

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalymin® 10 N 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Pyridostigminbromid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 74,23 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, weiße Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 6,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Myasthenia gravis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene

Erwachsene erhalten im Allgemeinen bei milder Symptomatik täglich 3–6 Filmtabletten Kalymin® 10 N (30–60 mg Pyridostigminbromid) in 3 Einzeldosen. Bei rein okulärer Myasthenie können schon geringe Dosierungen ausreichen, 2–4 Filmtabletten Kalymin® 10 N (20–40 mg Pyridostigminbromid) in 3 Einzeldosen. Die Behandlung wird einschleichend begonnen mit 1–3 Filmtabletten Kalymin® 10 N (10–30 mg Pyridostigminbromid) in 3–4 Einzeldosen.

Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung sollte die Behandlung mit Kalymin® 60 N (60 mg Pyridostigminbromid/Filmtablette) fortgeführt werden. Es werden 3- bis 4-mal täglich 1–3 Filmtabletten Kalymin® 60 N (180 mg bis maximal 720 mg Pyridostigminbromid/Tag) empfohlen.

Kinder

Bei Kindern wird eine Anfangsdosis von 1 mg/kg Körpergewicht Pyridostigminbromid in 4 Einzeldosen empfohlen (entsprechend 4 mg/kg Körpergewicht pro Tag; z. B. 4 × täglich 2 Filmtabletten Kalymin® 10 N für ein 20 kg schweres Kind). Die Dosis wird bis zur gewünschten Wirkung täglich in kleinen Schritten gesteigert, wobei 360 mg als maximale Tagesdosis gelten.

Hinweis

Die Dosierung von Pyridostigminbromid bei Myasthenia gravis muss in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Behandlung streng individuell gehandhabt werden. Für diese Indikation können die Dosierungsempfehlungen daher nur als Anhaltspunkte dienen. Im Allgemeinen sollte jedoch die maximale Tagesdosis von Pyridostigminbromid nicht überschritten werden.

Für die Gabe hoher Dosen steht die Darreichungsform Kalymin® 60 N mit 60 mg Pyridostigminbromid pro Filmtablette zur Verfügung.

Patienten mit Nierenerkrankungen

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Niereninsuffizienz kann die Wirkdauer von Pyridostigminbromid erhöht sein, da Pyridostigminbromid zu einem großen Teil (75%) unverändert über die Niere ausgeschieden wird. Bei einem Plasmakreatinin-Wert von z. B. 2 mg/dl sollte rechnerisch die Erhaltungsdosis halbiert bzw. das Dosierungsintervall verdoppelt werden. Die endgültige Dosis sollte jedoch auf der Grundlage des individuellen Ansprechens des Patienten auf die Therapie festgelegt werden. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige ärztliche Überwachung der Therapie angezeigt.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden mit etwas Flüssigkeit eingenommen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von der Indikation.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Pyridostigminbromid oder einen in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei mechanischen Verschlüssen der Verdauungs- und Harnwege
- bei erhöhtem Tonus der Bronchialmuskulatur (z. B. bei Asthma bronchiale, spasmodischer Bronchitis)
- bei Entzündungen des Auges (Iritis)
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kalymin® 10 N sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden bei:

- Ulcus ventriculi
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- Myokardinfarkt
- Thyreotoxikose

Kalymin® 10 N sollte nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten:

- mit Bradykardie
- mit Diabetes mellitus
- mit Niereninsuffizienz (ggf. Dosisanpassung)
- mit Parkinsonscher Erkrankung
- nach Magen-Darm-Operationen.

Kalymin® 10 N enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Kalymin® 10 N nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Gabe von anderen Cholinesterasehemmern oder sonstigen Parasympathomimetika kann zu Wirkungsverstärkung führen. Pyridostigminbromid kann die parasympathomimetischen Wirkungen von Morphin und dessen Derivaten verstärken. Ebenso wird die Wirkdauer von depolarisierenden Muskelrelaxanzien (wie Succinylcholin) verlängert.

Antimuskarinika (z. B. Atropin) hemmen die muskarinerge Wirkung von Pyridostigminbromid an Speicheldrüsen, Auge, Herz, Bronchialmuskulatur und Darm. Nikotinerge Wirkungen an der Skelettmuskulatur bleiben dagegen unbeeinflusst.

