

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Kalymin® retard
180 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Pyridostigminbromid

Eine Retardtablette enthält 180 mg Pyridostigminbromid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtabletten

Kalymin® retard 180 mg Retardtabletten sind weiße, bikonvexe Oblongtabletten mit einseitiger Bruchkerbe. Auf beiden Seiten der Bruchkerbe befindet sich die Prägung „R“. Die Retardtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Kalymin® retard ist ein Cholinesterasehemmer zur Behandlung von Myasthenia gravis.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zweimal täglich 1 bis 3 Retardtabletten.

Grundsätzlich sind die Dosierung und die Häufigkeit der täglichen Einnahme abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Die oben genannten Dosen können deshalb nur als Orientierung dienen und bedürfen der Anpassung an den Bedarf jedes einzelnen Patienten. Die oben genannten Mengen können unterschritten (die Einnahme einer halben Retardtablette ist möglich) oder in Einzelfällen überschritten werden.

Bei der Umstellung von Pyridostigminbromid mit 60 mg Wirkstoff auf Kalymin® retard ist zu bedenken, dass Kalymin® retard nicht stärker, sondern nur länger wirkt (6 bis 8 Stunden, gelegentlich auch länger, statt 2 bis 4 Stunden). Die Zahl der jeweils als Einzeldosis eingenommenen Tabletten bleibt gleich, jedoch werden die Retardtabletten innerhalb von 24 Stunden seltener eingenommen.

Beispiel: Ein Patient, der bisher 6-mal täglich 3 überzogene Tabletten Pyridostigminbromid zu 60 mg Wirkstoff (= $6 \times 3 \times 60 \text{ mg} = 1080 \text{ mg pro Tag}$) eingenommen hat, erhält nun zweimal täglich 3 Retardtabletten Kalymin® retard (= $2 \times 3 \times 180 \text{ mg} = 1080 \text{ mg pro Tag}$).

Meist ist es mit der Umstellung erforderlich, die Dosierung von Kalymin® retard auf den aktuellen Bedarf einzustellen, bei schweren Erkrankungen unter Zuhilfenahme entsprechender Testverfahren. Unter Umständen ist es ratsam, die Einstellung unter stationären Bedingungen durchzuführen.

Durch Infektionen oder andere belastende Faktoren kann die jeweils erforderliche Dosis von Kalymin® retard Schwankungen unterworfen sein. Der behandelnde Arzt sollte dann sofort zu Rate gezogen werden.

Wegen der Ähnlichkeit der klinischen Symptome bei Unwirksamkeit des Präparates (myasthene Krise) und bei Überdosierung (cholinerge Krise) ist nach höherer Dosierung beim Auftreten entsprechender Symptome die Abklärung mit einem geeigneten Testverfahren unter Beachtung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Für Patienten mit Nierenerkrankungen können niedrigere Dosierungen erforderlich sein. Die benötigte Dosis sollte nach Wirkung individuell bestimmt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sollten mit reichlich Flüssigkeit (vorzugsweise mit einem halben bis einem Glas Wasser) eingenommen werden.

Die Retardtablette besitzt eine Bruchrille, die die Einnahme einer halben Retardtablette ermöglicht (90 mg Pyridostigminbromid). In kleinere Einheiten sollte die Retardtablette nicht zerkleinert werden, da sonst die verzögerte Wirkstoffabgabe in Frage gestellt wird.

Zur Überbrückung eines für die Retardtablette zu kurz dauernden Einnahmeintervalles und bei einem kurzzeitigen Spitzenbedarf ist die Kombination mit den überzogenen Tabletten von Pyridostigminbromid zu 60 mg Wirkstoff möglich.

Beispiel: Ein Patient benötigt für eine ungestörte Nachtruhe die letzte Tagesdosis um 22:00 Uhr. Die während der Wachzeit am Tage (8:00–22:00 Uhr) eingenommenen Retardtabletten von Kalymin® retard wirken bis 18:00 Uhr. Die Zwischenzeit von 18:00 bis 22:00 Uhr wird mit überzogenen Tabletten von Pyridostigminbromid mit 60 mg Wirkstoff überbrückt.

