

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 pyridostigminebromide.

Mestinon 60 mg omhulde tabletten bevat 60 mg pyridostigminebromide.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Mestinon 10 mg tabletten:

Lactose: 30 mg per tablet

Mestinon 60 mg omhulde tabletten:

Sucrose: 161,6 mg per omhulde tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Mestinon 10 mg: tabletten (voor orale toediening).

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van myasthenia gravis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 rubriek 4.9). De plasmaspiegels variëren tussen 20 en 60 ng/ml.

Volwassenen

De dosis pyridostigmine voor de behandeling van myasthenia gravis moet individueel worden bepaald, op basis van de ernst van de ziekte en de therapeutische respons. Derhalve wordt het doseringsadvies slechts als richtlijn gegeven.

De doses van 30 tot 120 mg pyridostigmine worden 2 tot 4 keer per dag toegediend, met regelmatige tussenpozen gedurende de dag. 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 totale dagdosis is doorgaans tussen 120 en 1.200 mg, maar hogere doses kunnen noodzakelijk zijn afhankelijk van de dosistitratie.

De totale dosis moet over de volledige dag en, indien nodig, over de nacht worden verdeeld op basis van de respons. Grotere delen van de dagdosis dienen te worden toegediend op momenten van grotere vermoeidheid.

Pediatrische patiënten

Wanneer het geneesmiddel bij kinderen wordt gebruikt, moet de dosis zorgvuldig worden aangepast.

Pasgeborenen

Bij neonatale myasthenia gaat de voorkeur meestal uit naar behandeling met neostigmine. Indien deze behandeling echter ongeschikt blijkt te zijn (bijv. wegens ernstige cholinerge bijwerkingen), kan pyridostigmine worden toegediend.

Neonatale myasthenia komt soms voor bij kinderen die geboren worden uit een moeder met deze aandoening. De spierzwakte houdt doorgaans slechts enkele dagen of weken na de geboorte aan. De behandeling is dus tijdelijk.

Aanbevolen dosis: 5 mg elke 4 tot 6 uur, 30 tot 60 minuten voorafgaand aan voeding. Deze dosis moet geleidelijk worden verlaagd totdat het geneesmiddel kan worden stopgezet.

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 gebruikelijke totale dagelijkse dosis is 30 tot 360 mg. De frequentie van deze dosissen dient aan de behoefte van de patiënt aangepast te worden.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen specifiek doseringsadvies voor Mestinon bij oudere patiënten.

Nierinsufficiëntie

Pyridostigmine wordt voornamelijk in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden. Derhalve kunnen lagere doses nodig zijn bij patiënten met nierinsufficiëntie, en moet de dosering worden aangepast op basis van het effect.

Leverinsufficiëntie

Er is geen specifiek doseringsadvies voor Mestinon bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

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

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

Bij alle patiënten moeten we rekening houden met de mogelijkheid van een cholinerge crisis door een overdosis pyridostigmine, 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.

Een cholinerge crisis ontstaat als gevolg van overstimulatie van de nicotine- en muscarinereceptoren ter hoogte van de neuromusculaire overgang. De overmatige ophoping van acetylcholine (ACh) bij de neuromusculaire overgang en de synapsen veroorzaakt symptomen van muscarine- en nicotinetoxiciteit. Bij een cholinerge crisis worden twee soorten antidotum gebruikt: atropine en oxime.

Er is uiterste voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Mestinon aan patiënten met obstructieve ademhalingsaandoeningen, zoals bronchiale astma en chronische obstructieve longziekten (COPD).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met:

- hartritmestoornissen zoals bradycardie of atrioventriculaire blok (oudere patiënten lijden vaker aan hartritmestoornissen dan jongvolwassenen)
- recente coronaire occlusie
- hypotensie
- vagotonie
- maagulcus
- epilepsie
- ziekte van Parkinson
- hyperthyroïdie
- diabetes mellitus
- na heelkundige ingrepen aan de maag of de darmen

- nierinsufficiëntie. Pyridostigmine heeft een langere werkingsduur in geval van nierinsufficiëntie en de dosis moet derhalve worden aangepast.

Bij inname van relatief hoge doses van pyridostigmine door patiënten met myasthenie, kan het noodzakelijk zijn om atropine of andere anticholinergica toe te dienen om specifiek het muscarine effect van pyridostigmine te neutraliseren, terwijl het nicotinerge effect blijft behouden.

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.

Indien een patiënt niet zoals verwacht reageert op Mestinon, kan dit te wijten zijn aan een overdosis (zie rubriek 4.9).

Tabletten 10 mg bevatten lactose

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

Omhulde tabletten 60 mg bevatten sacharose

Patiënten met een Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Immunosuppressiva, corticosteroïden

De noodzaak om pyridostigmine te gebruiken, kan afnemen bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden of immunosuppressiva.

Desondanks kan het toevoegen van nieuwe corticosteroïden de symptomen van myasthenia gravis verergeren. De corticosteroïde kan aanvankelijk met een lage dosis worden toegevoegd die dan geleidelijk wordt verhoogd.

Thymectomie

De noodzaak om pyridostigmine toe te dienen, kan afnemen na een thymectomie.

Methylcellulose

Methylcellulose en geneesmiddelen die methylcellulose als hulpstof bevatten, kunnen de opname van pyridostigmine volledig remmen.

Antimuscarinerge middelen

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 pyridostigmine 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 voorlooptekenen. Atropine kan ook worden gebruikt bij overdosis (zie rubriek 4.9). Hyoscine is een andere muscarine antagonist van de effecten van pyridostigmine. Merk op dat de langzame gastro-intestinale motiliteit door atropine of hyoscine de absorptie van pyridostigmine beïnvloeden.

Myorelaxantia

Pyridostigmine antagoniseert het effect van niet-depolariserende myorelaxantia (bijvoorbeeld curare en curariserende stoffen, pancuronium en vecuronium). Pyridostigmine kan het effect van depolariserende myorelaxantia zoals suxamethonium verlengen. De dosis moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Overige

Antibiotica

Aminoglycoside antibiotica, lokale anesthetica en enkele algemene anesthetica, anti-aritmica en andere producten die de neuromusculaire transmissie beïnvloeden, kunnen interageren met pyridostigmine, bijvoorbeeld DEET.

Aminoglycoside antibiotica (neomycine, streptomycine, kanamycine) kunnen fungeren als neuromusculaire blokkers en daardoor de effecten van pyridostigmine tegenwerken. Overweeg indien nodig andere antibiotica. Pyridostigmine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met deze aandoeningen of die deze geneesmiddelen gebruiken, met nauwkeurige dosering en monitoring om complicaties te voorkomen.

Anesthetica

Pyridostigmine beïnvloedt lokale ester-anesthetica door plasmacholinesterase te remmen dat nodig is voor hun metabolisme, wat kan leiden tot een verlenging van hun werkingsduur.

Bepaalde anesthetica hebben schadelijke effecten op de neuromusculaire transmissie en zijn in verband gebracht met verergering van de symptomen van myasthenia gravis, het uitlokken van MG-crisis of het onthullen van eerder niet-gediagnosticeerde gevallen.

Patiënten moeten hiervoor nauwlettend worden opgevolgd en de dosis moet indien nodig worden aangepast.

Cardiovasculaire geneesmiddelen (zoals bètablokkers, calciumantagonisten en anti-aritmica)

Bepaalde cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, calciumantagonisten en anti-aritmica) hebben schadelijke effecten op de neuromusculaire transmissie en zijn in verband gebracht met verergering van de symptomen van myasthenia gravis.

Pyridostigmine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met deze aandoeningen of die deze geneesmiddelen gebruiken, met nauwkeurige dosering en monitoring om complicaties te voorkomen.

Onderstaande stoffen kunnen de blokkade van de neuromusculaire transmissie verergeren:

- kinine en kinidine

Er is waargenomen dat kinidine de spierzwakte kan verergeren of de symptomen van myasthenia gravis kan onthullen. Het kan dus de effecten van pyridostigmine tegenwerken.

- morfine en barbituraten

Morfine veroorzaakt een arteriële en veneuze dilatatie (gedeeltelijk door de afgifte van histamine), en orthostatische hypotensie kan verergeren in aanwezigheid van pyridostigmine.

Barbituraten moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die vooraf met pyridostigmine zijn behandeld.

De dosis moet bijgevolg worden aangepast.

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

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 pyridostigmine tijdens de zwangerschap 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 pyridostigmine 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.

Aangezien de ernst van myasthenia gravis tijdens de zwangerschap vaak aanzienlijk schommelt, is bijzondere aandacht vereist om een cholinerge crisis als gevolg van overdosering te voorkomen. Omdat pyridostigmine doorheen de placentabarrière gaat, moet het nemen van te hoge doses pyridostigmine 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 toxiciteitseffecten bij doseringen die voor de moeder toxisch zijn (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

De veiligheid van pyridostigmine tijdens het geven van borstvoeding werd niet vastgesteld. Uit observaties blijkt dat de passage van pyridostigmine 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

Miosis en accommodatiestoornissen die worden veroorzaakt door het gebruik van Mestinon of door een onaangepaste behandeling van myasthenia gravis, kunnen de gezichtsscherpte verstoren. Hierdoor kan Mestinon invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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.

Tabel met bijwerkingen

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)

Bijwerkingen zijn spontaan gemeld na het in de handel brengen van het geneesmiddel, waardoor een frequentie niet kan worden geschat op basis van de beschikbare gegevens.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: medicamenteuze overgevoeligheid

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: syncope

Oogaandoeningen

Niet bekend: mosis, toename van de tranenvloed, accommodatiestoornissen (bijv. wazig zien)

Hartaandoeningen

Niet bekend: aritmie (waaronder bradycardie, tachycardie en atrioventriculaire blok), Prinzmetal-angina

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: blozen, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: verhoogde bronchiale secreties gecombineerd met bronchoconstrictie

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: misselijkheid, braken, diarree, verhoogde peristaltiek, speekselvloed, buikklasten (bijvoorbeeld ongemak, pijn, krampen, enz.)

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: hyperhidrose, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: toegenomen spierzwakte, fasciculatie (spiertrekkingen), tremor en spierkrampen of hypotonie (zie rubriek 4.9)

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 rubriek 4.9).

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Spiervermoeidheid kan een teken zijn van een te lage dosis, maar ook van overdosis (zie rubriek 4.9).

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

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een overdosis kan leiden tot een cholinerge crisis gekenmerkt door ernstige muscarinerge en nicotinerge symptomen. Cardiovasculaire en respiratoire insufficiëntie kunnen ook voorkomen.

Symptomen:

Muscarinerge effecten

Nausea, braken, diarree, buikkrampen, toename van de peristaltiek, verhoogde speekselsecretie, bronchiale secreties, zweten, bronchospasme, miosis.

Nicotinerge effecten

Spiervasciculaties, spierkrampen, spierversmoeidheid met mogelijks verlamming, die in ernstige gevallen kunnen leiden tot apneu en zuurstoftekort in de hersenen bij aantasting van de ademhalingspiersien.

Bradycardie (soms tachycardie) tot zelfs hartstilstand, syncopale reacties, hypotensie gaande tot cardiovasculaire collaps kunnen zich ook voordoen.

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

Behandeling: Mestinon en alle andere cholinesterase-inhibitoren onmiddellijk stopzetten en 1 tot 2 mg atropinesulfaat traag I.V. toedienen (antidotum voor muscarinerge effecten). 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 verhoogt de biologische beschikbaarheid van acetylcholine en verbetert de overdracht van zenuwimpulsen ter hoogte van de neuromusculaire verbindingen.

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 ter hoogte van de synaptische spleet.

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 passeert de bloed-hersenbarrière niet. Pyridostigmine heeft een langere werkingsduur dan neostigmine (Prostigmine), hoewel het effect langer op zich laat wachten (doorgaans tussen 30 en 60 minuten). Omdat het een zwakker muscarinerg effect heeft dan neostigmine, wordt het over het algemeen veel beter verdragen door patiënten met myasthenia gravis, voor wie de langere werkingsduur bovendien een voordeel is.

Wijze van toediening	Begin van werking	Werkingsduur	Halfwaardetijd
PO	30 tot 60 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 µg/l, 20-100 µg/l en 180 µg/l in een $T_{\max}$ van 3-4 uur, 1,5-6 uur en 1,5 uur. Deze lage biodisponibiliteit die zeer sterk 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 %.

Lineariteit/non-lineariteit

Pyridostigmine vertoont een ongeveer lineaire kinetiek met een directe correlatie tussen de dosis en het plasma-gebied onder de curve (AUC).

Invloed van voedsel

Wanneer pyridostigmine oraal met voedsel wordt ingenomen, ontstaat er een vlakkere piek in de plasmaconcentratie-tijdcurve. De maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 90 minuten later bereikt dan bij nuchtere proefpersonen, maar zonder verandering in de biologische beschikbaarheid of het gebied onder de curve.

Distributie

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, 1,76 l/kg bij patiënten met myasthenia gravis en 0,53 tot 1,1 l/kg bij patiënten die een chirurgische ingreep hebben ondergaan.

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).

Biotransformatie

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, namelijk 0,65 l/h/kg bij gezonde proefpersonen, 0,29-1,0 l/h/kg voor patiënten met MG en 0,52 tot 0,98 l/kg bij patiënten die een chirurgische ingreep hebben ondergaan.

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, 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.

Na orale toediening bedraagt de terminale halfwaardetijd 3 tot 4 uur.

De klaring van pyridostigmine is verminderd en de terminale halfwaardetijd is verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

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 pyridostigmine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Mestinon 10 mg tabletten : Maiszetmeel, Watervrij Siliciumdioxide, Zetmeel, Lactose, Talk, Magnesiumstearaat

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

10 mg: Bewaren beneden 25°C

60 mg: 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 bijzondere vereisten.

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

Viatis Healthcare
Terhulpsessesteenweg 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

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026