

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mestinon[®]-Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dragee enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 60 mg Pyridostigminbromid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 161,57 mg/Dragee Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette.
Hellorange bis orangefarbene, runde, gewölbte Dragees.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Myasthenia gravis

Mestinon[®]-Dragees werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die benötigte Dosis ist nach Wirkung individuell zu bestimmen, da die individuelle Reaktion sehr unterschiedlich sein kann. Diese ist abhängig von der Allgemeinsituation des Patienten, insbesondere seiner vegetativen Ausgangssituation, was besonders bei Vagotonikern zu beachten ist. Die Dosierung eines Anticholinesterasepräparates wie Mestinon-Dragees bei Myasthenia gravis muss der sehr unterschiedlichen Schwere der Erkrankung und der Ansprechbarkeit angepasst werden.

Die Dosierungsempfehlungen können daher nur Anhaltspunkte sein.

Erwachsene:

1 bis 3 Dragees zu 60 mg zwei- bis viermal täglich (120-720 mg Pyridostigminbromid/Tag).

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch ist die im Alter möglicherweise auftretende Bradyarrhythmie (z. B. AV-Block II. und III. Grades, Sinusknotensyndrom), bedingt durch die muskarinergen Eigenschaften von Mestinon-Dragees, bei der Behandlung zu berücksichtigen. Daher gilt es, dies mittels eines EKGs zu diagnostizieren, bevor mit der Behandlung begonnen wird, sowie nach Beginn der Behandlung in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Die klinische Erfahrung zeigt, dass auch höhere Dosen bei älteren Patienten erforderlich sein können.

Kinder und Jugendliche:

Die Behandlung mit Mestinon-Dragees bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da eine geringere Dosierung als 60 mg Pyridostigminbromid nicht möglich ist.

Kinder von 6 – 12 Jahren erhalten als Initialdosis ein Dragee (60 mg) zwei- bis viermal täglich.

Für die Behandlung von Jugendlichen über 12 Jahren gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Erwachsene.

Bei eingeschränkter Leberfunktion:

Keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Pyridostigmin wird hauptsächlich unverändert über den Urin ausgeschieden. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen können daher niedrigere Dosierungen erforderlich sein. Möglicherweise kann auch das Dosierungsintervall verlängert werden, da wegen der verzögerten renalen Ausscheidung eine verlängerte Wirkung auftritt. Die benötigte Dosis ist deshalb nach Wirkung individuell zu bestimmen. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung und wird individuell festgelegt.

Mestinon-Dragees sind prinzipiell zur Langzeittherapie geeignet.

Das Ausschleichen der Therapie ist nicht unbedingt erforderlich, aber empfehlenswert.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Die Dragees werden mit Flüssigkeit eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Mestinon darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Obstruktionsileus, Stenosen oder Spasmen des Darmtraktes, der Gallen- oder der Harnwege
- bei allen Krankheitszuständen, die von einem erhöhten Tonus der Bronchialmuskulatur begleitet sind, wie z. B. spastische Bronchitis und Asthma bronchiale
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mestinon-Dragees sind mit Vorsicht anzuwenden bei:

- Dekompensierter Herzinsuffizienz, frischem Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, insbesondere Bradykardie und AV-Block (ältere Patienten können häufiger von Rhythmusstörungen betroffen sein als junge Erwachsene)
- Hypotonie
- Vagotonie
- Peptischer Ulcus
- Epilepsie
- Niereninsuffizienz
- Parkinsonismus
- Hyperthyreose
- Nierenfunktionsstörungen
- Tetanie
- Myotonie
- Diabetes mellitus
- COPD

Bei Einnahme von sehr hohen Dosen von Pyridostigmin kann die Verabreichung von Atropin oder anderen Anticholinergika erforderlich sein, um gezielt, unter Erhalt der nikotineren Effekte, den muskarineren Effekten von Pyridostigmin entgegenzuwirken.

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 myasthene Krise können sich in einer ausgeprägten oder gesteigerten Muskelschwäche äußern.

Bei einer myasthenen Krise kann eine intensivierete Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer erforderlich werden.

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

Vorsicht bei Diabetikern, da der Zuckergehalt eines Dragees 0,162 g beträgt.
Dies entspricht ca. 0,014 BE.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- / Galactose- Intoleranz, einer Glucose-Galactose Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Immunsuppressiva

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 Pyridostigmin. Die durch diese Arzneimittel verringerte Darmmotilität kann die Absorption des Pyridostigmin beeinträchtigen.

Muskelrelaxanzien

Pyridostigmin antagonisiert die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien (z. B. Pancuronium, Vecuronium).

Die blockierende Wirkung depolarisierender Muskelrelaxanzien (z. B. Suxamethonium) kann durch Pyridostigmin verlängert werden.

Sonstige Arzneimittel

- Lokalanästhetika und einige Allgemeinanästhetika, Antiarrhythmika und andere Substanzen, die die neuromuskuläre Übertragung stören, können die Wirkung von Pyridostigmin beeinflussen.
- Einige Antibiotika, insbesondere Aminoglykoside (z.B. Streptomycin, Kanamycin, Neomycin) können die Wirkung von Mestinon-Dragees vermindern,
- Bestimmte Narkosemittel, Herzmittel (Chinidin, Procainamid) und andere Arzneimittel, die die Erregungsübertragung beeinflussen, können die Wirkung von Mestinon-Dragees vermindern.
- Die gleichzeitige Gabe von Mestinon-Dragees mit Lokalanästhetika (z.B. Tetracain) kann zu hohen Serumkonzentrationen der Lokalanästhetika führen und dadurch potenziell systemische Wirkungen wie arrhythmische Herzaktion und ZNS-Intoxikation hervorrufen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Mestinon-Dragees und anderen direkten oder indirekten Parasympathomimetika kann bei Patienten mit Myasthenia gravis zu einer cholinergen Krise führen.
- Mestinon-Dragees können die blockierende Wirkung von Succinylcholin verlängern.
- Mestinon-Dragees können die Wirkung bestimmter Schlaf- und Schmerzmittel (Barbiturate, Opiate) verstärken.
- Einige Psychopharmaka, wie trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, sowie Neuroleptika, Lithium und Antihistaminika, antagonisieren die muskarinartigen Wirkungen

von Mestinon-Dragees, während die nikotinartigen Wirkungen meist unbeeinflusst bleiben.

- Orale Kontrazeptiva können die Wirkung von Mestinon-Dragees vermindern, da ihr Gehalt an Östrogen, ggfs. auch an Progesteron, eine Verschlechterung der Myasthenie bewirken können. Dies kann eine höhere Dosierung von Mestinon-Dragees erfordern, wodurch jedoch gleichzeitig die Gefahr einer cholinergen Krise verstärkt wird.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Pyridostigmin in der Schwangerschaft vor (siehe Abschnitt 5.3).

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).

Da die Schwere der Erkrankung bei Schwangeren erheblich schwanken kann, ist hier besondere Sorgfalt geboten, um eine cholinerge Krise durch Überdosierung zu vermeiden. Der Wirkstoff passiert die Plazentaschranke, daher ist die Anwendung von Mestinon-Dragees bei Schwangeren auf den Nutzen und auf das Risiko für die werdende Mutter und ihr ungeborenes Kind in jedem einzelnen Fall gewissenhaft abzuwägen. Mestinon-Dragees beeinträchtigen die Geburt 1 Stunde vor Beendigung der Austreibungsphase, die Stärke der Wehentätigkeit und die damit verbundene unmittelbare postnatale Situation. Das Neugeborene einer Myasthenie Patientin hat vorübergehende Probleme mit dem Stillen, mit dem Schlucken und mit der Atmung. Insbesondere sind hohe Dosierungen zu vermeiden. Das Neugeborene ist auf mögliche Auswirkungen zu überwachen.

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.

Dosierung während der Schwangerschaft:

Die Maximaldosis darf 600 mg/Tag nicht überschreiten.

Stillzeit:

Da Pyridostigminbromid in geringen Mengen in die Muttermilch übertritt, ist die Behandlung mit Mestinon-Dragees während der Stillzeit kontraindiziert.

Ist die Behandlung erforderlich, muss abgestellt werden.

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

Im Zusammenhang mit einer nicht ausreichenden Kompensation der Grundkrankheit oder parasympathikotonen Effekten bei relativer Überdosierung von Mestinon-Dragees ist eine Beeinträchtigung zum Bedienen von Maschinen bzw. der Fahrtüchtigkeit nicht auszuschließen. Pyridostigminbromid kann in gewissen Fällen infolge Miosis und Akkommodationsstörungen die Sehleistung beeinträchtigen.

Vom Lenken von Fahrzeugen sowie vom Bedienen von Maschinen wird abgeraten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Mestinon-Dragees sind dosisabhängig und äußern sich vorwiegend in muskarinartigen, seltener in nikotinartigen Nebenwirkungen und sind häufig erstes Anzeichen einer Überdosierung.

Wie alle cholinergen Arzneimittel kann Mestinon ungewollte funktionelle Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem haben.

Muskarinerge Nebenwirkungen können Nausea, Erbrechen, Durchfall, Enterospasmen, Hyperperistaltik und Hypersekretion der Bronchien, verstärkte Salivation, Bradykardie und Miosis sein.

Diese können durch Begleitmedikation von Atropin oder atropinähnlichen Substanzen antagonisiert werden. Nikotinerge Nebenwirkungen sind Muskelspasmen, Faszikulationen und Muskelschwäche.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt.

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: Arzneimittelhypersensibilität

Erkrankungen des Nervensystems (Nikotienartige Nebenwirkungen):*

Nicht bekannt: Synkope

Sehr selten: Sehr selten werden zentrale Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, ängstliche Unruhe, Kopfschmerzen, Schlafstörungen oder delirante Zustände und Krampfanfälle beobachtet.

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

Augenerkrankungen:

Häufig: Miosis, gesteigerter Tränenfluss, Diplopie

Nicht bekannt: Akkommodationsstörungen (z.B. verschwommenes Sehen)

Herzkrankungen

Sehr häufig: Bradykardie

Von Bedeutung sind insbesondere die Herz-Kreislauf-Wirkungen in der postoperativen Phase.

Paradoxe Reaktionen sind möglich (Tachykardie, Hypertension).

Nicht bekannt: Arrhythmien (einschließlich AV Block), Prinzmetal-Angina

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie

Nicht bekannt: Flushing

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Hypersekretion

Selten: Bronchialspasmen mit Hypersekretion

Nicht bekannt: vermehrte Bronchialsekretion kombiniert mit Bronchokonstriktion; bei Asthmatikern können Atemwegsbeschwerden auftreten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Dysphagie
Häufig: verstärkte Salivation
Gelegentlich: Enterospasmen, Hyperperistaltik
Nicht bekannt: abdominale Symptome (Unwohlsein, Schmerzen, Krämpfe)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schweißausbrüche
Selten: In seltenen Fällen wurde über Hautausschlag berichtet (dieser verschwindet üblicherweise bald nach Absetzen der Medikation. Es sollten keine bromidhaltigen Arzneimittel verwendet werden.).
Nicht bekannt: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Nikotinartige Nebenwirkungen)*

Selten: Muskelfaszikulationen, Spasmen, Schluckbeschwerden, Muskelschwäche, im Extremfall Lähmungen durch neuromuskulären Block, die von den Symptomen der Myasthenia gravis diagnostisch abzugrenzen sind
Nicht bekannt: Tremor oder verminderter Muskeltonus (siehe Abschnitt 4.9)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: verstärkter Harndrang

Da die Symptome Zeichen einer cholinergen Krise sein können, sollte der Arzt unverzüglich zu Rate gezogen werden, damit die Ursache der Erscheinungen abgeklärt werden kann. Zur Behebung eventuell auftretender parasymphikomimetischer Wirkung: Atropinsulfat parenteral (siehe Abschnitt 4.9).

* Nikotinartige Nebenwirkungen können durch Atropin oder atropinähnliche Substanzen nicht antagonisiert werden.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung kann Pyridostigmin zu einer cholinergen Krise führen. Zeichen einer Überdosierung infolge von muskarinergen Reaktionen können Enterospasmen, Hyperperistaltik, Diarrhoe, Diaphoresis, Übelkeit und Erbrechen, Hypersekretion der Bronchien, Salivation, Hyperhidrose und Miosis sein. Nikotinerge Reaktionen können sich in Form von Muskelkrämpfen, Faszikulationen und allgemeiner Schwäche bis zu Paralyse äußern, welche in schweren Fällen zu Apnoe und zerebraler Anoxie führen kann.

Reaktionen des zentralen Nervensystems können in Form von Agitation, Konfusion, undeutlichem Sprechen, Nervosität, Irritation sowie visuellen Halluzinationen in Erscheinung treten. Konvulsionen und

Koma können auftreten.

Cholinerge Krise:

Bei Überdosierung von Mestinon-Dragees kann es zu einer cholinergen Krise kommen, die sich unter anderem in ausgeprägter Muskelschwäche (oder gesteigerter Muskelschwäche bei Myasthenikern) äußert. Wird eine solche Situation verkannt, so besteht wegen Paralyse der Atemmuskulatur Lebensgefahr. Bradykardie bis hin zum Herzstillstand, Hypotonie bis hin zum Herz- Kreislauf-Kollaps, unerwünschte kardiovaskuläre Reaktionen, „paradoxe“ periodische Sinustachykardien und Bronchospasmus können weitere Begleiterscheinungen sein.

Der Patient muss sofort einer intensivmedizinischen stationären Behandlung zugeführt werden.

Therapie:

- Sofortiges Absetzen von Mestinon-Dragees und anderen Cholinergika.
- Bei erheblicher Atemdepression künstliche Beatmung.
- Verabreichung von 1 – 2 mg Atropinsulfat (Antidot der muskarinergen Effekte) langsam intravenös. Je nach Verhalten der Pulsfrequenz ist diese Dosis gegebenenfalls alle 5-30 min zu wiederholen.

In den meisten Fällen erholt sich der Patient in 15 Minuten. Zufriedenstellende Genesung kann erwartet werden, wenn die Spontanatmung adäquat funktioniert. Daher gilt es die Beatmungsparameter zu messen und ein Nervenstimulationsgerät (PNS - peripheral nerve stimulator) zu verwenden. Empfohlen wird eine ausreichende Ventilation des Patienten und ein Narkosetubus bis zur vollkommenen Wiederherstellung des Patienten in Bereitschaft zu haben. Zwischen einer cholinergen Krise und myasthenen Krise muss unterschieden werden. Beiden gemeinsam ist die zunehmende Muskelschwäche. Die Therapie dieser beiden ist zur Gänze unterschiedlich. Die cholinerge Krise wird durch den Entzug des Arzneimittels behandelt. Aber auch die sofortige Gabe von Atropin in der cholinergen Krise wird empfohlen.

Atropin kann die gastrointestinalen Nebenwirkungen oder die muskarinerge Reaktion beseitigen, aber diese Anwendung kann Zeichen einer Überdosierung maskieren und so versehentlich zu einer cholinergen Krise führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Parasympathomimetika, Cholinesterasehemmer. ATC-Code: N07AA02

Pyridostigmin ist ein reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase, also des Enzyms, das Acetylcholin metabolisiert und inaktiviert. Es gehört zur Gruppe der indirekt wirkenden Parasympathomimetika. Durch reversible Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) wird die Hydrolyse von Acetylcholin (ACh) verhindert. Der Pyridostigminbromid-Enzym-Komplex wird viel langsamer hydrolysiert als der Acetylcholin-Enzym-Komplex. Als Folge davon kumuliert ACh und führt zu einer verstärkten Stimulation von muskarin- oder nikotinartigen Cholinrezeptoren. Die generalisierte cholinerge Wirkung führt zu Miosis, erhöhtem Tonus von intestinaler Muskulatur und Skelettmuskulatur, Broncho- und Ureterkonstriktion, Bradykardie und einer erhöhten Sekretion der Speichel- und Schweißdrüsen. Zusätzlich führt Pyridostigminbromid auch zu einer direkten cholinomimetischen Wirkung auf die Skelettmuskulatur. Wegen der quartären Ammoniumstruktur wird die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdrungen. Pyridostigmin hat daher keine Wirkung auf das ZNS. Im Vergleich zu Neostigmin erfolgt bei Pyridostigmin der Wirkungseintritt etwas langsamer (im Allgemeinen nach 30-60 Minuten), besitzt aber eine längere Wirkungsdauer. Gegenüber

Neostigmin sind die muskarinerge Komponente und das Risiko entsprechender Nebenwirkungen bei Pyridostigmin schwächer ausgeprägt.

Pyridostigminbromid wirkt nur gegen nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien antagonistisch; zu den depolarisierenden verhält es sich synergistisch.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei peroraler Aufnahme wird Pyridostigmin nur zu etwa 22-25 % resorbiert. Die Bioverfügbarkeit nach Einnahme liegt bei 3-8 %. Bei Einnahme sind deshalb wesentlich höhere Dosen erforderlich als bei parenteraler Gabe. 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 40-80 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 Pyridostigmin zugeschrieben. Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann die Bioverfügbarkeit auf 3,3 % abfallen.

Verteilung

Spitzenkonzentrationen im Plasma werden in nüchternem Zustand etwa 1½–2 Stunden nach Einnahme von 120 mg Pyridostigminbromid erreicht. Bei Einnahme mit der Nahrung verzögert sich der Wirkstoffanstieg.

Pyridostigmin ist nicht an Plasmaproteine gebunden. Zur Erzielung des erwünschten therapeutischen Effekts bei Myasthenia gravis sind im Blutplasma Konzentrationen von 20–60 ng/ml erforderlich. 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 bis 1,1 l/kg in der Chirurgie.

Die Konzentration von Pyridostigmin in der Muttermilch betrug 36 bis 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 Pyridostigminbromid 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 zeigt die niedrige orale Resorption von Pyridostigmin.

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. Bei oraler Gabe betragen diese 3-4h.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die eingeschränkte Leberfunktion hat keinen relevanten Einfluss auf die Kinetik von Pyridostigminbromid.

Bei Niereninsuffizienz kann die Eliminationshalbwertszeit bis auf etwa das Vierfache ansteigen und die Plasmaclearance kann bis auf etwa ein Fünftel absinken.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei p.o. Gabe toxischer Dosen starben die Ratten an akutem Lungenversagen. 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 Potenzial von Pyridostigmin.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität wurden an der Ratte nach oraler Gabe von Pyridostigmin ausgeführt. Es zeigten sich 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 Gewichtszunahme bei den Nachkommen behandelter Muttertiere erniedrigt. Präklinische Studien zur Kanzerogenität von Pyridostigmin wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenhülle: 161,57 mg/Dragee Saccharose, Hartparaffin, dickflüssiges Paraffin, Reisstärke, Talkum, arabisches Gummi, Eisenoxid rot und gelb (E 172).

Tablettenkern: hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Povidon K 30, Talkum, Kartoffelstärke kaltquellend, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Mestinon-Dragees sind nach Anbruch 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Typ III) mit Polyethylen-Schraubverschluss zu 20 und 150 Dragees.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 8485

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Juni 1955

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.