4.3 Gegenanzeigen

Kalymin® retard darf nicht angewendet werden:

- Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bei Vorliegen mechanischer Verschlüsse der Verdauungs- oder Harnwege.
- Bei allen Krankheitszuständen, die von einem erhöhten Tonus der Bronchialmuskulatur begleitet sind, wie z. B. spastische Bronchitis und Asthma bronchiale.
- Während der Stillzeit (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ulcus ventriculi, Thyreotoxikose, dekompensierte Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt: Bei diesen Erkrankungen ist das erhöhte Risiko gegen den Nutzen der Behandlung sorgfältig abzuwägen.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Kalymin® retard an Patienten mit Bradykardie sowie nach Magen-Darm-Operationen.

Pyridostigminbromid wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Kalymin® retard sollte deshalb bei Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Für Patienten mit Nierenerkrankungen

können daher niedrigere Dosierungen erforderlich sein. Die benötigte Dosis sollte nach Wirkung individuell bestimmt werden.

Wegen der Ähnlichkeit der klinischen Symptome bei Unwirksamkeit des Präparates (myasthene Krise) und bei Überdosierung (cholinerge Krise) ist nach höherer Dosierung beim Auftreten entsprechender Symptome die Abklärung mit einem geeigneten Testverfahren unter Beachtung der erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.2).

Die Einnahme von Kalymin® retard mit einem Alkohol-haltigen Getränk soll vermieden werden, da Alkohol die Freisetzung von Pyridostigmin verlangsamt. Dies kann mit einer verminderten Wirksamkeit verbunden sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pyridostigminbromid kann die blockierende Wirkung von Succinylcholin verlängern.

Die gleichzeitige Verabreichung von Kalymin® retard und eine großflächige, äußerliche Anwendung von N,N-diethyl-m-toluamid (DEET), das u. a. in Autan® enthalten ist, sollte vermieden werden.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Pyridostigminbromid bei Schwangeren vor. Die i. v. Anwendung von Anticholinesterasen 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.

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). Kalymin® retard darf deshalb während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Da Pyridostigminbromid in die Muttermilch übergeht, ist eine Behandlung mit Kalymin® retard während der Stillzeit kontraindiziert. Ist eine Behandlung erforderlich, muss abgestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

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 Kalymin® retard ist eine Beeinträchtigung zum Bedienen

von Maschinen bzw. der Fahrtüchtigkeit nicht auszuschließen.

4.8 Nebenwirkungen

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)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

In sehr seltenen Fällen wurde über Hautausschlag berichtet.

Unter der Behandlung mit Kalymin® retard (meistens bei oralen Tagesdosen von mehr als 150–200 mg/Tag) können folgende Nebenwirkungen auftreten (Häufigkeiten nicht bekannt):

Augenerkrankungen

Tränenfluss, Akkommodationsstörungen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

erhöhte Bronchialsekretion.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Speichelfluss, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Bauchkrämpfe (gesteigerte Peristaltik).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

verstärkter Harndrang.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Schweißausbruch.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Muskelzittern, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche (siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung).

Nach Einnahme höherer Dosen (500–600 mg/Tag oral) können folgende Nebenwirkungen auftreten (Häufigkeiten nicht bekannt):

Herzkrankungen

Bradykardie sowie unerwünschte kardiovaskuläre Reaktionen und Hypotonie.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) können neben erhöhter Bronchialsekretion auch Lungenobstruktion zeigen.

Bei Asthmatikern können Atemwegsbeschwerden auftreten.

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

Da alle oben genannten 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 parasympathomimetischer Wirkung: Atropinsulfat

parenteral (siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung).

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Bei Überdosierung von Kalymin® retard kann es zur cholinergen Krise kommen, die eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich macht. Wird eine solche Situation verkannt, so besteht wegen muskulärer Atmungslähmung Lebensgefahr.

Die Symptome sind:

Ausgeprägte oder gesteigerte Muskelschwäche, Salivation, Lärkation, Rhinorrhoe, starke Schweißsekretion, Hautrötung, Adynamie, Miosis und Akkommodationsstörungen, Schwindel, Erbrechen, unwillkürliche Miktio und Defäkation mit Tenesmen, extreme Bradykardie bis zum Herzstillstand und – paradoxerweise – Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum Kreislaufkollaps, Bronchospasmus, Lungenödem, gelegentliche Krämpfe.

Therapie einer Intoxikation

Gegenmaßnahmen bestehen im sofortigen Absetzen von Kalymin® retard und in Verabreichung von 1 bis 2 mg Atropinsulfat langsam intravenös. Je nach Verhalten der Pulsfrequenz ist diese Dosis gegebenenfalls nach 2 bis 4 Stunden zu wiederholen.

