

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ubretid, 5 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 5 mg distygminy bromku (*Distigmini bromidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.

Jedna tabletki zawiera 151 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe, okrągłe, obustronnie płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami i rowkami po jednej stronie, umożliwiającymi podział tabletki na 4 części, oraz oznakowaniem „UB5,0” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Neurogenne zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego z hipotonią mięśnia wypieracza mocz, w ramach leczenia kompleksowego.
- Zaparcia atoniczne.
- *Myasthenia gravis* – leczenie wspomagające.

#### 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.

#### Dawkowanie

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

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie. Zależy od ogólnego stanu pacjenta, zwłaszcza od wyjściowego stanu układu autonomicznego, co należy szczególnie brać pod uwagę u osób ze zwiększonym napięciem nerwu błędnego. Ponadto należy brać pod uwagę znaczną siłę i długi okres działania leku.

Początkowo lek podaje się w dawce równej 5 mg (1 tabletki) rano na czczo, pół godziny przed śniadaniem, aż do wystąpienia wyraźnego działania terapeutycznego. Zazwyczaj po pierwszym tygodniu leczenia przechodzi się na stosowanie leku co dwa lub trzy dni (po 1 do 2 tabletek), w przypadku gdy przewiduje się leczenie podtrzymujące.

Dawka nie może przekraczać 10 mg (2 tabletki) na dobę.

W przypadku, gdy ze względu na wcześniejsze lub równoczesne spożycie pokarmów znaczna część podanego produktu Ubretid nie wchłonie się do organizmu i nie wywrze działania, bezwzględnie zabronione jest wyrównawcze przyjęcie leku w ciągu kilku następnych godzin, gdyż wiąże się to z ryzykiem niekontrolowanej kumulacji leku w organizmie.

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

*Neurogenne zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego z hipotonią mięśnia wypieracza moczu:*  
Zaleca się, aby w pierwszych dniach leczenia, aż do wystąpienia poprawy, stosować codziennie po 5 mg (1 tabletki) rano na czczo, pół godziny przed śniadaniem. W leczeniu podtrzymującym wystarczy na ogół podawanie 1 do 2 tabletek co dwa lub trzy dni.

#### *Zaparcia atoniczne:*

Początkowo podaje się po 2,5 mg (½ tabletki) na dobę pół godziny przed śniadaniem, ze zwiększaniem tej dawki co trzeci dzień o 2,5 mg (½ tabletki) do maksymalnie 10 mg (2 tabletki) na dobę. Leczenie prowadzi się do uzyskania powrotu prawidłowej czynności jelit; efekt powinien wystąpić w ciągu maksymalnie 14 dni. Lek podaje się wyłącznie w przypadku bezwzględnych wskazań do jego stosowania, pod obserwacją, ze względu na znaczne ryzyko przedawkowania lub kumulacji.

#### *Miastenia:*

W pierwszym tygodniu stosuje się po 5 mg (1 tabletki) na dobę rano na czczo, pół godziny przed śniadaniem. W drugim tygodniu dawkę dobową można zwiększyć do 7,5 mg (1½ tabletki), a w trzecim tygodniu do 10 mg (2 tabletki) na dobę.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

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

#### *Dzieci i młodzież:*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Ubretid u dzieci i młodzieży.

### **Sposób podawania**

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć rano, na czczo, pół godziny przed śniadaniem, popijając niewielką ilością płynu.

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

Produkt Ubretid, 5 mg, tabletki zasadniczo nadaje się do długotrwałego stosowania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na distygminy bromek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężki wstrząs pooperacyjny.
- Ciężka niewydolność krążenia.
- Astma oskrzelowa.
- Ciężkie stany skurczowe lub mechaniczna niedrożność przewodu pokarmowego.

- Mechaniczna niedrożność dróg moczowych.

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

Należy zachować ostrożność w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności serca (zaburzenia rytmu serca, bradykardia, niedokrwienie mięśnia sercowego);
- niedociśnienie tętnicze;
- choroba wrzodowa;
- padaczka;
- nadczynność tarczycy;
- parkinsonizm;
- niedawno przeżyta operacja jelit i pęcherza moczowego.

#### **Produkt zawiera laktozę.**

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 przeciwhistaminowe, antagonizują działania muskarynowe distygminy bromku, w większości nie wywierając wpływu na jego działania nikotynowe.

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.

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

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

Działanie distygminy i substancji o działaniu cholinergicznym jest wzajemnie wzmacniane, jeśli leki przyjmowane są jednocześnie. Równoczesne stosowanie z dipirydamolem powoduje osłabienie działania leczniczego distygminy bromku. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu oraz dostosować dawkowanie, jeśli jest taka konieczność.

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

Leki o miejscowym działaniu znieczulającym, takie jak prokaina, chinina, chinidyna, chlorochina i lit stabilizują motoryczną płytkę końcową, a tym samym antagonizują działanie distygminy i mogą powodować pogorszenie stanu w miastonii.

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

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

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

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

Spowalniające serce działanie beta-adrenolityków i acetylocholino-podobne działanie leków antycholinesterazowych może być addytywne.

Szereg antybiotyków z grupy aminoglikozydów (przede wszystkim streptomycyna, neomycyna, kanamycyna) może powodować zaburzenia przenoszenia impulsów nerwowo-mięśniowych u chorych na miastenię i zmniejszyć wpływ acetylocholiny na mięśnie i nerwy. W zależności od odpowiedzi pacjenta konieczne może być dostosowanie dawki dystygminy.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dystygminy bromku u kobiet w okresie ciąży. Produkt Ubretid nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są nudności, wymioty, biegunka, pocenie się i bradykardia, podobnie do działań niepożądanych obserwowanych w przypadku innych inhibitorów acetylocholinoesterazy.

Klasyfikacja częstości występowania działań niepożądanych określona zgodnie z wytyczną Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (ang. *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) jest następująca: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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: nadmierne nasilenie perystaltyki, ból brzucha

Rzadko: dysfagia

##### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

#### *Zaburzenia serca*

Bardzo często: bradykardia

Rzadko: częstoskurcz komorowy

Bardzo rzadko: migotanie przedsionków, dławica piersiowa, zatrzymanie akcji serca

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*

Niezbędnie często: nadmierna produkcja wydzieliny oskrzelowej

Rzadko: skurcze oskrzeli z nadmierną produkcją wydzieliny

Bardzo rzadko: trudności w oddychaniu u pacjentów, z postępującą dystrofią mięśniową

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo często: nadmierna potliwość

#### *Zaburzenia oka*

Często: zwężenie źrenic, nadmierne łzawienie

Niezbędnie często: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbędnie często: nietrzymanie moczu.

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, osłabienie mięśni, w krańcowych przypadkach porażenie mięśni wskutek blokady nerwowo-mięśniowej, które należy różnicować diagnostycznie z objawami miastenii.

#### Pozostałe działania niepożądane:

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne

#### *Zaburzenia psychiczne*

Bardzo rzadko: niepokój, depresja, rozdrażnienie, omamy, niepokój ruchowy

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Rzadko: zawroty głowy, senność, ból głowy, zaburzenia mowy

Bardzo rzadko: uogólniony napad kloniczno-toniczny i porażenie

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Rzadko: wysypka

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Rzadko: zaburzenia miesiączkowania.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309,  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może prowadzić do wystąpienia „przełomu cholinergicznego”, który charakteryzuje się zarówno działaniami muskarynowymi, jak i nikotynowymi. Działania te mogą obejmować nadmierne pocenie się, łzawienie, zwężenie źrenic, skurcz akomodacji, oczopląs, zwiększoną perystaltykę, mimowolne wypróżnienie i oddawanie moczu lub zwiększone parcie na mocz, bradykardia i inne zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, skurcze mięśni, faskykulacje, osłabienie i paraliż, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech i zwiększone wydzielanie wydzieliny oskrzelowej w połączeniu ze skurczem oskrzeli. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego obejmują ataksję, drgawki, śpiączkę, niewyraźną mowę, niepokój, pobudzenie i lęk. U pacjentów z miastenią, u których inne objawy przedawkowania mogą być łagodne lub nieobecne, głównym objawem przełomu cholinergicznego jest zwiększone osłabienie mięśniowe, które należy różnicować diagnostycznie od osłabienia mięśniowego spowodowanego zaostrzeniem choroby (przełom miasteniczny).

Leczenie przełomu cholinergicznego:

W przypadku nieznacznego przedawkowania wystarczająca może być wyłącznie obserwacja.

W przypadku cięższych zatruc, należy postępować zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi przedawkowania lub skontaktować się z miejscowym ośrodkiem kontroli zatruc.

Należy natychmiast przerwać stosowanie dystygminy bromku, zaś działania muskarynowe można ograniczać poprzez podanie siarczanu atropiny w dawce od 1 do 2 mg dożylnie lub domięśniowo i powtarzane w razie potrzeby, aż do pojawienia się objawów łagodnego atropizmu (suchość w ustach, rozszerzenie źrenic). W skrajnych przypadkach, obwodowe działanie nerwowo-mięśniowe może zostać odwrócone przez reaktywator cholinesterazy, np. pralidoksym. W razie potrzeby należy zastosować dalsze leczenie wspomagające, w tym wspomaganie oddychania i podanie tlenu.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory cholinesterazy, kod ATC: N07AA03

Distygminy bromek 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 acetylocholiny. 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 (drzenia), a po podaniu dużych dawek trwałą depolaryzację (porażenia).

Distygmina 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 związkiem 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

Średni okres półtrwania leku w osoczu po podaniu doustnym wynosi 69 godzin. Największe wartości stężenia w osoczu – o znacznym zróżnicowaniu osobniczym – oznaczano po upływie od 45 minut do 3 godzin od podania leku. Ponowne podanie distygminy bromku prowadzi do uzyskania stanu równowagi zahamowania acetylocholinesterazy, bez objawów kumulacji działania.

### Metabolizm

Ponieważ distygminy bromek 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

Większość podanej doustnie dawki ulega wydaleniowi z żółcią, a następnie z kałem (88%). Jedynie niewielka część dawki (6,5%) wydala się po podaniu doustnym przez nerki.

## 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 produktu stosowanego u ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian  
Talk  
Skrobia kukurydziana  
Skrobia żelowana  
Laktoza jednowodna

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC

Opakowanie zawiera 20 tabletek (2 blistry po 10 szt.) lub 50 tabletek (5 blisterów po 10 szt.).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/2760

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 sierpnia 1978 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 września 2013 r.

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