

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mestinon 10
10 mg/Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 10 mg Pyridostigminbromid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat 30,0 mg/Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis weißliche, runde bikonvexe Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Mestinon 10 ist ein Cholinesterasehemmer und wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei Myasthenia gravis angewendet.

Mestinon 10 kann gemeinsam mit Mestinon 60 (überzogene Tabletten mit 60 mg Pyridostigminbromid) angewendet werden, um eine individuelle Einstellung der erforderlichen Wirkstoffmenge zu erreichen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung von Pyridostigminbromid bei Myasthenia gravis muss in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Behandlung individuell gehandhabt werden. Die Dosierungsempfehlungen können daher nur als Anhaltspunkte dienen.

Erwachsene

Zur Behandlung von Erwachsenen werden 2- bis 4-mal täglich 6 bis 18 Tabletten zu 10 mg (entsprechend 1 bis 3 überzogene Tabletten Mestinon 60 zu 60 mg) empfohlen (entspricht 120–720 mg Pyridostigminbromid/Tag).

Kinder

Für Kinder unter 6 Jahren wird anfänglich eine Tagesdosis von 30 mg Pyridostigminbromid und für Kinder im Alter von 6–12 Jahren eine Tagesdosis von 60 mg empfohlen.

Die Dosierung kann schrittweise täglich um maximal 30 mg Pyridostigminbromid erhöht werden. Üblicherweise liegt die tägliche Dosierung bei 30–360 mg Pyridostigminbromid.

Jugendliche

Spezielle Dosisfindungsstudien für Jugendliche liegen nicht vor. Die Dosierung erfolgt nach Schwere der Erkrankung unter sorgfältiger Berücksichtigung der Dosierungsempfehlungen für Kinder und Erwachsene.

Ältere Patienten

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Der Wirkstoff wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen können daher niedrigere Dosierungen erforderlich sein. Die benötigte Dosis sollte deshalb je nach Wirkung individuell bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bromide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Mechanische Verschlüsse der Verdauungs- oder Harnwege

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mestinon 10 ist mit besonderer Vorsicht anzuwenden bei

- Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Bronchialasthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD).

Mestinon 10 ist mit Vorsicht anzuwenden bei

- Patienten mit Arrhythmien wie Bradykardie und atrioventrikulärem Block (AV-Block). Ältere Patienten können häufiger von Rhythmusstörungen betroffen sein als junge Erwachsene.
- Myokardinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz
- Hypotonie
- Vagotonie
- peptischem Ulkus
- Patienten nach Magen-Darm-Operationen
- Epilepsie
- Morbus Parkinson
- Schilddrüsenüberfunktion
- Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2)

Bei diesen Erkrankungen ist das erhöhte Risiko sorgfältig gegen den Nutzen der Behandlung abzuwägen.

Bei Einnahme sehr hoher Dosen Pyridostigminbromid kann die Verabreichung von Atropin oder anderen Anticholinergika erforderlich sein, um dem muskarinergen Effekt gezielt entgegenzuwirken ohne den nikotinergen Effekt zu beeinträchtigen.

Eine Überdosierung von Pyridostigminbromid kann zu einer cholinergen Krise führen. Diese muss von der myasthenen Krise unterschieden werden, die aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung auftreten kann. Sowohl die cholinerge als auch die myasthenen Krise können sich in einer ausgeprägten oder gesteigerten Muskelschwäche äußern.

Bei einer myasthenen Krise kann eine intensivierte Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer (z. B. Mestinon 10) erforderlich werden.

Bei einer cholinergen Krise muss die Behandlung mit Pyridostigminbromid sofort unterbrochen und geeignete unterstützende Maßnahmen einschließlich Beatmung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9).

Der Wirkstoff wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden und sollte deshalb bei Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Für Patienten mit Nierenerkrankungen können niedrigere Dosierungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Mestinon 10 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenImmunsuppressiva

Eine zeitgleiche Therapie mit Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden kann die Wirkung von Pyridostigminbromid verstärken. Anfänglich kann die Gabe von Kortikosteroiden die Symptome der Myasthenia gravis aber verschlechtern.

Thymektomie

Eine Thymektomie kann zu einer Verringerung der erforderlichen Dosierung führen.

Methylcellulose

Methylcellulose kann die Absorption von Pyridostigminbromid verhindern. Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die Methylcellulose als Hilfsstoff enthalten, sollte daher vermieden werden.

Anticholinergika

Atropin und Scopolamin antagonisieren die muskarinerge Wirkung von Pyridostigminbromid. Die durch diese Arzneimittel verringerte Darmmotilität kann die Absorption des Pyridostigminbromids beeinträchtigen.

Muskelrelaxantien

Pyridostigminbromid antagonisiert die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien (z. B. Pancuronium, Vecuronium). Die blockierende Wirkung depolarisierender Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium) kann durch Pyridostigminbromid verlängert werden.

Sonstige Arzneimittel

Antibiotika vom Aminoglykosid-Typ (z. B. Neomycin, Kanamycin), Lokalanästhetika und einige Allgemeinanästhetika, Antiarrhythmika und andere Substanzen, die die neuromuskuläre Übertragung stören, können die Wirkung von Pyridostigminbromid beeinflussen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Mestinon 10 und eine großflächige, äußerliche Anwendung von N,N-diethyl-m-toluamid (DEET), das u. a. in Autan® enthalten ist, sollten vermieden werden, da Pyridostigminbromid möglicherweise die Toxizität von DEET erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Mestinon 10 in der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Pyridostigmin nach oraler Gabe keine teratogenen Wirkungen. Bei maternal toxischen Dosen waren jedoch Fetotoxizität und Effekte auf die Nachkommen zu beobachten (siehe Abschnitt 5.3).

Pyridostigmin passiert die Plazentaschranke. Da die Schwere der Erkrankung bei Schwangeren erheblich schwanken kann, ist hier besondere Sorgfalt geboten, um eine cholinerge Krise durch Überdosierung zu vermeiden.

Die Anwendung von Mestinon 10 darf deshalb während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen. Das Neugeborene sollte auf mögliche Wirkungen überwacht werden.

Die i. v.-Anwendung von Cholinesterasehemmern in der Schwangerschaft kann zur Auslösung von vorzeitigen Wehen führen. Die Gefahr vorzeitiger Wehen besteht dabei insbesondere bei der Anwendung zum Ende der Schwangerschaft. Ob die Gefahr der Auslösung vorzeitiger Wehen auch bei oraler Anwendung besteht, ist nicht bekannt.

Stillzeit

Pyridostigmin ist in geringen Mengen im Plasma von gestillten Neugeborenen/Kindern behandelter Frauen nachgewiesen worden. Auf Basis einer nur sehr begrenzten Anzahl von Fällen wurden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder beobachtet. Ist eine Behandlung erforderlich, sollte der Säugling auf mögliche Wirkungen überwacht oder abgestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentell zeigte sich kein Effekt auf die männliche und weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Einnahme von Mestinon 10 kann zu Akkommodationsstörungen oder Verengungen der Pupillen führen und die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen. Bei ungenügender Kompensation der Grundkrankheit oder cholinergen Effekten nach relativer Überdosierung von Mestinon 10 kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Wie alle cholinergen Produkte kann Mestinon 10 unerwünschte Wirkungen auf die Funktion des autonomen Nervensystems haben.

Muskarinerge Nebenwirkungen können sein: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, gastrointestinale Hypermotilität sowie vermehrte Bronchialsekretion, Hyper-salivation, Bradykardie und Miosis.

Die primären nikotinergen Effekte sind Muskelkrämpfe, Faszikulationen und Muskelschwäche.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Erkrankungen des ImmunsystemsHäufigkeit

nicht bekannt: Arzneimittelüberempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Beim Vorliegen hirnorganischer Veränderungen können unter der Behandlung mit Pyridostigminbromid psychopathologische Symptome bis hin zur Psychose auftreten; bereits bestehende Symptome können verstärkt werden.

Erkrankungen des NervensystemsHäufigkeit

nicht bekannt: Synkope

AugenerkrankungenHäufigkeit

nicht bekannt: Miosis, verstärkte Tränensekretion, Akkommodationsstörungen (z. B. verschwommenes Sehen)

HerzkrankungenHäufigkeit

nicht bekannt: Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, Tachykardie, AV-Block), Prinzmetal-Angina

GefäßerkrankungenHäufigkeit

nicht bekannt: Hitzegefühl, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und MediastinumsHäufigkeit

nicht bekannt: vermehrte Bronchialsekretion, verbunden mit einer bronchialen Obstruktion; bei Asthmatikern können Atemwegsbeschwerden auftreten.

