

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zedepine 12 mg/ml solución oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 12 mg de bromuro de piridostigmina.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml contiene 3,04 mg de sodio, 140 mg de sorbitol, 3,84 mg de propilenglicol, 1,27 mg de benzoato de sodio y 200 mg de glicerol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente, ligeramente viscosa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos:

Tratamiento de

- miastenia gravis e
- íleo paralítico

##### Niños:

Tratamiento de miastenia gravis

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Miastenia gravis

##### *Adultos*

Dosis de 30 a 120 mg (solución de 2,5 a 10 ml) administradas regularmente durante el día cuando se precise una concentración máxima (por ejemplo, al levantarse o antes de las comidas). La duración normal de la acción de una dosis es de 3 a 4 horas durante el día; sin embargo, con frecuencia se puede obtener un efecto más prolongado (6 horas) si se toma al ir a dormir.

La dosis diaria total suele oscilar entre 300 y 1200 mg de bromuro de piridostigmina (de 25 a 100 ml de solución), aunque en algunos pacientes quizá se necesiten dosis superiores.

#### *Población pediátrica*

Niños menores de 6 años: una dosis inicial de 30 mg de bromuro de piridostigmina (2,5 ml de solución).

Niños de 6 a 12 años: una dosis inicial de 60 mg (5 ml de solución).

La dosis se debe aumentar gradualmente cada día, a incrementos de 15 a 30 mg (1,25 a 2,5 ml de solución oral), hasta obtener resultados óptimos. Las necesidades diarias totales suelen oscilar entre 30 y 360 mg (de 2,5 a 30 ml de solución).

#### Íleo paralítico

##### *Adultos*

La dosis habitual es de 60 a 240 mg (5 a 20 ml de solución) al día.

#### Poblaciones especiales

##### *Personas de edad avanzada*

No hay recomendaciones de dosis de bromuro de piridostigmina específicas para pacientes de edad avanzada.

##### *Insuficiencia renal*

El bromuro de piridostigmina se excreta inalterado a través del riñón principalmente, por lo que quizá se requieran dosis menores en pacientes con enfermedad renal y el tratamiento se debe basar en el ajuste posológico de la dosis del fármaco en función del efecto.

##### *Insuficiencia hepática*

No hay recomendaciones de dosis de bromuro de piridostigmina específicas para pacientes con insuficiencia hepática.

#### Forma de administración

Vía oral

Este medicamento contiene una pipeta de dosificación de plástico para medir la cantidad correcta de la solución prescrita. Los números de la sección lateral indican los mililitros (ml) de solución que hay en el interior de la pipeta.

1. Abra el frasco: presione el tapón roscado de plástico mientras gira el frasco en sentido contrario a las agujas del reloj.
2. Asegúrese de que el émbolo de la pipeta está completamente introducido e insértelo en la solución.
3. Mientras sujeta el cuerpo de la pipeta con una mano, llene la pipeta tirando del émbolo hacia arriba con la otra mano hasta que la marca del émbolo se corresponda con la cantidad prescrita por el médico. Hay marcas cada 1 ml y marcas intermedias cada 0,1 ml.
4. Retire la pipeta del frasco, colóquela en la boca y empuje el émbolo hacia abajo. Trague la solución inmediatamente.

Si necesita tomar más solución para garantizar que ha tomado la dosis correcta, lave primero la pipeta y después repita los pasos 2 a 4. Una vez que haya tomado la totalidad de la dosis, cierre el frasco, lave bien la pipeta con agua y séquela. Vuelva a guardar la pipeta y el frasco en la caja.

#### **4.3. Contraindicaciones**

El bromuro de piridostigmina está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo, a los bromuros o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Obstrucción mecánica urinaria o gastrointestinal.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deberán tomar precauciones extremas al administrar bromuro de piridostigmina a pacientes con trastornos respiratorios obstructivos, como asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

También se deben tomar precauciones en pacientes con:

- Arritmias, como bradicardia y bloqueo AV (los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a las disritmias que los adultos jóvenes).
- Oclusión coronaria reciente
- Hipotensión
- Vagotonía
- Úlcera péptica
- Epilepsia o parkinsonismo
- Hipertiroidismo

La necesidad del bromuro de piridostigmina se reduce considerablemente después de una timectomía o si se administran tratamientos adicionales (corticoesteroides o inmunodepresores).

En caso de que pacientes miasténicos tomen dosis relativamente altas de bromuro de piridostigmina, quizá sea necesario administrarles atropina u otros anticolinérgicos para contrarrestar los efectos muscarínicos. Cabe destacar que el enlentecimiento de la motilidad gastrointestinal provocada por estos fármacos puede afectar a la absorción del bromuro de piridostigmina.

En todos los pacientes existe la posibilidad de una "crisis colinérgica" debida a una sobredosis de bromuro de piridostigmina, que se debe diferenciar de una "crisis miasténica", debida a un aumento de la gravedad de la enfermedad. Ambos tipos de crisis se manifiestan con un aumento de la debilidad muscular, pero mientras que en el caso de la crisis miasténica, quizá sea necesario un tratamiento anticolinesterásico más intensivo; la crisis colinérgica requiere una interrupción inmediata de este tratamiento y la toma de medidas de soporte apropiadas, como respiración asistida.

Quizá se precise una reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Este medicamento también contiene:

| Excipiente        | Contenido por 5 ml | Contenido por 100 ml (dosis diaria máxima) |
|-------------------|--------------------|--|
| Sodio             | 15,2 mg            | 304 mg                                     |
| Sorbitol          | 700 mg             | 14 g                                       |
| Propilenglicol    | 19,2 mg            | 384 mg                                     |
| Benzoato de sodio | 6,35 mg            | 127 mg                                     |
| Glicerol          | 1 g                | 20 g                                       |

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Esto equivale a menos de 115 mg por dosis de 5 ml. Cuando la dosis es superior a 7,5 ml, este medicamento no puede considerarse "exento de sodio" y los pacientes con una dieta controlada en sodio

deben tenerlo en cuenta. En la dosis máxima diaria (100 ml), este medicamento contiene 304 mg de sodio. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Este medicamento también contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

Se debe tener en cuenta la cantidad total de propilenglicol de todos los medicamentos que se vayan a administrar a niños y bebés para evitar la toxicidad de este excipiente.

El benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento puede producir dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea porque contiene glicerol.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### Fármacos inmunodepresores

Los requerimientos de bromuro de piridostigmina pueden disminuir cuando se administra un tratamiento adicional (corticoesteroides o inmunodepresores), aunque la concentración plasmática máxima y el AUC de la piridostigmina pueden reducirse con dosis elevadas de corticosteroides.

##### Antimuscarínicos

La atropina y la hioscina antagonizan los efectos muscarínicos del bromuro de piridostigmina. Cabe destacar que el enlentecimiento de la motilidad gastrointestinal provocado por estos fármacos puede afectar a la absorción del bromuro de piridostigmina.

##### Antipalúdicos

También se ha demostrado que la cloroquina y la hidroxicloroquina, debido a su capacidad para incrementar los síntomas miasténicos, antagonizan los efectos del bromuro de piridostigmina.

##### Litio

El litio antagoniza los efectos antimasténicos del bromuro de piridostigmina.

##### Relajantes musculares

El bromuro de piridostigmina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, el pancoronio y el vecuronio). El bromuro de piridostigmina puede prolongar el efecto de los relajantes musculares despolarizantes (por ejemplo, suxametonio).

##### Metilcelulosa

La metilcelulosa puede impedir la absorción del bromuro de piridostigmina. Debe evitarse la administración simultánea de este fármaco con medicamentos que contengan metilcelulosa como excipiente.

##### Otros

Los antibióticos aminoglucósidos, los anestésicos locales y algunos generales, los antiarrítmicos y otros fármacos que interfieren en la transmisión neuromuscular pueden interactuar con el bromuro de piridostigmina.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

La seguridad del bromuro de piridostigmina en el embarazo no se ha establecido.

La administración intravenosa de anticolinesterasas durante el embarazo puede provocar contracciones uterinas prematuras. El riesgo de contracciones prematuras es especialmente elevado si el fármaco se administra al final del periodo de gestación. Se desconoce si la administración oral también está asociada a un aumento del riesgo de contracciones uterinas prematuras.

Aunque el posible riesgo para la madre y el niño se debe sopesar frente a las posibles ventajas en cada caso, la experiencia con el bromuro de piridostigmina no ha revelado reacciones adversas del fármaco en el transcurso del embarazo.

En los estudios realizados en animales no se han observado efectos teratógenos al administrar bromuro de piridostigmina por vía oral. Sin embargo, se ha observado fetotoxicidad y efectos en las crías (ver sección 5.3).

El bromuro de piridostigmina atraviesa la barrera placentaria. Se deben evitar las dosis excesivas de piridostigmina y monitorizar al recién nacido para evitar posibles efectos adversos .

La gravedad de la miastenia gravis suele fluctuar considerablemente, por lo que se requiere especial atención para evitar crisis colinérgicas a causa de una sobredosis del fármaco.

Por ello, el bromuro de piridostigmina no se recomienda durante el embarazo a menos que esté altamente indicado.

### Lactancia

La seguridad del bromuro de piridostigmina durante la lactancia no se ha establecido.

Las observaciones indican que sólo se excretan cantidades insignificantes de bromuro de piridostigmina en la leche materna; no obstante, se debe prestar atención a posibles efectos en los lactantes.

### Fertilidad

Las investigaciones no clínicas en ratas no han mostrado efectos negativos sobre el comportamiento reproductivo (ver sección 5.3).

No se ha establecido la seguridad de la piridostigmina en relación con la fertilidad humana.

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la miosis y los trastornos de la acomodación provocados por el bromuro de piridostigmina o el tratamiento inadecuado de la miastenia gravis, el bromuro de piridostigmina puede afectar a la agudeza visual y, como consecuencia, la capacidad de reacción, así como la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

No conduzca ni utilice máquinas si este medicamento afecta a su capacidad para ver con claridad.

## 4.8 Reacciones adversas

A continuación se indican las reacciones adversas, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de acuerdo al siguiente convenio: :

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Al igual que ocurre con todos los colinérgicos, la piridostigmina puede tener efectos funcionales no deseados sobre el sistema nervioso autónomo. Pueden aparecer efectos adversos de tipo muscarínico, como náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, aumento peristáltico y aumento de las secreciones peristálticas y bronquiales, salivación, bradicardia y miosis.

Los efectos nicotínicos primarios son espasmos musculares, fasciculación y debilidad muscular.

|   |  |
|---|--|
| <b>Trastornos oculares</b><br>Frecuencia no conocida                                    | Miosis, lagrimeo aumentado y trastornos de la acomodación  |
| <b>Trastornos cardíacos:</b><br>Frecuencia no conocida                                  | Arritmia (incluida bradicardia, taquicardia, bloqueo AV), además de síncope e hipotensión (ver sección 4.9)                                      |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b><br>Frecuencia no conocida    | Secreción bronquial aumentada combinada con broncoconstricción   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b><br>Frecuencia no conocida                          | Náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, hipermotilidad gastrointestinal, hipersecreción salival  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b><br>Raros                           | Erupción (normalmente desaparece poco después de interrumpir la medicación. Deberán dejar de utilizarse medicamentos con bromuro). Hiperhidrosis |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b><br>Frecuencia no conocida | Aumento de la fasciculación y debilidad muscular, temblores y calambres musculares o hipotonía muscular (ver sección 4.9)                        |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b><br>Frecuencia no conocida                         | Urgencia urinaria  |

Estos síntomas podrían indicar crisis colinérgicas, por lo que se deberán notificar inmediatamente al médico para determinar el diagnóstico (ver sección 4.9).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis puede dar lugar a una “crisis colinérgica”, caracterizada por síntomas graves muscarínicos y nicotínicos de debilidad muscular significativa. Se puede producir insuficiencia respiratoria y cardiovascular.

Los signos de sobredosis debidos a efectos muscarínicos pueden ser calambres abdominales, aumento del peristaltismo, diarrea, náuseas y vómitos, aumento de las secreciones bronquiales, salivación, hiperhidrosis y miosis. Los efectos nicotínicos consisten en calambres musculares, fasciculaciones y debilidad general hasta parálisis.

También se puede producir hipotensión hasta colapso cardiovascular y bradiarritmia hasta paro cardíaco.

Entre los efectos sobre el sistema nervioso central cabe destacar agitación, confusión, habla farfullante, nerviosismo, irritación, alucinaciones visuales.

En caso de sobredosis, interrumpa inmediatamente el tratamiento con bromuro de piridostigmina.

Se debe instaurar ventilación mecánica si la respiración es muy débil.

La administración de 1 a 2 mg de sulfato de atropina por vía intravenosa actúa como antídoto para los efectos muscarínicos. Es posible que las dosis deban repetirse cada 5 a 30 minutos según sea necesario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema nervioso, parasimpaticomiméticos, anticolinesterasas, código ATC de la piridostigmina: N07AA02

El bromuro de piridostigmina es una anticolinesterasa. Como antagonista de la colinesterasa, enzima que normalmente degrada la acetilcolina, la acción del bromuro de piridostigmina se puede describir brevemente, por tanto, como la potenciación de la acetilcolina natural. Mejora la transmisión neuromuscular en los músculos estriados y los músculos lisos. La acción del bromuro de piridostigmina es más duradera que la de Prostigmine (neostigmina) aunque es un poco más lento en hacer efecto (por lo general de 30 a 60 minutos).

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

El bromuro de piridostigmina es pobremente absorbido, aproximadamente entre el 22 % y el 25 %. Existen amplias diferencias de un individuo a otro en lo que respecta a la velocidad y grado de absorción. Al administrar bromuro de piridostigmina a voluntarios sanos con dosis diarias orales de 120 mg, 120-370 mg y 180-1440 mg, la biodisponibilidad oral fue del 7,6 %, 18,9 % y 3-4 % con una  $C_{máx}$  de 40-80  $\mu\text{g/l}$ , 20-100  $\mu\text{g/l}$  y 180  $\mu\text{g/l}$  a un  $t_{máx}$  de 3-4 h, 1,5-6 h y 1,5 h, respectivamente. Esta biodisponibilidad baja y extremadamente variable entre estudios se atribuye a la reducida velocidad de absorción de la piridostigmina. En pacientes con miastenia gravis, la biodisponibilidad oral puede reducirse a un 3,3 %.

#### Distribución

La piridostigmina no se une a las proteínas plasmáticas. El volumen aparente de distribución tras administración intravenosa fue de 1,03 l/kg a 1,43 l/kg en pacientes sanos, 1,76 l/kg en pacientes con miastenia gravis y de 0,53 a 1,1 l/kg en pacientes quirúrgicos. Se ha descubierto que la concentración de piridostigmina en leche materna oscila entre un 36 % y un 113 %, en comparación con el plasma materno, lo que implica que el lactante recibe una dosis extremadamente baja (aproximadamente un 0,1 % de la dosis por kilogramo que toma la madre).

#### Metabolismo

Solo se metaboliza una parte mínima de la piridostigmina. Se hidroliza a través de las colinesterasas plasmáticas. El principal metabolito de la piridostigmina es el producto de la hidrólisis 3-hidroxi-N-metilpiridina.

#### Eliminación

La administración sistémica (intravenosa) de piridostigmina se excreta principalmente a través de los riñones (75 % – 90 %), como compuesto primario y como metabolito inactivo en una proporción de 4:1 aproximadamente. Un total del 5 %-15 % de las dosis orales se excreta de forma dosis dependiente como compuesto primario, lo que refleja el bajo grado de absorción de la piridostigmina por vía oral. El aclaramiento plasmático total fue muy rápido, con 0,65 l/h/kg en sujetos sanos, 0,29-1,0 l/h/kg en pacientes miasténicos y 0,52-0,98 l/h/kg en pacientes quirúrgicos, respectivamente. Tras la administración intravenosa, la semivida de eliminación final aparente fue de 1,51-1,74 h en voluntarios sanos, 1,05 h en pacientes miasténicos y 0,38-1,86 h en pacientes quirúrgicos, respectivamente. Con administración oral, el valor fue de 3-4 h.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La inyección subcutánea de dosis tóxicas de bromuro de piridostigmina a ratas provocó síntomas como salivación, convulsiones, temblor y dificultades respiratorias. Con la administración de dosis tóxicas orales, las ratas fallecieron por insuficiencia respiratoria aguda. La histología reveló lesiones en las sinapsis neuromusculares del diafragma. La administración oral prolongada a ratas dio lugar a la inhibición de la colinesterasa y la colinesterasa eritrocitaria.

Los estudios estándar *in vitro* y los estudios de genotoxicidad *in vivo* no indicaron ningún potencial genotóxico clínicamente significativo en relación con el bromuro de piridostigmina.

No se han realizado estudios preclínicos de carcinogenicidad con bromuro de piridostigmina.

Se han realizado estudios sobre toxicidad para la función reproductora en ratas tras la administración oral de bromuro de piridostigmina. No se observó efecto alguno en la fertilidad de machos y hembras. Los estudios de embriotoxicidad revelaron un aumento en las tasas de resorción y retraso en la osificación de los fetos con dosis tóxicas para la madre. En un estudio peri/posnatal, se redujo el aumento de peso de las crías en las madres tratadas.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Acesulfamo potásico (E950)  
Ácido cítrico anhidro (E330)  
Glicerol (E422)  
Hidroxietilcelulosa 250 HX  
Benzoato de sodio (E211)  
Citrato trisódico dihidrato (E331)  
Solución de sorbitol al 70 % (E420)  
Agua purificada  
Aroma de frambuesa  
Propilenglicol (E1520)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

Sin abrir: 3 años.

Abierto: utilizar en un plazo de 28 días.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de cristal ámbar con precinto de seguridad, cierre de polipropileno a prueba de niños, y revestimiento de polietileno de baja densidad (LDPE) con 150 ml de solución.

La solución oral de bromuro de piridostigmina 12 mg / ml está disponible en paquete de 150 ml en una caja con un frasco de 150 ml y una pipeta de 5 ml de polietileno y en un paquete de 750 ml en una caja con cinco frascos de 150 ml y cinco pipetas de polietileno de 5 ml.

La pipeta está marcada con una escala con marcas para cada 1 ml y marcas intermedias para cada 0,1 ml.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Para completar a nivel nacional.

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Enero 2020

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019