

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ubretid 0,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ampułka 1 ml zawiera 0,5 mg distygminy bromku (*Distigmini bromidum*).  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań  
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.  
pH roztworu: 4,5-7 .  
Do podawania domięśniowego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Neurogenne zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego z hipotonią mięśnia wypieracza moczu, w ramach leczenia kompleksowego.
- Zaparcia atoniczne.
- Pooperacyjna atonia jelit.
- *Myasthenia gravis*.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podczas stosowania produktu Ubretid należy uwzględnić opóźniony początek i długotrwały okres działania tego leku, a także indywidualną reakcję pacjenta na jego zastosowanie. Dlatego, zwłaszcza w przypadku podawania pozajelitowego, dawkowanie należy ustalać indywidualnie, w zależności od takich czynników, jak masa ciała i stan układu autonomicznego.

#### **Ogólne wskazówki na temat dawkowania:**

Dawka początkowa wynosi u dorosłych przeciętnie 0,5 mg (1 ampułka = 1ml) domięśniowo. Kolejne wstrzyknięcie należy wykonać dopiero po upływie 24 godzin, po wystąpieniu maksymalnego nasilenia działania leku.

#### **Dawkowanie w zależności od wskazań do stosowania:**

Neurogenne zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego z hipotonią mięśnia wypieracza moczu:  
Leczenie można rozpocząć od podania 0,5 mg (1 ampułka = 1ml) produktu Ubretid domięśniowo. Dawkę tę w razie potrzeby zwiększoną do 0,01 mg/kg masy ciała powtarza się co 3 do 4 dni, aż do zauważalnego działania leku. Po pojawieniu się działania leku można je podtrzymywać poprzez doustne podawanie 1 do 2 tabletek produktu Ubretid co 2 lub 3 dni.

#### Zaparcia atoniczne:

Na ogół stosuje się dawkę 0,5 mg (1 ampułka = 1ml) dwa razy na tydzień do powrotu prawidłowej czynności jelit.

#### Pooperacyjna atonia jelit:

Zasadniczo, w zależności od ciężkości zabiegu chirurgicznego lub ginekologicznego, podaje się po upływie od 24 do 72 godzin od zabiegu dawkę 0,5 mg (1 ampułka = 1ml) produktu Ubretid domięśniowo.

W razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 0,01 mg/kg masy ciała. Lek podaje się w odstępach od jednego do trzech dni.

#### Myasthenia gravis:

Na ogół stosuje się dawkę od 0,5 mg (1 ampułka = 1ml) do 0,75 mg (1½ ampułki) produktu Ubretid co dwa dni. W razie potrzeby dawkę można zwiększać w sposób indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta.

#### **Sposób podawania:**

Do wstrzykiwania domięśniowego.

Na wszelki wypadek należy zawsze mieć do dyspozycji atropinę w postaci do wstrzykiwań, aby przeciwdziałać potencjalnym objawom przedawkowania.

#### **Okres stosowania:**

Okres leczenia zależy od przebiegu choroby i jest ustalany przez lekarza.

#### **Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów:**

Nie są konieczne zmiany dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Ze względu na brak odpowiednich badań nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) konieczne jest zmniejszenie dawki.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Ubretid u dzieci i młodzieży.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na dystygminy bromek, brom lub inny składnik występujący w produkcie;
- mechaniczna niewydolność jelit, zwężenie lub stany skurczowe przewodu pokarmowego, dróg żółciowych lub dróg moczowych;
- astma oskrzelowa;
- zapalenie tęczówki;
- miotonia;
- parkinsonizm;
- nadczynność tarczycy;
- niewyrównana niewydolność serca, świeży zawał serca, zaburzenia rytmu serca, w tym w szczególności bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność w następujących przypadkach:

- choroba wrzodowa żołądka;
- choroba wrzodowa dwunastnicy;
- padaczka;
- bradykardia;
- niedociśnienie tętnicze;
- stany zapalne jelit;
- tężyczka.

Przed podjęciem leczenia neurogennych zaburzeń opróżniania pęcherza moczowego należy wykluczyć istnienie wewnątrzpęcherzowej przeszkody utrudniającej odpływ moczu.

W ramach leczenia należy unikać nadmiernego wzrostu ciśnienia śródpięcherzowego i zwracać szczególną uwagę na ochronę górnych dróg moczowych.

W przypadku pooperacyjnego stosowania produktu Ubretid u pacjentów z zespoleniami krętniczno-odbytniczymi może dojść do zwiększenia pooperacyjnych wycieków z zespolenia.

W przypadku równoczesnego podawania produktu Ubretid z siarczanem atropiny (w celu zmniejszenia muskarynowych działań niepożądanych) należy zachować ostrożność, ponieważ atropina może zamaskować występowanie początkowych objawów przedawkowania.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Leki cholinolityczne, takie jak atropina i leki o działaniu podobnym do atropiny, oraz niektóre leki psychotropowe, takie jak trójpierścieniowe i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki, lit i leki antyhistaminowe, antagonizują działania muskarynowe produktu Ubretid, w większości nie wywierając wpływu na jego działania nikotynowe.

Distygminy bromek antagonizuje działanie leków zwioteczających mięśnie z grupy pochodnych kurary (należy go odstawić przed operacjami chirurgicznymi).

Distygminy bromek może wydłużać działanie depolaryzujących leków zwioteczających mięśnie (np. suksametonium lub dekametonium), w związku z czym nie należy go łączyć z tymi lekami.

Równoczesne stosowanie distygminy bromku z dipirydamolem powoduje osłabienie działania leczniczego distygminy bromku.

Leki antyarytmiczne, takie jak chinidyna, prokainamid, propafenon lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, ze względu na ich właściwości parasympatykolityczne, osłabiają działanie distygminy bromku.

Glikokortykosteroidy mogą osłabiać działanie distygminy bromku. Zwłaszcza u pacjentów z miastenią może się to wiązać z koniecznością zwiększenia dawkowania distygminy bromku, co jednak zwiększa równocześnie ryzyko wystąpienia przełomu cholinergicznego.

Ponieważ leki cholinergiczne nasilają działanie inhibitorów cholinesterazy, zawartych m.in. w wielu środkach owadobójczych, w przypadku pacjentów narażonych na kontakt z takimi substancjami należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia tego typu interakcji.

Równoczesne stosowanie distygminy bromku i innych bezpośrednich lub pośrednich parasympatykomimetyków może spowodować wystąpienie przełomu cholinergicznego u pacjentów z miastenią.

U pacjentów leczonych wcześniej lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne możliwe są przypadki długotrwałej bradykardii i znacznego niedociśnienia tętniczego.

Szereg antybiotyków z grupy aminoglikozydów (przede wszystkim streptomycyna, neomycyna, kanamycyna) może powodować zaburzenia przenoszenia impulsów nerwowo-mięśniowych u chorych na miastenię. Z tego powodu może być u nich konieczne zwiększenie dawkowania.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania distygminy bromku u kobiet w ciąży. Chociaż w badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania teratogennego leku, należy unikać jego stosowania w trakcie ciąży, w tym zwłaszcza w pierwszym trymestrze. W przypadku

bezwzględnych wskazań życiowych do stosowania leku należy przeprowadzić staranną analizę stosunku korzyści do ryzyka związanego z jego krótkotrwałym podawaniem.

U noworodków urodzonych przez kobiety z miastenią leczoną dystygminy bromkiem może występować przemijające osłabienie mięśniowe. Uważa się, że objawy miastonii u noworodka są spowodowane przenikaniem przez łożysko przeciwciał z grupy immunoglobuliny G przeciwko receptorom acetylocholinowym.

Nie jest pewne, czy substancja czynna produktu Ubretid przenika do mleka kobiecego. Dlatego produktu Ubretid nie należy stosować w trakcie karmienia piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Dystygminy bromek może w niektórych przypadkach zmniejszać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu ze względu na zwężenie źrenicy i zaburzenia akomodacji powodujące niewyraźne widzenie.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W ocenie działań niepożądanych stosowano następujące kryteria częstości występowania:

bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1 000, <1/100), rzadko (>1/10 000, <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), w tym pojedyncze przypadki.

Działania niepożądane produktu Ubretid są zależne od dawki, mają przede wszystkim charakter muskarynowy, rzadziej nikotynowy, przy czym często są pierwszym objawem przedawkowania.

*Muskarynowe działania niepożądane (można im zapobiec poprzez równoczesne podawanie atropiny lub substancji o podobnym działaniu):*

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

bardzo często: biegunka, nudności, wymioty

często: zwiększenie wydzielania śliny

niezbyt często: kurcze jelit, nadmierne nasilenie perystaltyki

##### *Zaburzenia serca i naczyniowe*

bardzo często: bradykardia

niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

Szczególne znacznie ma działanie leku na układ krążenia w fazie pooperacyjnej. Często pojawia się bradykardia, w pojedynczych przypadkach prowadząca nawet do zatrzymania krążenia.

Możliwe są reakcje paradoksalne (tachykardia, nadciśnienie tętnicze).

##### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

niezbyt często: nadmierna produkcja wydzieliny oskrzelowej

rzadko: skurcze oskrzeli z nadmierną produkcją wydzieliny

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

bardzo często: napady zwiększonej potliwości

##### *Zaburzenia oka*

Często: zwężenie źrenicy, nadmierne łzawienie

Nikotynowe działania niepożądane (nie można ich ograniczyć poprzez równoczesne podawanie atropiny lub substancji o podobnym działaniu):

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

rzadko: drżenia mięśniowe, kurcze mięśniowe, utrudnienie połykania, osłabienie mięśni, w krańcowych przypadkach porażenie mięśni wskutek blokady nerwowo-mięśniowej, które należy zróżnicować diagnostycznie z objawami miastonii.

U kobiet z przemijającym czynnościowym zanikiem miesiączki stosowanie produktu Ubretid może spowodować pojawienie się przypominających miesiączkę krwawień.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Podobnie jak w przypadku wszystkich substancji o działaniu cholinergicznym, znaczne przedawkowanie dystygminy bromku może prowadzić do wystąpienia „przełomu cholinergicznego”. Charakteryzuje się on przede wszystkim nasilającym się osłabieniem mięśni, a ostatecznie zagrażającym życiu porażeniem mięśniówki oddechowej. Innymi możliwymi objawami przedawkowania są obniżenie ciśnienia tętniczego, skurcz oskrzeli, bradykardia i paradoksalnie tachykardia; pacjent wymaga wówczas hospitalizacji. Może być konieczne zastosowanie sztucznego oddychania.

Działania muskarynowe występujące w przypadku znacznego przedawkowania dystygminy bromku można ograniczać poprzez podanie odtrutki – atropiny (w dawce 0,5 – 1 mg, ewentualnie do 2 mg siarczanu atropiny podskórnym, w przypadku ciężkich reakcji domięśniowo lub dożylnie). Ze względu na długotrwałe działanie bromku dystygminy podanie atropiny należy kilkakrotnie powtórzyć.

Reaktywatory cholinesterazy, np. obidoksym wywierają słabsze działanie antagonistyczne wobec inhibitorów typu dystygminy bromku niż podanie cholinesteraz surowicznych.

Konieczna jest diagnostyka różnicowa przełomu cholinergicznego z bardzo podobnym pod względem objawów przełomem miastenicznym. Ten ostatni wymaga natychmiastowego podania lub zwiększenia dawek dystygminy bromku.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory cholinesterazy.  
Kod ATC: N07AA03

Bromek dystygminy należy do grupy pośrednio działających parasympatykomimetyków typu kwasu karbaminowego i jest odwracalnym inhibitorem cholinesterazy. Reaguje z katalizującym hydrolizę estrową centrum cząsteczki enzymu acetylocholinesterazy, z powstaniem estrów kwasu karbaminowego, co wiąże się z zahamowaniem rozszczepiania acetylocholinylu. Powoduje to wzmocnienie i wydłużenie działania tej ostatniej. W oku prowadzi to do skurczu mięśnia rzęskowego, zwężenia źrenicy, zahamowania akomodacji i obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, w sercu – do obniżenia częstości rytmu i szybkości przewodzenia impulsów elektrycznych, w oskrzelach – do skurczu mięśniówki i zwiększenia wydzielania śluzu, w przewodzie pokarmowym – do zwiększenia wydzielania śluzu w żołądku i w jelicie cienkim i do zwiększenia napięcia i perystaltyki w całym przewodzie pokarmowym. Lek powoduje ponadto skurcz pęcherzyka żółciowego, moczowodu i wypieracza pęcherza oraz zwiększenie wydzielania potu. W obrębie mięśniówki szkieletowej po podaniu niewielkich dawek produktu stwierdza się zwiększenie pobudliwości (drżenia), a po podaniu dużych dawek trwałą depolaryzację (porażenia). Dystygmina prawie nie rozpuszcza się w tłuszczach

i w zwykłych warunkach nie przechodzi przez barierę krew-mózg, w związku z czym jej działanie na ośrodkowy układ nerwowy pojawia się wyłącznie w przypadku uszkodzenia tej bariery.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Podobnie jak inne inhibitory cholinesterazy, distygminy bromek jest czwartorzędowym związkami amonowym, w związku z czym wiąże się z acetylocholinesterazą silniej niż inhibitory cholinesterazy zawierające tylko jedną grupę amonową. Powoduje to również wydłużenie czasu wydalania substancji z moczem po uwarunkowanym enzymatycznie rozszczepieniu hydrolitycznym.

### **Wchłanianie**

Substancje te w niewielkim stopniu przechodzą przez błony komórkowe, nie przenikają przez barierę krew-mózg i w związku z tym nie wpływają na działanie acetylocholiny jako przekaźnika w ośrodkowym układzie nerwowym. Lek nie wpływa również istotnie na przekazywanie impulsów w zwojach autonomicznego układu nerwowego.

Bezwzględna dostępność biologiczna postaci doustnej wynosi 4,65%.

### **Dystrybucja**

Po podaniu domięśniowym 0,5 mg distygminy bromku okres półtrwania zahamowania enzymatycznego (tj. działania hamującego na acetylocholinesterazę) wynosi 40 godzin, a po podaniu doustnym 10 mg distygminy bromku - 38 godzin. Ponowne podanie distygminy bromku prowadzi do uzyskania stanu równowagi zahamowania acetylocholinesterazy, bez objawów kumulacji działania.

### **Metabolizm**

Ponieważ produkt leczniczy zawiera dwie czwartorzędowe grupy amonowe, silniej wiąże się z acetylocholinesterazą i znacznie dłużej wydala się z moczem, po uwarunkowanym enzymatycznie rozszczepieniu hydrolitycznym, niż inhibitory cholinesterazy zawierające tylko jedną grupę amonową.

### **Eliminacja**

Badania ze znakowanym radioaktywnie produktem leczniczym wykazały, że po podaniu dożylnym z kałem wydala się 4% podanej dawki, a przez nerki - 85%.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Toksyczność przewlekła/toksyczność podostra:

W badaniach nad toksycznością podostrą u szczurów i królików stwierdzono, że podczas przewlekłego podawania neostygminy rozwija się tolerancja, którą przypisuje się zmniejszeniu liczby receptorów acetylocholinowych.

Potencjalne właściwości mutagenne i rakotwórcze:

Nie przeprowadzono wystarczających badań nad mutagennością neostygminy. Dostępne badania nie wskazują na możliwość występowania działań mutagennych. Nie przeprowadzono długotrwałych badań nad właściwościami rakotwórczymi leku.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono zagrożeń dla płodu ani oznak potencjalnych teratogennych właściwości distygminy bromku. Brak jest wiarygodnych danych na temat właściwości teratogennych lub mutagennych leku stosowanego u ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny ( do ustalenia pH).

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Distygminy nie należy podawać w jednej strzykawce z atropiną lub z innymi lekami.

### 6.3 Okres ważności

5 lat

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2-8°C).

Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

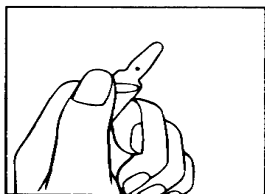
Opakowanie zawierające 25 ampulek.

### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nacięta ampulka.

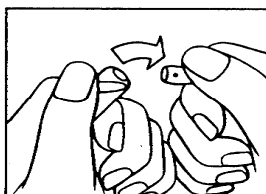
Nie jest konieczne nadpiłowanie szyjki.

Postępowanie z ampułkami typu OPC (one-point-cut).



Ampułkę trzymać w taki sposób, aby kolorowy punkt był skierowany do góry.

Przelać w dół roztwór znajdujący się w górnej części ampułki poprzez postukanie w ampułkę lub wstrząśnięcie nią.



Kolorowy punkt musi być skierowany do góry!

Złamać szyjkę ampułki do dołu.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 146 A  
02-305 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/2758

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.08.1978 r. / 24.06.1999 r. / 27.09.2004 r. / 06.06.2005 r. / 05.11.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2012