Therapie der cholinergen Krise:

- Acetylcholinesterasehemmer absetzen. Medikamentenpause für 3–4 Tage
- Atropingaben und Dosisreduktion nach klinischen Gesichtspunkten
- 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 4–6 Stunden oder 4-mal 20 mg Pyridostigminbromid oral.

Therapie bei Akkommodationsstörungen:

Mydriatika, z. B. Tropicamid (Augeninnendruck-Kontrolle!).
Siehe auch unter Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cholinergika, Cholinesterasehemmstoffe
ATC-Code: N07AA02

Kalymin® retard besitzt cholinerge Eigenschaften. Es gehört zu den Hemmstoffen der Cholinesterasen. Unter diesen Substanzen zeichnet es sich durch gute Verträglichkeit, schonenden Wirkungseintritt, gleichmäßigen Wirkungsverlauf, lange Wirkungs-dauer und allmähliches Abklingen der Wirkung aus. Im Vergleich dazu tritt bei Neostigmin die Wirkung rascher ein, erreicht einen höheren Gipfel und klingt schneller wieder ab.

Kalymin® retard eignet sich besonders als Antimyasthenikum. Bei Myasthenia gravis erleichtern die größeren Abstände zwischen den Einzelgaben die Medikation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorptionsgeschwindigkeit und Quote zeigen breite interindividuelle Unterschiede. Bei der oralen Anwendung von Pyridostigminbromid wurden zur Bioverfügbarkeit bei gesunden Probanden Werte zwischen 7,6 %, 3–4 % und 18,9 % gefunden (bei oraler Verabreichung von 120 mg: $c_{\max} = 40–60 \mu\text{g/l}$; $t_{\max} = 3–4 \text{ h}$; 180–1440 mg: $c_{\max} = 180 \mu\text{g/l}$; $t_{\max} = 1,5 \text{ h}$ und 120–370 mg: $c_{\max} = 20–100 \mu\text{g/l}$; $t_{\max} = 1,5–6 \text{ h}$). Diese niedrige und stark schwankende Bioverfügbarkeit wird der niedrigen Absorption zugeschrieben.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis kann die Bioverfügbarkeit auf 3,3 % abfallen. Das Verteilungsvolumen bei i. v. Verabreichung beträgt 1,03 bis 1,43 l/kg in gesunden Probanden bzw. 1,76 l/kg bei Myasthenie-Patienten. Die Plasmaclearance erfolgt sehr schnell mit 0,65 l/kg/h bei gesunden Probanden bzw. 1,0 bis 0,29 l/kg bei Myasthenie-Kranken. Die Eliminationshalbwertszeiten wurden bei gesunden Probanden mit 1,74–1,51 h und bei Myasthenie-Patienten mit 1,05 h angegeben. Die Ausscheidung der oralen Gabe von Pyridostigminbromid erfolgt dosisabhängig, teils als unveränderter Wirkstoff (bis zu 5–15 %), teils in Form inaktiver Metaboliten hauptsächlich über die Niere.

Bei oraler Aufnahme wird nur ein geringer Anteil resorbiert (ca. 22–25 %). Die Ausscheidung des resorbierten Anteils von Pyridostigminbromid erfolgt hauptsächlich über die Niere (zu 75–90 %), teils als unveränderter Wirkstoff, teils in Form inaktiver Metaboliten (im Verhältnis 4 : 1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subkutane Injektion von Pyridostigminbromid in toxischen Dosierungen bei Ratten führte unter anderem 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 Erythrozyten-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

Glutaminsäurehydrochlorid, gefälltes Siliciumdioxid, Calciumhydrogenphosphat, hochdisperses Siliciumdioxid, Carbomer (71G) und Magnesiumstearat (Ph. Eur.) pflanzlich.

6.2 Inkompatibilitäten

Siehe Abschnitt 4.5. Wechselwirkungen (Hinweis zu DEET).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 36 Monate. Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche bitte fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Kalymin® retard ist nach Anbruch des Behältnisses 6 Monate haltbar.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit 50 und 100 Retardtabletten.

In den Flaschen sind zum Schutz der Retardtabletten vor Luftfeuchtigkeit zusätzlich Behälter mit Trockenmittel enthalten, die nicht zur Einnahme bestimmt sind.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. Inhaber der Zulassung

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Str. 106
60389 Frankfurt am Main
Tel.: 069/47 87 30
Fax: 069/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. Zulassungsnummer

77782.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18.10.2010

10. Stand der Information

August 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt