Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mestinon 10, tabletten 10 mg
Mestinon 60, dragees 60 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Mestinon bevat als werkzame stof pyridostigminebromide.

Per tablet 10 mg pyridostigminebromide.
Per dragee 60 mg pyridostigminebromide.

Hulpstoffen met bekend effect:
Mestinon 10 tablet:
Lactose: 28,4 mg per tablet

Mestinon 60, dragee:
Sucrose: 161,6 mg per dragee

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Mestinon 10: tablet
Mestinon 60: dragee

Mestinon 10 is een witte, ronde, biconvexe tablet met een diameter van 8 mm.
Mestinon 60 is een ronde, lichtoranje, biconvexe dragee.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van myasthenia gravis.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Bij het gebruik van Mestinon is het belangrijk te onthouden dat het volledige effect geleidelijk optreedt - meestal binnen 15-30 minuten - na orale toediening. Vanwege verschil in absorptie, metabolisme en excretie varieert de benodigde dosis sterk en moet daarom worden afgestemd op de individuele behoefte van de patiënt.

Dosering:

Volwassenen:

begindosis 30-60 mg, 3-4 maal daags; aanpassing van de dosis voor zover noodzakelijk tot een totale dosis van 0,3 - 1,2 g per dag.

Pediatrische patiënten:
De benodigde dosering bij pediatrische patiënten moet, net als bij volwassenen, bepaald worden door zorgvuldige titraties tot een bevredigende effectiviteit is bereikt met een acceptabele tolerantie.

Pasgeborenen
Pyridostigmine wordt niet aanbevolen bij neonatale myasthenia (zie rubriek 4.4.). Indien toegepast is de aanbevolen dosering: 1 mg/kg tot maximaal 7 mg oraal iedere 4 tot 6 uur, 30-60 minuten voor voeding. Een behandeling van meer dan 8 weken na de geboorte kan noodzakelijk zijn in sommige zeldzame gevallen van congenitale en erfelijke infantiele myasthenia.

Kinderen
1 mg/kg tot maximaal 7 mg/kg per dag in 6 doses.
De totale dagelijkse behoefte ligt over het algemeen tussen de 30 en 360 mg.

Patiënten met slikmoeilijkheden kunnen fijngemaakte tabletten nemen in plaats van dragees.

Bij myasthenia gravis is een dosis effectief gedurende ongeveer 4 uur overdag, terwijl ’s nachts meestal een effect van ongeveer 6 uur verwacht kan worden als gevolg van verminderde fysieke inspanning.

Het is aan te bevelen de toedieningstijden zo te kiezen dat het maximale effect samenvalt met de grootste fysieke inspanning, zoals opstaan en rond de maaltijd.

Om het curare effect om te keren, wordt het gebruik van "Prostigmin" (Handelsmerk, actieve ingrediënt: neostigmine) aanbevolen in plaats van Mestinon.

Speciale doseringsaanwijzingen:

Ouderen
Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen voor Mestinon bij ouderen.

Nierfunctiestoornissen
Pyridostigmine wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine. Derhalve kunnen lagere doses nodig zijn bij patiënten met nierfunctiestoornissen. De behandeling moet gebaseerd zijn op titratie van het geneesmiddel op geleide van effect.

Leverfunctiestoornissen
Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen voor Mestinon bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Wijze van toediening
Mestinon dient met water te worden ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Mestinon is gecontraïndiceerd bij mechanische obstructie van de darm of urinewegen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale aandacht is vereist als Mestinon wordt gegeven aan patiënten met astma bronchiale, COPD of diabetes mellitus en na gastrointestinale operaties.
Tevens is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Mestinon bij patiënten met aritmieën, zoals bradycardie en AV-blokkade. Hetzelfde geldt voor patiënten met een recente coronair afsluiting, hypotensie, vagotonie, maagzweer, epilepsie of parkinsonisme of hyperthyreoïdie.
Als een patiënt niet de gewenste respons vertoont op behandeling met Mestinon kan dit veroorzaakt worden door overdosering (zie Overdosering).

In verband met langere halfwaardetijd en langere werkingsduur van pyridostigmine, is pyridostigmine minder geschikt voor de behandeling van neonatale myasthenie dan neostigmine. Indien neostigmine echter ongeschikt is (bijvoorbeeld in geval van ernstige cholinerge bijwerkingen) kan Mestinon gebruikt worden.

Mestinon wordt onveranderd, voornamelijk door de nieren, uitgescheiden. Lagere doseringen kunnen daarom noodzakelijk zijn bij patiënten met een nierziekte en de dosering dient door titratie op geleide van het effect te worden vastgesteld.

Wanneer relatief hoge doses pyridostigmine bromide worden ingenomen door myasthenia gravis patiënten, kan het noodzakelijk zijn atropine of andere anticholinerge agonisten toe te dienen om het muscarine effect te onderdrukken.

In alle patiënten die pyridostigmine bromide nemen is er een risico op een cholinerge crisis door overdosering. Dit verschilt wezenlijk van een myasthenia gravis crisis die het gevolg is van toenemende ernst van de aandoening. Beide type aandoeningen openbaren zich door middel van toenemende spierzwakte. Daar waar een myasthenia gravis crisis meer en intensievere anticholinesterase behandeling nodig heeft, geldt het tegenovergestelde voor een cholinerge crisis waarbij de behandeling met pyridostigmine bromide direct dient te worden gestopt. Daarbij moeten additionele maatregelen worden genomen zoals beademing (Zie rubriek 4.9).
Na thymectonie is mogelijk minder Mestinon nodig.

Mestinon 10 bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Mestinon 60 bevat sucrose. 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

Pyridostigmine bromide antagoneert het effect van niet depolariserende spierverslappers (zoals pancuronium en vecuronium).

Atropine en scopolamine antagoneren het cholinerge effect van pyridostigmine, vooral bradycardie en hypersecretie. Men dient hierbij op te merken dat de verminderde gastro-intestinale motiliteit die wordt veroorzaakt door deze middelen de absorptie van pyridostigmine bromide kan beïnvloeden.

Pyridostigmine dient niet gegeven te worden in combinatie met depolariserende spierverslappers zoals suxamethonium, het kan het effect van deze middelen verlengen.

Immuunsysteem onderdrukkende medicijnen
De behoefte aan pyridostigmine bromide kan verlaagd zijn bij gelijktijdig gebruik van steroïden of immuunsysteem onderdrukkende middelen in het algemeen.
Daarentegen kan een nieuwe toevoeging van steroïden initieel de symptomen van myasthenia gravis doen verergeren.

Methylcellulose
Methylcellulose en medicijnen die methylcellulose als drager of vulstof bevatten kunnen de absorptie van pyridostigmine bromide blokkeren.

Andere medicijnen
Aminoglycoside antibiotica, lokale en sommige algehele anesthetica, anti arrhythmica en andere medicijnen die interfereren met neuromusculaire transmissie kunnen de werkzaamheid van pyridostigmine bromide negatief beïnvloeden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pyridostigmine tijdens de zwangerschap wijst tot nu toe niet op nadelige effecten voor de foetus. Pyridostigmine passeert de placenta.
Intraveneuze toediening van pyridostigmine kan contracties van de uterus opwekken. Het risico op premature contracties is vooral hoog als het geneesmiddel tegen het einde van de zwangerschapsperiode wordt toegediend. Er zijn onvoldoende gegevens uit dierstudies over het gebruik van pyridostigmine tijdens de zwangerschap (zie rubriek 5.3). Mestinon kan op strikte indicatie tijdens de zwangerschap gebruikt worden, wanneer de ernst van de aandoening opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Aangezien de ernst van myasthenia gravis tijdens de zwangerschap zeer kan fluctueren, is bijzondere voorzichtigheid geboden om een cholinerge crisis door een overdosering te voorkomen.

Borstvoeding
Pyridostigmine wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Aangezien pyridostigmine oraal weinig biologisch beschikbaar is (10-20%), is de kans klein dat significante hoeveelheden de zuigeling bereiken. De concentratie van pyridostigmine in moedermelk is 36 tot 113% vergeleken met de plasmaspiegel van de moeder (ongeveer 20 ng/ml). Uitgaande van een dagelijkse inname van 150 ml moedermelk per kg lichaamsgewicht duidt dit op een zeer lage dosis aan het kind dat borstvoeding krijgt (ongeveer 0,1% van de dosis per kilogram lichaamsgewicht die de moeder inneemt).
Bij zuigelingen van zogende moeders die met pyridostigmine tegen myasthenia gravis behandeld werden, werden geen nadelige effecten gezien.
Borstvoeding kan worden gehandhaafd tijdens gebruik van Mestinon op indicatie. Bij gebruik van hoge doseringen dient het voordeel van het geven van borstvoeding te worden afgewogen tegen mogelijke risico's voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens bekend over de mogelijke invloed van pyridostigmine op de fertiliteit in de mens. Onderzoek bij dieren heeft geen negatieve effecten op de fertiliteit laten zien.

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

Afhankelijk van de algemene conditie van de patiënt, de toegepaste dosering en individuele gevoeligheid voor Mestinon, kan het reactievermogen (rijvaardigheid, gedrag in het verkeer, het bedienen van aandachtvragende machines) nadelig worden beïnvloed.

Miosis en accommodatie stoornissen van de lens kunnen de rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen eveneens nadelig beïnvloeden.

4.8. Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld. Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Frequenties	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Syncope
Oogaandoeningen	Niet bekend	Overvloedig tranen, miosis, Accommodatie stoornissen (wazig zien)
Hartaandoeningen	Niet bekend	Aritmieën, waaronder bradycardie, Tacchycardie, AV blokkade en Prinzmetal angina
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypotensie, flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Toegenomen bronchiaal secreet en bronchoconstrictie
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Misselijkheid, braken, diarree, maagkramp, verhoogde peristaltiek, speekselhypersecretie, gevoelige buik, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden Niet bekend	Huiduitslag*, Hyperhidrose, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Tremor, spierspasmen, spiertrekkingen en spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Abnormale aandrang

Omdat veel van deze symptomen een indicatie kunnen zijn voor een cholinerge crisis, dient de behandelend arts geraadpleegd te worden om de diagnose vast te stellen (zie sectie overdosering).

*Zoals andere broombevattende geneesmiddelen, kan Mestinon soms huiduitslag veroorzaken, hoewel dit meestal snel verdwijnt na het staken van het middel. Verder gebruik van Mestinon of andere broombevattende geneesmiddelen is dan gecontraïndiceerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toediening 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum, LAREB.

4.9. Overdosering

Overdosering kan leiden tot een klinisch beeld gekenmerkt door een verhoogde cholinerge activiteit en cholinerge crisis. Dit zal zich uiten in muscarine effecten: speekselhypersecretie, mictiedrang, maagkrampen, bronchospasme, misselijkheid en braken, diarree, hyperhidrose, bronchussecreet vorming en accommodatiestoornissen. Via de nicotinerge activatie aan de motorische eindplaat kunnen fasciculaire contracties en paralyse van de dwarsgestreepte musculatuur optreden. Een cholinerge crisis kan zich uiten in een toegenomen spierzwakte bij myasthenia gravis, die kan leiden tot apneu en anoxie van de hersenen in ernstige gevallen. Een cholinerge crisis kan intensieve medische bewaking van de patiënt vereisen.

Effecten van het centrale zenuwstelsel zoals verwardheid en agitatie, dysarthrie, convulsies en coma kunnen bij overdosering optreden.

Als een dergelijke situatie niet herkend wordt, kan levensgevaar ontstaan door verlamming van de ademhalingsspieren, hypotensie tot aan cardiovasculaire collaps, bradycardie en -paradoxaal- tachycardie tot aan hartstilstand kunnen optreden.

Pyridostigmine en andere cholinergica dienen onmiddellijk gestaakt te worden. Kunstmatige ventilatie moet gestart worden in het geval van ernstige ademhalingsdepressie. Als antidotum kan 1-2 mg atropinesulfaat intraveneus gegeven worden om de muscarinerge effecten te onderdrukken.
Deze dosis kan na 5 minuten worden herhaald en daarna indien nodig om de 10-15 minuten op geleide van de polssnelheid.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor zenuwstelselaandoeningen; parasympathicomimetica; anticholinesterases.

ATC Code: N07AA02
Pyridostigminebromide is een reversibel, indirect werkend parasympathicomimeticum (cholinergicum) met zowel muscarine (parasympathische), als nicotinerge (autonome sympathisch en motorisch stimulerende) eigenschappen. Het passeert de intacte bloed-hersenbarrière niet bij niet-toxische doseringen. In vergelijking met neostigmine treedt het nicotinerge effect bij pyridostigmine later op (30-60 minuten), duurt het effect langer en is de afname van het cholinerge effect langzamer en is het muscarinerge effect zwakker.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Pyridostigminebromide wordt na orale toediening slecht geabsorbeerd: ongeveer 22-25% van de dosis wordt geabsorbeerd. De snelheid van absorptie en hoeveelheid geabsorbeerd pyridostigminebromide vertonen grote inter-individuele verschillen. Toegediend aan gezonde vrijwilligers in orale dagelijkse doseringen van 120 mg en 120-370 mg is de biologische beschikbaarheid van pvridostigminebromide 7,6% resp. 18,9%, waarbij maximum plasmaconcentraties van 40-60 ng/ml resp. 20-100 ng/ml bereikt worden 1,5-2 uur resp. 1,5-6 uur na doseren.
In patiënten met myasthenia gravis kan deze beschikbaarheid dalen tot 3,6% en worden 1,5 uur na orale dagelijkse doseringen van 180-1440 mg maximum plasmaconcentraties van 180 ng/ml bereikt. Bij myasthenia gravis zijn plasmaconcentraties van 20-60 ng/ml nodig om het gewenste therapeutische effect te bereiken.

Bij inname met voedsel wordt de opname van het werkzame bestanddeel vertraagd.
Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie na herhaalde toediening.

Distributie
Pyridostigmine is niet gebonden aan plasmaeiwitten en kan de bloed-hersenbarrière niet passeren. Het schijnbaar verdelingsvolume na intraveneuze toediening is 1,0-1,8 l/kg.

Biotransformatie
Pyridostigmine wordt gehydrolyseerd door plasma cholinesterases. De voornaamste (inactieve) metaboliet van pyridostigmine is 3-hydroxy-N-methyl-pyridinium. Systemisch (intraveneus) pyridostigmine wordt door de nieren uitgescheiden (75-90%) als oorspronkelijk molecuul en als metaboliet in een verhouding van 4:1. Andere niet geïdentificeerde metabolieten vormen slechts 1-4% van het totaal.

Eliminatie
De plasmaklaring (na intraveneuze toediening) is 0,3- 1,0 l/u/kg.
Na intraveneuze toediening is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd 1-2 uur, bij orale toediening is dit 3 tot 4 uur.

Speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis
Bij patiënten met door ouderdom of ziekte veroorzaakte verminderde nierfunctie, kan de eliminatiehalfwaardetijd verviervoudigen, en de plasmaklaring tot ongeveer een vijfde afnemen.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Gestoorde leverfuncties hebben geen relevante invloed op de kinetiek van pyridostigmine.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkele en herhaalde dosering, genotoxiciteit. Er zijn geen carcinogeniciteits studies uitgevoerd met pyridostigmine.
De reproductiviteitsstudie resultaten bij konijnen en ratten laten geen teratogene effecten zien, maar wel embryo/foetale toxische effecten met toegenomen resorptie, verminderde nestgrootte en afname van lichaamsgewicht als ook een lichte toename in een vertraagde ossificatie bij doseringen die toxisch zijn voor het moederdier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletten 10 mg:
Maïszetmeel
Colloïdaal siliciumdioxide
Gepregelatineerd aardappelzetmeel
Lactose
Talk
Magnesiumstearaat

Dragees 60 mg:
In de kern:
Colloïdaal siliciumdioxide
Gepregelatineerd aardappelzetmeel
Povidon
Maiszetmeel
Talk
Magnesiumstearaat

In de coating:
Sucrose
Rijstzetmeel
Talk
Gesproeidroogde acacia
Vast paraffine
Dun vloeibare paraffine
IJzeroxide, geel[1)]
IJzeroxide, rood[2)]

[1)] Geel ijzeroxide [2)] Rood ijzeroxide
C.I. no.: 77492 C.I. no.: 77491
E.C. no.: E 172 E.C. no.: E 172

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Mestinon 10: 3 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden.

Mestinon 60: 4 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

6.4. Speciale voorzorgen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Mestinon 10: 50, 100 of 250 tabletten in bruine glazen fles (klasse III) met HDPE schroefdop.
Mestinon 60: 20, 100 of 150 dragees in bruine glazen fles (klasse III) met HDPE schroefdop.

6.6. Speciale voorzorgmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Healthcare B.V., Krijgsman 20, 1186 DM Amstelveen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mestinon 10, tabletten à 10 mg	RVG 03820
Mestinon 60, dragees à 60 mg	RVG 03821

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Mestinon 10	20 mei 1990
Mestinon 60	20 mei 1990

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 1 december 2025