

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pyridostigmin AL 60 mg überzogene Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede überzogene Tablette enthält 60 mg Pyridostigminbromid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede überzogene Tablette enthält 114 mg Lactose (als Monohydrat) und 53 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

überzogene Tablette

Rötlich braune, runde, bikonvexe, beidseitig glatte überzogene Tablette mit folgenden Abmessungen: 9,82 mm Durchmesser und 4,45 mm Dicke.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Pyridostigmin AL wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern zur Behandlung von Myasthenia gravis angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Pyridostigminbromid muss in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Behandlung individuell festgelegt werden. Die Dosierungsempfehlungen können daher nur als Anhaltspunkte dienen.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg – 720 mg Pyridostigminbromid täglich, aufgeteilt auf 2–4 Gaben. Eine Einzeldosis sollte 180 mg nicht über- und 60 mg nicht unterschreiten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es gibt keine speziellen Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.

Thymektomie

Eine Thymektomie kann zu einer Verringerung der erforderlichen Dosis führen.

Kinder und Jugendliche

Kinder

Für Kinder unter 6 Jahren wird anfänglich eine Tagesdosis von 30 mg Pyridostig-

minbromid und für Kinder im Alter von 6–12 Jahren eine Tagesdosis von 60 mg empfohlen.

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

Für Kinder eignen sich besonders Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z.B. Tabletten mit 10 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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Pyridostigmin AL sollte mit Wasser ($\frac{1}{2}$ – 1 Glas) eingenommen werden.

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

Pyridostigminbromid ist mit besonderer Vorsicht anzuwenden bei

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

Pyridostigminbromid 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.

Sehr hohe Dosen von Pyridostigminbromid können die Gabe von Atropin oder anderen Anticholinergika erfordern, um der muskarinen Wirkung gezielt entgegenzuwirken, ohne die nikotinerge Wirkung 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. Pyridostigminbromid) erforderlich werden.

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

Sonstige Bestandteile

Saccharose: Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Pyridostigmin AL nicht einnehmen.

Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pyridostigmin AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Immunsuppressiva

Eine gleichzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva oder Kortikosteroiden kann die Wirkung von Pyridostigminbromid verstärken. Anfänglich kann die Gabe von Kortikosteroiden die Symptome der Myasthenia gravis verschlechtern.

Methylcellulose

Methylcellulose kann die Resorption von Pyridostigminbromid verhindern. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Methylcellulose als sonstigen Bestandteil enthalten, sollte daher vermieden werden.

Anticholinergika

Atropin und Scopolamin antagonisieren die muskarinerge Wirkung von Pyridostigminbromid. Die durch diese Arzneimittel verringerte Darmmotilität kann die Resorption 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 Anwendung von Pyridostigminbromid und eine großflächige, äußerliche Anwendung von Diethyltoluamid (DET) sollten vermieden werden, da Pyridostigminbromid möglicherweise die Toxizität von DET erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Pyridostigminbromid in der Schwangerschaft vor.

In tierexperimentellen Studien zeigte Pyridostigmin nach oraler Anwendung keine teratogenen Wirkungen. Bei maternal toxischen Dosen wurden jedoch Fetotoxizität und Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet (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. Pyridostigminbromid darf deshalb während der Schwangerschaft nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Das Neugeborene sollte auf mögliche Auswirkungen überwacht werden.

Die intravenöse Anwendung von Cholinesterasehemmern während der Schwangerschaft kann zur Auslösung von vorzeitigen Wehen führen. Die Gefahr vorzeitiger Wehen besteht dabei insbesondere bei der Anwendung zum Ende der Schwangerschaft. Es ist nicht bekannt, ob bei oraler Anwendung ein Risiko für vorzeitige Wehen besteht.

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 Auswirkungen überwacht oder abgestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Einnahme von Pyridostigmin kann zu Akkommodationsstörungen oder Miosis führen und die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen. Bei ungenügender Kompensation der Grunderkrankung oder cholinergen Wirkungen nach relativer Überdosierung von Pyridostigmin kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Pyridostigmin kann Nebenwirkungen auf das autonome Nervensystem haben. Muskarinerge Nebenwirkungen können sein: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, gastrointestinale Hypermotilität und vermehrte Bronchialsekretion, Hypersalivation, Bradykardie und Miosis.

Die primären nikotinergen Wirkungen sind Muskelkrämpfe, Faszikulationen und Muskelschwäche.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

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

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Arzneimittelüberempfindlichkeit.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Synkope.

Augenerkrankungen

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

Herzerkrankungen

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

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Hitzegefühl, Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, gastrointestinale Hypermotilität, Hypersalivation, abdominale Symptome (z.B. Unwohlsein, Schmerzen, Krämpfe).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Selten: Hautausschlag (klingt gewöhnlich nach Absetzen des Arzneimittels ab. Es sollten keine bromidhaltigen Arzneimittel angewendet werden).

Nicht bekannt: Hyperhidrosis, Urtikaria.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: verstärkter Harndrang.

Die Nebenwirkungen treten in der Regel dosisabhängig auf:

Unter der Behandlung mit Pyridostigminbromid (meistens bei oralen Dosen von mehr als 150 mg – 200 mg Pyridostigminbromid/Tag) können 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 mg – 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 oder einer cholinergen Krise sein. Die Ursache der Nebenwirkungen muss 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 Pyridostigmin kann es zur cholinergen Krise kommen, die eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich macht. Wird eine solche Situation nicht erkannt, besteht wegen muskulärer Atemlähmung Lebensgefahr.

Mögliche Symptome einer cholinergen Krise

Muskarinerge Wirkungen

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 Wirkungen

Gelegentliche Muskelkrämpfe, Faszikulationen, Adynamie, allgemeine 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.

Behandlung einer cholinergen Krise

- Acetylcholinesterasehemmer sind sofort abzusetzen. Die Behandlung muss für

3 bis 4 Tage unterbrochen werden.

- 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, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Sekretolytika, falls erforderlich Broncholytika.
- Vorsichtige Wiederaufnahme der Acetylcholinesterasehemmer-Behandlung, z.B. Beginn mit 0,5 mg Pyridostigminbromid parenteral alle 4 bis 6 Stunden oder 4-mal 20 mg Pyridostigminbromid oral.

Behandlung von Akkommodationsstörungen

Mydriatika, z.B. Tropicamid (Druckkontrolle!).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, Cholinesterasehemmer
ATC-Code: N07AA02

Pyridostigmin ist ein reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase, 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 oraler Anwendung 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 mg–370 mg und 180 mg–1440 mg für die orale Bioverfügbarkeit Werte von 7,6%, 18,9% und 3–4% gefunden, wobei die C_{max} -Werte 40 µg–60 µg/l, 20 µg–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 intravenöser Anwendung 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 36–113% 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 Plasma-cholinesterasen 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 angewendetes 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 Anwendung werden dosisabhängig insgesamt 5–15% der eingenommenen Dosis als unveränderter Wirkstoff über die Niere ausgeschieden. Dies spiegelt die niedrige orale Resorption von Pyridostigmin wider.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nach oraler Gabe toxischer Dosen an Ratten stieg die Mortalität infolge akuten Atemversagens. 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 Genotoxizität ergaben keine Hinweise auf ein klinisch relevantes genotoxisches Potenzial von Pyridostigmin.

Präklinische Studien zur Kanzerogenität von Pyridostigminbromid wurden nicht durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten zeigten nach oraler Gabe von Pyridostigmin keine Auswirkungen 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 waren die Größe und die Gewichtszunahme bei den Nachkommen behandelter Muttertiere verringert.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon K30
Lactose-Monohydrat
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Überzug

Saccharose
Talkum
Hypromellose
Macrogol 3350
Macrogol 4000
Mittelkettige Triglyceride
Glycerolmonostearat 40–55
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen oder -Einzeldosis-Blisterpackungen.

Packungen mit 50 und 100 überzogenen Tabletten oder 50 × 1 und 100 × 1 überzogene Tablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

7011059.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

23. Mai 2024

10. Stand der Information

August 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin