

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ubretid 5 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg distigmínium-bromidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 151 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele okrúhle ploché tablety s fazetovým okrajom, na jednej strane s deliacim krížom, na druhej označené symbolom UB a 5,0.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- pooperačná terapia a profylaxia intestinálnej atónie a paralytického ilea
- atónia močového mechúra a uretry
- funkčná insuficiencia vezikálneho sfinktera a hypotónia močového mechúra
- chronická hypotonická obštipácia a megakolon
- rôzne neurologické ochorenia (periférna paralýza priečne pruhovaného svalstva, pseudoparalytická myasténia gravis) - môže sa dosiahnuť funkčné zlepšenie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávku je potrebné stanoviť vždy individuálne podľa stavu pacienta, zvlášť podľa reakcie vegetatívneho nervového systému, najmä u vagotonických pacientov a pri súčasnom užívaní vagotonických liekov.

Vzhľadom na dlhotrvajúci účinok lieku sú dostačujúce intervaly medzi perorálne aplikovanými dávkami 2 až 3 dni.

Keď po súbežnej konzumácii veľkého množstva jedla podaná dávka Ubretidu nie je účinná, medikácia sa nesmie opakovať počas niekoľkých hodín kvôli riziku nekontrolovateľnej akumulácie.

Najprv sa podáva 1 tableta denne, až kým nie je viditeľný terapeutický účinok. Zvyčajne po prvom týždni liečby sa môže prejsť na interval 2 až 3 dní v závislosti od individuálnej reakcie.

Denná dávka sa musí užiť ako jednorazová dávka.

Dávkovanie u niektorých indikácií:

Pooperačná atónia močového mechúra a močovodov

Ak sa pooperačne aplikuje röntgenové žiarenie, odporúčajú sa 2 tablety Ubretidu (=10 mg) dvakrát do týždňa až do ukončenia röntgenovej liečby.

Funkčná insuficiencia sfinktera mechúra

Obvykle je postačujúca nasledovná liečba. V prvých dňoch liečby sa odporúča 1 tableta denne, až kým nedôjde k zlepšeniu stavu pacienta. Na udržanie dosiahnutého účinku väčšinou postačuje dávka 1 – 2 tablety každý druhý až tretí deň.

Chronická hypotonická obstipácia a megakolon

Liečba sa vo väčšine prípadov začína perorálne zvyšujúcimi sa dávkami, aby sa zistila individuálna odpoveď. Dávkovanie sa udržiava iba do obnovenia funkcie čriev (10 až 14 dní). Na začiatku sa podáva ½ tablety pol hodiny pred raňajkami, dávka sa zvyšuje každý tretí deň o ½ tablety (na maximálnu dávku 2 tablety denne). Potrebná je mimoriadna starostlivosť kvôli riziku predávkovania alebo akumulácie.

Periférna paralýza

Každý druhý deň sa podajú 3 tablety. K nástupu účinku dôjde za niekoľko hodín a trvá 1,5 až 2 dni.

Pseudoparalytická myasténia gravis

Perorálna liečba je vhodná u miernych a stredne ťažkých stavov. V prvom týždni liečby sa podáva 1 tableta denne, v druhom týždni sa denná dávka zvýši na 1½ tablety a v treťom týždni na 2 tablety.

Špeciálne populácie pacientov

Starší pacienti

Odporúča sa zachovať dlhšie intervaly medzi jednotlivými dávkami (2 – 3 dni) v závislosti od individuálnej reakcie pacienta na liečbu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku u detí nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pre pacientov so zhoršenou funkciou obličiek nie je možné podávať žiadne odporúčania k dávkovaniu, k dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Odporúča sa zachovať dlhšie intervaly medzi jednotlivými dávkami (2 – 3 dni) v závislosti od individuálnej reakcie pacienta na liečbu.

Spôsob podávania

Tablety sa majú vždy užívať ráno na lačno 30 minút pred raňajkami.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1
- alergia na bróm
- závažná vagotónia
- spazmy v črevnom trakte, žlčovodoch a močových cestách
- enteritída
- myotónia

- tetania
- pooperačný šok a cirkulačné krízy
- kongestívne srdcové zlyhanie
- infarkt myokardu
- bronchiálna astma
- závažná hypotenzia
- žalúdočný vred
- epilepsia
- parkinsonova choroba

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri liečbe neurogénnej paralýzy močového mechúra so súčasnou krčovitou krčka uzáveru mechúra (dyssynergia) sa môže distigmín aplikovať len v kombinácii s alfa-adrenergickými blokátormi.

Pri aplikácii vysokých dávok potrebných v liečbe myasténie gravis sa odporúča kombinácia s perorálne aplikovaným atropínom.