Methylcellulose hemmt die Resorption von Pyridostigminbromid vollständig und Kohlekompreten adsorbieren Pyridostigminbromid größtenteils.

Substanzen, die die neuromuskuläre Übertragung stören, können die Pyridostigminwirkung abschwächen und dadurch eine myasthene Symptomatik auslösen. Dazu zählen Aminoglycoside-Antibiotika (z. B. Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Gentamicin), Polypeptid-Antibiotika (Polymyxin, Collistin) und andere Antibiotika wie Oxytetracyclin, Clindamycin und Lincomycin, einige Antiarrhythmika (Chinidin, Procainamid, Propranolol), Penicillamin, Lithium, Tranquilizer vom Benzodiazepin-Typ und Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin). Auch Kortikosteroide in hoher Dosierung können die Wirkung von Pyridostigminbromid beeinträchtigen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Pyridostigminbromid bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Pyridostigminbromid nach oraler Gabe keine teratogenen Wirkungen. Es waren jedoch Fetotoxizität und Effekte auf die Nachkommen zu beobachten (siehe Abschnitt 5.3). Die i. v. Anwendung von Acetylcholinesterase-Hemmern in der Schwangerschaft kann zur Auslösung von vorzeitigen Wehen führen. Die Gefahr vorzeitiger Wehen besteht dabei insbesondere bei der Anwendung zum Ende der Schwangerschaft.

Kalymin® 10 N darf deshalb während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Da Pyridostigminbromid in die Muttermilch übergeht, darf während einer Behandlung mit Kalymin® 10 N nicht gestillt werden. Ist eine Kalymin® 10 N-Behandlung erforderlich, muss abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Bei ungenügender Kompensation der Grunderkrankung oder cholinergen Effekten nach relativer Überdosierung des Arzneimittels kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)

Sehr selten (< 1/10 000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Mögliche Nebenwirkungen

Selten: Hautausschlag

Weitere mögliche Nebenwirkungen deren Häufigkeiten nicht bekannt sind:

Augenerkrankungen

– Akkommodationsstörungen

Herzerkrankungen

– bradykarde Herzrhythmusstörungen
– unerwünschter Blutdruckabfall (Hypotonie)

Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

– erhöhte Bronchialsekretion

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

– Übelkeit
– Erbrechen
– Durchfall
– Bauchkrämpfe durch gesteigerte Darmperistaltik

Erkrankungen der Haut und des

Unterhautgewebes

– Schweißausbrüche

Muskulatur-, Bindegewebs- und

Knochenkrankungen

– Muskelschwäche
– Muskelzittern
– Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

– Verstärkter Harnrang

Allgemeine Erkrankungen und

Beschwerden am Verabreichungsort

– Speichel- und Tränenfluss

Diese Nebenwirkungen können Zeichen einer Überdosierung bzw. cholinergen Krise sein. Die Ursache der Erscheinungen sollte daher unbedingt abgeklärt und ggf. zur Behebung parasympathomimetischer Wirkungen Atropinsulfat subcutan, intramuskulär oder langsam intravenös verabreicht werden.

Hinweis:

Überdosierung von Pyridostigminbromid kann eine cholinerge Krise verursachen, die unter anderem mit deutlicher oder zunehmender Muskelschwäche bis zur Lähmung einhergeht – **Gefahr lebensbedrohlicher Atemlähmung!** Als weitere Begleiterscheinungen können Blutdruckabfall bis hin zu Kreislaufkollaps, Bradykardie bis hin zu Herzstillstand oder – paradoxerweise – reflektorische Tachykardie auftreten. In einem solchen Fall sind nach sofortigem Absetzen des Mittels 1–2 mg Atropinsulfat langsam intravenös zu geben (siehe Abschnitt 4.9 b).

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

a) Symptome einer Überdosierung

Speichel- und Tränenfluss, Hautrötung, starkes Schwitzen, Müdigkeit, Schwäche, starke Pupillenverengung, Sehstörungen, Schwindelgefühl, Übelkeit, Erbrechen, unwillkürlicher Harn- und Stuhlabgang, Koliken, Muskellähmungen (auf Grund eines neuromuskulären Blocks), Bronchospasmus, Lungenödem, Blutdruckabfall bis hin zu Kreislaufkollaps, Bradykardie bis hin zu Herzstillstand, eventuell reflektorische Tachykardie.

b) Therapie bei Überdosierung

Als spezifisches Antidot werden 1–2 mg Atropinsulfat langsam i.v. gegeben. Die Dosierung erfolgt nach der Wirkung, gegebenenfalls kann die Anfangsdosis je nach Verhalten der Pulsfrequenz nach 2–4 Stunden wiederholt werden. Freihalten der Atemwege, falls erforderlich künstliche Beatmung. Bei Herzstillstand Herzmassage. Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich. Nach oraler Pyridostigminbromidaufnahme Magenspülung und Gabe von Aktivkohle.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Indirektes Parasympathomimetikum
ATC-Code: N07AA02

Pyridostigminbromid hemmt die Cholinesterase und wirkt als indirektes Parasympathomimetikum. Die Hemmung des Enzyms hat eine Erhöhung der AcetylcholinKonzentration an den Rezeptoren in cholinergen Synapsen zur Folge, und es kommt zu einer verstärkten und verlängerten Acetylcholinwirkung.

Pyridostigminbromid zeigt vorrangig periphere Effekte. Wirkungen auf zentrale Funktionen kommen nicht vor, da es wegen seiner geringen Lipidlöslichkeit nicht die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann.

Pyridostigminbromid ist besonders als Anti-myasthenikum geeignet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Pyridostigminbromid nach oraler Gabe liegt zwischen 8 und 20%. Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann sie auf weniger als 4% absinken. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption sind individuell sehr verschieden.

Verteilung

Nach Einnahme von Pyridostigminbromid werden innerhalb von 1,7 bis 3,2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Die Einnahme von 60 mg Pyridostigminbromid führt zu Spiegel von etwa 40–60 ng/ml. Bei C_{max} sind individuelle Schwankungen um den Faktor 4–7 möglich.

In einer Untersuchung an Myasthenia-gravis-Patienten wurden maximale Blutspiegel nach 3 Stunden erreicht, die klinische und neurophysiologische Wirkung setzte jedoch bereits nach 30 Minuten ein und erreichte schon nach 120–150 Minuten den Maximalwert. Vermutlich kommt es zur schnellen Verteilung von Pyridostigminbromid an die motorische Endplatte und zur vollständigen

Blockade der Cholinesterase vor Erreichen der maximalen Spiegel.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Dosis und Plasmakonzentration bzw. Höhe der Plasmaspiegel und Änderung der myasthenischen Symptomatik fehlt. Wirkspiegel über 100 ng/ml führen jedoch nicht zu einer weiteren Verbesserung der Wirksamkeit. Das Verteilungsvolumen von Pyridostigminbromid beträgt etwa 0,5–1,7 l/kg Körpergewicht.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Pyridostigminbromid erfolgt vorwiegend in der Leber. Als Hauptmetabolit wurde 3-Hydroxy-N-Methylpyridinium identifiziert.

Elimination

Die Elimination erfolgt vorwiegend renal, mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 1,5 Stunden nach intravenöser Injektion. Nach oraler Einnahme ist die Eliminationshalbwertszeit auf Grund der langsamen Resorption auf ca. 3 bis 3,5 Stunden verlängert.

Pyridostigminbromid passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subkutane Injektion von Pyridostigminbromid in toxischen Dosierungen bei Ratten führte u.a. zu Speichelfluss, Zuckungen, Tremor und Atemschwierigkeiten. Bei p.o. Gabe toxischer Dosierungen 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 Erythrocyten-Acetylcholinesterase.

Standard *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zur genetischen Toxikologie ergaben keine Hinweise bezüglich eines klinisch relevanten genotoxischen Potentials von Pyridostigminbromid.

Präklinische Studien zur Kanzerogenität von Pyridostigminbromid wurden nicht durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität wurden an der Ratte nach oraler Gabe von Pyridostigminbromid 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 Gewichtszunahme bei den Nachkommen behandelter Mütter erniedrigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Glutaminsäurehydrochlorid, hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Polyvinylalkohol, Talkum, Macrogol 3350, Polysorbat 80.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kalymin[®] 10 N ist in Braunglasflaschen mit Druckkappenverschluß in Packungen zu 100 Filmtabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt am Main
Tel.: 0 69/47 87 30
Fax: 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000611.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Oktober 2004

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt