimés dans un flacon brun.

Mestinon 60 mg comprimés enrobés : 20, 100, 150 comprimés enrobés dans un flacon brun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

Mestinon 10 mg comprimés: BE054704

Mestinon 60 mg comprimés enrobés: BE054713

LU:

Mestinon 10 mg comprimés: 1996053482

- 0071419: 1*50 cpr. (flacon)

Mestinon 60 mg comprimés enrobés: 1996053483

- 0071453: 1*150 cpr. (flacon)

- 0811008: 1*20 cpr. (flacon)

- 0811011: 1*100 cpr. (flacon)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Mestinon 10 mg: 01.05.1963

Mestinon 60 mg: 01.06.1961

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

RCP

10/2023

Date d'approbation : 07/2023