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antiarytmiká: ako je chinidín a prokaínamid, znižujú účinok distigmínium-bromidu v dôsledku ich parasymptolytickej účinnosti.

Látky s lokálnymi anestetickými účinkami: prokaín, chinín, chinidín, chlorochín a lítium stabilizujú motorický nerv koncového plátu a tým antagonizujú účinok distigmínium-bromidu a môžu vyvolať zhoršenie myasténie gravis.

Anticholinergiká: ako atropín a látky s účinkami atropínového typu, ako sú napr psychotropné látky (tricyklické a tetracyklické antidepresíva), neuroleptiká a antihistaminiká, antagonizujú muskarínový účinok distigmínium-bromidu.

Aminoglykozidové antibiotiká: niekoľko aminoglykozidových antibiotík (napr. neomycín, streptomycín a kanamycín) môžu zmeniť neuromuskulárne prepojenie u pacientov s myasténiou gravis a redukovávajú účinok acetylcholínu vo svaloch a nervoch. Môže byť potrebná úprava dávkovania distigmínium-bromidu na základe odpovede pacienta na liek.

Beta blokátory: spomaľujúce účinky betablokátorov a vplyv látok podobných acetylcholínu u anticholinesterázových liečiv na srdce môžu mať aditívny účinok.

Cholinergné látky: pri súčasnom užívaní s distigmínium-bromidom sa účinky látok vzájomne zosilňujú.

Súčasné užívanie distigmínium-bromidu a dipyridamolu znižuje jeho terapeutický účinok, a mali by sa spolu používať veľmi opatrne. Ak je to potrebné, treba upraviť dávkovanie.

Svalové relaxanciá: distigmínium-bromid môže zosilniť účinok liekov ako je succinylcholínn, najmä v počiatočnej fáze účinku. Distigmínium-bromid antagonizuje účinok svalových relaxancií podobných kurare (je potrebné prerušiť užívanie pred operáciou).

Niektoré psychofarmaká (neuroleptiká, kognitíva, lítium) zvyšujú účinok distigmínu. Benzodiazepíny zvyšujú riziko vzniku delíria.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť užívania distigmínium-bromidu počas tehotenstva nebola stanovená a preto sa liek nesmie podávať gravidným ženám.

Počas tohoto obdobia sa Ubretid môže aplikovať len v urgentných indikáciách.

Dojčenie

Bezpečnosť užívania distigmínium-bromidu počas laktácie nebola stanovená, preto sa jeho užívanie u dojčiacich žien neodporúča. Nie je známe, či sa distigmínium-bromid vylučuje do materského mlieka. Ak sa liečba distigmínium-bromidom zvažuje, a je nevyhnutná, dojčenie sa musí prerušiť.

Fertilita

Reprodukčné štúdie neposkytli žiaden dôkaz poškodenia fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Distigmínium-bromid môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môže spôsobovať miózu alebo zhoršovať akomodáciu oka.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky Ubretidu (distigmínium-bromidu) sú spôsobené najmä nadmernou cholinergnou stimuláciou. Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú nauzea, vracanie, hnačka, potenie a bradykardia a sú podobné nežiaducim účinkom pozorovaným u iných inhibítorov acetylcholinesterázy.

Nasledujúca konvencia sa používa na klasifikáciu frekvencie nežiaducich reakcií lieku (ADR) a vychádza z usmernení Rady pre medzinárodné organizácie lekárskeho vied (CIOMS):

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sú väčšinou výhradne zapríčinené predávkovaním a majú charakter muskarínových alebo nikotínových účinkov. Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov sú uvedené nižšie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, vracanie, hnačka, kŕče.

Časté: hypersekrécia slinných žliaz.

Zriedkavé: kŕče v črevách, zvýšená aktivita žalúdka (gastrointestinálna mobilita), zvýšená aktivita čriev, bolesť brucha.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: zvýšená bronchiálna sekrécia.

Zriedkavé: bronchospazmus.

Veľmi zriedkavé: dýchacie ťažkosti.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: bradykardia.

Poruchy ciev

Menej časté: hypotenzia.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: potenie, vyrážka.

Poruchy oka

Časté: zvýšené slzenie, mióza.

Menej časté: rozmazané videnie.

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Menej časté: inkontinencia.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé: kŕče svalov, záškľby, svalová slabosť, ťažkosti s prehĺtaním.

Ostatné nežiaduce účinky:

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: anafylaktická reakcia.

Psychiatrické poruchy

Veľmi časté: úzkosť, depresie, hnev, halucinácie, roztržitosť.

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: závraty, ospalosť, bolesť hlavy, dyzartria.

Veľmi zriedkavé: generalizovaný tonickoklonický záchvat a paralýza.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: pri prípadoch funkčnej amenorey môže distigmín vyvolať krvácanie.

Terapia nežiaducich účinkov je uvedená v časti 4.9.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).*

4.9 Predávkovanie

Rovnako ako u všetkých cholínergík, výrazné predávkovanie Ubretidom môže viesť k „cholínergickej kríze“. Ak sa objaví zvýšená svalová slabosť, môže vzniknúť paralýza dýchacích svalov; v takom prípade je nevyhnutná anesteziologická liečba pacienta v nemocnici (jednotka intenzívnej starostlivosti). Tieto účinky predávkovania sa môžu prejaviť ako nadmerné potenie, slzenie, mióza, kŕč rias, nystagmus, zvýšená peristaltika, nedobrovoľná defekácia a močenie alebo túžba po močení, bradykardia a iné arytmie, hypotenzia, svalové kŕče, fascikulácie, slabosť a paralýza, úzky hrudník, sipot a zvýšená bronchiálna sekrécia v kombinácii so zúžením priedušiek. Medzi účinky CNS patrí ataxia, kŕče, kóma, nezrozumiteľná reč, nepokoj, rozrušenosť a strach.

U pacientov s myasténiou gravis, u ktorých môžu byť iné príznaky predávkovania, mierne alebo chýbajúce, hlavným príznakom cholinergnej krízy zvýšená svalová slabosť, ktorá sa musí oddiferencovať od svalovej slabosti spôsobenej samotnou exacerbáciou choroby (myastenická kríza).

Liečba nežiaducich účinkov (predávkovania)

Účinky muskarínového typu sa rýchlo upraví aplikáciou atropínu. Ak je potrebné podávať atropín, musí sa vzhľadom na dlhotrvajúci účinok distigmínium-bromidu aplikovať opakovane, až kým prejavy predávkovania nevymiznú.

Atropín sulfát 0.5 až 1.0 mg (do 2 mg) sa aplikuje intravenózne, prípadne subkutánne..

Rovnako pri cholínergickej kríze sa odporúča atropín. V prípade nutnosti sa musí iniciovať umelá ventilácia. Reaktivátory cholínesterázy ako obidoxim (Toxogonín) nie sú takými silnými antagonistami inhibítorov ako sérové cholínesterázy.

Distigmínium-bromid nemá potenciál pre zneužívanie a nevzniká závislosť od lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, Parasympatomimetiká,
ATC kód: N07AA03

Mechanizmus účinku

Distigmín je inhibítor cholinesterázy.

Farmakodynamické účinky

Acetylcholín je prenášačom nervových vzruchov v cieľových orgánoch, predovšetkým v parasympatických, niektorých anatomicky symaptických nervov (napr. autonómnych nervov potných žliaz) ako aj senzomotorických nervov kostrových svalov.

Bezprostredne po uvoľnení z nervových zakončení sa acetylcholín štiepi špecifickou cholinesterázou (acetylcholinesteráza) a stáva sa tak neaktívnym.

Distigmín zvyšuje účinnosť acetylcholínu tvorbou reverzibilných komplexov s cholinesterázou. Dosiahne sa tak zvýšenie tonusu a peristaltiky v gastrointestinálnom trakte, zvýši sa tonus močového mechúra, sfinkterov, močovodov a priečne pruhovaných svalov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Rovnako ako iné inhibítory cholinesterázy aj distigmín je organická amóniová soľ. Tieto zlúčeniny ťažko prechádzajú bunkovou membránou a neprechádzajú hemato-encefalickou bariérou, preto neovplyvňujú účinnosť acetylcholínu ako prenášača substancie, ktorá stimuluje centrálny nervový systém. Takisto nemajú signifikantný účinok na prenos gangliami v autonómnom nervovom systéme.

Eliminácia

Vzhľadom na to, že distigmín má dve organické amóniové skupiny, je jeho väzba na acetylcholinesterázu pevnejšia ako väzba iných inhibítorov s jednou organickou amóniovou skupinou. Po jeho hydrolytickom štiepení enzýmami, je aj vylučovanie močom pomalšie ako u inhibítorov cholinesterázy iba s jednou amóniovou skupinou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej toxicity u myší, potkanov a králikov ako aj v štúdiu chronickej toxicity na potkanoch a psoch trvajúcej 6 mesiacov sa nedokázali toxické vplyvy klinického významu. V štúdiách teratogenity u myší sa zaznamenali konvulzívne stavy, tieto zmeny však nevznikli u králikov.

Reprodukčné štúdie neposkytli žiaden dôkaz poškodenia fertility.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý
mastenec
kukuričný škrob
predželatinovaný škrob
laktóza

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25°C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/AL blister
20 alebo 50 tabliet v blistrovom balení

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia .

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

67/0004/70-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júl 1970
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. marec 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021