Erkrankungen des GastrointestinaltraktsHäufigkeit

nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, gastrointestinale Hypermotilität, Hyper-salivation, abdominale Symptome (z. B. Unwohlsein, Schmerzen, Krämpfe)

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebesSelten:

Hautausschlag (klingt gewöhnlich nach Absetzen der Medikation ab. Es sollten keine bromidhaltigen Arzneimittel verwendet werden).

Häufigkeit nicht

bekannt: Hyperhidrosis, Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno-chenerkrankungenHäufigkeit

nicht bekannt: verstärkte Muskelschwäche, Faszikulation (Muskelzucken), Tremor, Muskelkrämpfe oder erniedrigter Muskeltonus

Erkrankungen der Nieren und HarnwegeHäufigkeit nicht

bekannt: verstärkter Harndrang

Die Nebenwirkungen treten in der Regel dosisabhängig auf:

Unter der Behandlung mit Mestinon 10 (meistens bei oralen Dosen von mehr als 150–200 mg Pyridostigminbromid/Tag) können insbesondere Schweißausbruch, Speichelfluss, Tränenfluss, vermehrte Bronchialsekretion, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Bauchkrämpfe (durch gastrointestinale Hypermotilität), verstärkter Harndrang, Muskelzittern, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche oder Akkommodationsstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.9). Nach Einnahme höherer Dosen (500–600 mg Pyridostigminbromid/Tag oral) können Bradykardie sowie unerwünschte kardiovaskuläre Reaktionen und Hypotonie auftreten. Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) können neben erhöhter Bronchialsekretion auch Lungenobstruktion zeigen. Bei Asthmatikern können Atemwegsbeschwerden auftreten.

Die aufgeführten Nebenwirkungen können auch Zeichen einer Überdosierung bzw. einer cholinergen Krise sein. Die Ursache der Nebenwirkungen sollte daher unbedingt abgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.9).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von Mestinon 10 kann es zur cholinergen Krise kommen, die eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich macht. Wird eine solche Situation erkannt, so besteht wegen muskulärer Atmungslähmung Lebensgefahr.

Mögliche Symptome der cholinergen KriseMuskarinerge Effekte

Hypersalivation, Lakrimation, Rhinorrhoe, leichtes bis starkes Schwitzen, vermehrte Bronchialsekretion, Bronchospasmus, Hautrötung, Miosis und Akkommodationsstörungen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Peristaltik und Durchfall, unwillkürliche Miktio und Defäkation mit abdominalen Krämpfen, extreme Bradykardie bis zum Herzstillstand, Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps, periodische Sinustachykardie, Lungenödem.

Nikotinerge Effekte

Gelegentliche Muskelkrämpfe, Faszikulationen, Adynamie, generelle Schwäche bis hin zur Lähmung, die in besonders schweren Fällen zu einer Apnoe und zerebralen Anoxie führen kann.

Als zentralnervöse Symptome können Unruhe, Verwirrtheit, verwaschene Sprache, Nervosität, Gereiztheit und visuelle Halluzinationen beobachtet werden. Konvulsionen und Koma können auftreten.

Therapie der cholinergen Krise

- Acetylcholinesterasehemmer sofort absetzen. Medikamentenpause für 3 bis 4 Tage
- Bei erheblicher Atemdepression künstliche Beatmung
- Atropingaben (1 bis 2 mg Atropinsulfat) langsam intravenös (alle 5 bis 30 min falls erforderlich) und Dosisreduktion nach klinischen Gesichtspunkten (insbesondere der Pulsfrequenz).
- Keine Plasmatherapie
- Bei starker Verschleimung: intensive Bronchialtoilette, Flüssigkeit i.v., Sekretolytika, ggf. Broncholytika
- Vorsichtiger Wiederaufbau der Acetylcholinesterasehemmer-Therapie, z.B. Beginn mit 0,5 mg Pyridostigminbromid parenteral alle 4 bis 6 Stunden oder 4-mal 20 mg Pyridostigminbromid oral

Therapie bei Akkommodationsstörungen
Mydriatika, z.B. Tropicamid (Druckkontrolle!).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cholinergika, Cholinesterasehemmstoffe
ATC-Code: N07AA02

Pyridostigmin ist ein reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase, also des Enzyms, das Acetylcholin metabolisiert und inaktiviert. Es erhöht damit die Konzentration des Acetylcholins am neuromuskulären Übergang der Skelettmuskulatur. Pyridostigmin passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke und hat eine längere Wirkung als Neostigmin. Der Wirkungseintritt erfolgt etwas langsamer als bei Neostigmin, im Allgemeinen nach 30 bis 60 Minuten. Im Vergleich zu Neostigmin sind die muskarinerge Komponente und das Risiko entsprechender Nebenwirkungen bei Pyridostigmin schwächer ausgeprägt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Bei peroraler Aufnahme wird Pyridostigmin nur zu etwa 22–25 % resorbiert. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption zeigen breite interindividuelle Unterschiede.

Bei oraler Anwendung von Pyridostigminbromid wurden bei gesunden Probanden bei täglichen Dosen von 120 mg, 120–370 mg und 180–1440 mg für die orale Bioverfügbarkeit Werte von 7,6 %, 18,9 % und 3–4 % gefunden, wobei die C_{max} Werte 40–60 µg/l, 20–100 µg/l bzw. 180 µg/l und die t_{max} -Werte 3–4 h, 1,5–6 h bzw. 1,5 h betrugen. Diese niedrige und

stark schwankende Bioverfügbarkeit, die sich in allen Studien zeigte, wird der niedrigen Resorption von Pyridostigminbromid zugeschrieben. Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann die Bioverfügbarkeit auf 3,3 % abfallen.

Verteilung

Pyridostigmin ist nicht an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen bei i.v.-Verabreichung betrug 1,03 l/kg bis 1,43 l/kg bei gesunden Probanden, 1,76 l/kg bei Patienten mit Myasthenie und 0,53 l/kg bei 1,1 l/kg in der Chirurgie.

Die Konzentration von Pyridostigmin in der Muttermilch betrug 36–113 % des im mütterlichen Plasma gemessenen Wertes, d.h. der Säugling nimmt beim Stillen nur eine sehr geringe Dosis auf (etwa 0,1 % der von der Mutter pro Kilogramm Körpergewicht aufgenommenen Dosis).

Biotransformation

Pyridostigmin wird nur zu einem geringen Anteil metabolisiert. Es wird durch Plasmacholinesterasen hydrolysiert. Der Hauptmetabolit von Pyridostigmin ist das Hydrolyseprodukt 3-Hydroxy-N-Methylpyridin.

Elimination

Die Plasmaclearance erfolgt sehr schnell mit 0,65 l/h/kg bei gesunden Probanden, mit 0,29 bis 1,0 l/h/kg bei Patienten mit Myasthenie und mit 0,52 bis 0,98 l/h/kg bei Patienten nach operativen Eingriffen.

Intravenös verabreichtes Pyridostigmin wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (zu 75–90 %), und zwar als unveränderter Wirkstoff oder in Form inaktiver Metaboliten im Verhältnis von etwa 4:1. Bei oraler Gabe werden dosisabhängig insgesamt 5–15 % der verabreichten Dosis als unveränderter Wirkstoff über die Niere ausgeschieden. Dies spiegelt die niedrige orale Resorption von Pyridostigmin wider.

Nach intravenöser Verabreichung betrugen die Eliminationshalbwertszeiten bei gesunden Probanden 1,51–1,74 h, bei Myasthenie-Patienten 1,05 h und bei chirurgischen Patienten 0,38–1,86 h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach oraler Gabe toxischer Dosen an Ratten stieg die Mortalität infolge akuten Lungenversagens. Schädigungen der neuromuskulären Synapsen des Zwerchfells waren histologisch nachweisbar. Die längerfristige orale Gabe an Ratten führte zur Hemmung der Plasma-Cholinesterase und der Erythrozyten-Acetylcholinesterase.

Standard in-vitro und in-vivo Tests zur genetischen Toxikologie ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potential von Pyridostigmin. Präklinische Studien zur Kanzerogenität von Pyridostigmin wurden nicht durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten zeigten nach oraler Gabe von Pyridostigmin keine Effekte auf die männliche und weibliche Fertilität. In Untersuchungen zur Embryotoxizität kam es im maternal toxischen Dosisbereich zu einer erhöhten Resorptionsrate und zu Ossifikationsverzögerungen bei den Feten. In einer Peri-/Postnatalstudie war die Größe und Ge-

wichtszunahme bei den Nachkommen behandelter Muttertiere erniedrigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Kartoffelstärke, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nach Ablauf des auf dem Umkarton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-27 40
Email: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6037144.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12.03.1962

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
26.01.2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Darreichungsformen:
Mestinon® 5, Injektionslösung
Mestinon® 60, überzogene Tablette
Mestinon® retard, Retardtablette

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt