

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

UBRETID 5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje distigmini bromidum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktózy 151 mg v jedné tabletě.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Bílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami a dělicím křížem na jedné straně. Na druhé straně s označením „UB“ a „5.0“. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- Terapie a profylaxe pooperační atonie střev, paralytický ileus.
- Atonie močového měchýře, hypoaktivita detrusoru neurogenního i non-neurogenního původu.
- Hypotonická chronická zácpa a megakolon.
- Myasthenia gravis pseudoparalytica.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Při užívání přípravku Ubretid je třeba vzít v úvahu pomalý počáteční nástup účinku a dlouhodobé přetrvávání účinku v závislosti od individuální reakce pacienta na léčbu.

Všeobecná pravidla

Přípravek je určen k perorálnímu podání.

Dávkování je závislé na celkovém stavu pacienta, zvláště na stavu jeho vegetativních reakcí. Zvláštní pozornost vyžadují pacienti s vyznačenou vagotonií. Je třeba počítat se silným a dlouhodobým působením.

Dlouhá doba působení přípravku Ubretid umožňuje dvou- až tří denní intervaly mezi dávkami.

Zpočátku se užívá jedna tableta denně, do nástupu očekávaného účinku. Obvykle se po prvním týdnu užívání přechází na dvou- až tří denní interval (1-2 tablety).

Maximální denní dávka pro pacienta je 10 mg. Denní dávku je třeba podat najednou.

Je-li Ubretid podán s potravou, může dojít k zpomalení nástupu účinku. V žádném případě nesmí být zpomalený účinek vyrovnáván opakovaným podáním přípravku v krátkém časovém intervalu, neboť pak existuje možnost vzniku nekontrolovatelného hromadění přípravku v organismu.

Dávkování pro jednotlivé indikace

Pooperační atonie močového měchýře:

Na počátku léčby Ubretid 1x denně 5 mg (1 tableta), dále 5-10 mg 1x denně (1 až 2 tablety).

Při případné následné aktinoterapii lze pokračovat až do ukončení ozařování perorální léčbou 10 mg (= 2 tablety) dvakrát týdně.

Funkční insuficience detrusoru močového měchýře:

Doporučuje se, aby v prvních dnech až do nástupu účinku byla podávána 1 tableta denně. Po nástupu účinku pak udržovací terapie 1-2 tablety ve dvou- až třídenních intervalech.

Hypotonická chronická zácpa, megakolon:

Léčba se většinou provádí stoupajícími dávkami až do dosažení účinku. V reakci na léčbu mohou být individuální rozdíly. V léčbě se pokračuje tak dlouho, dokud se nedostaví normální funkce střev (10-14 dní). Zpočátku jednou denně 1/2 tablety půl hodiny před snídaní. Tato denní dávka se zvyšuje každý třetí den o 1/2 tablety, (až do maxima 2 tablety denně). Z důvodu nebezpečí předávkování je třeba zajistit pečlivý dozor!

Myasthenia gravis pseudoparalytica:

V prvním týdnu se podává denně 1 tableta, ve druhém týdnu se denní dávka zvyšuje na 1 a 1/2 tablety a ve třetím týdnu na 2 tablety denně.

Trvání léčby

Trvání léčby závisí od zhodnocení závažnosti stavu lékařem. V zásadě lze přípravek Ubretid používat dlouhodobě.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) se doporučuje snížit dávku.

Pediatrická populace

Pro podávání přípravku Ubretid dětem a dospívajícím nejsou dostatečné informace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučována změna v dávkování, protože nebyly prováděny v tomto směru žádné studie.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutné měnit dávku.

Způsob podání

Přípravek je určen k perorálnímu podání. Ubretid se podává většinou ráno na lačno s trochou tekutiny, půl hodiny před snídaní.

4.3. Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1., hypersenzitivita na bromidy
- obstrukční a/nebo spastické stavy střevního traktu, žlučových nebo močových cest
- asthma bronchiale
- iritida
- těžká hypotonie, myotonie, tetanie, epilepsie, Parkinsonův syndrom
- thyreotoxikóza
- dekompenzovaná srdeční insuficience, infarkt myokardu, arytmie, zvláště bradykardie a AV blokáda.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Ubretid u pacientů s:

- žaludeční vředovou chorobou,
- duodenální vředovou chorobou,
- epilepsií,
- bradykardií,
- hypotenzí,
- enteritidou,
- tetanií.

Při léčbě neurogení hypotonie močového měchýře je třeba vyloučit intravezikální obstrukci.

Při léčbě neurogení hypotonie močového měchýře se současnou hypertonií detruzoru močového měchýře (dyssynergie) se Ubretid aplikuje jedině v kombinaci s alfaadrenergním blokátorem.

Terapie myasthenie gravis vysokými dávkami přípravku Ubretid vyžaduje často kombinaci s perorálními dávkami atropinu. Jestliže je Ubretid podáván současně s atropin-sulfátem (k snížení výskytu muskarinových účinků), je možné, že účinek atropinu může překrýt první známky předávkování.

Přípravek Ubretid obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Anticholinergika (atropin) a léky s podobným účinkem, např. některá psychofarmaka, tricyklická a tetracyklická antidepresiva, dále např. tzv. kognitiva (Exelon), dysforika (lithium), neuroleptika (plegomazin) a antihistaminika antagonizují muskarinové účinky Ubretidu, ale neovlivňují jeho nikotinové účinky.

Léky s lokálně anestetickým účinkem, např. prokain, chinidin, chlorochin a lithium stabilizují ploténky motorických nervů, a tím antagonizují účinek Ubretidu a mohou vyvolat zhoršení myasthenia gravis.

Ubretid antagonizuje účinek nedepolarizujících myorelaxancií (před operací vysadit!).

Účinek depolarizujících myorelaxancií (suxamethonia) může být přípravkem Ubretid prodloužen.

Antiarytmika jako chinidin, prokainamid, propafenon a betablokátory snižují účinek přípravku Ubretid svým parasymptolytickým účinkem.

Glukokortikosteroidy též snižují účinnost přípravku Ubretid.

Při léčbě myasthenia gravis, kdy je nezbytné podávat vysoké dávky Ubretidu, se zvyšuje riziko cholinerní krize.

Protože inhibitory esteráz se mohou nacházet v insekticidech, může vzniknout interakce u pacientů při expozici insekticidům.

Současné podání přímých nebo nepřímých parasymptomimetik může vést k cholinerní krizi u pacientů s myasthenia gravis.

Při současném užívání antiarytmik může vzniknout riziko bradyarytmie a hypotenze.

Některá aminoglykosidová antibiotika, zvláště neomycin, streptomycin a kanamycin, sama způsobují lehkou blokádu neuromuskulárního přenosu, a oslabují tak účinek Ubretidu při léčbě myasthenia gravis. Může být nezbytné zvýšit dávku.

Betablokátory: účinky betablokátorů zpomalující srdce a acetylcholinové účinky léků s anticholinesterázovou aktivitou se mohou sčítat.

Cholinergika: při současném užívání se účinky vzájemně zesilují. Současné užívání Ubretidu a dipyridamolu snižuje léčebný účinek Ubretidu a tyto léky mají být kombinovány s opatrností. Může být nezbytné upravit dávkování.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání distigmin-bromidu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Ubretid v těhotenství, zvláště v průběhu prvního trimestru se z preventivních důvodů nedoporučuje. V případě vitální nebo nezbytné indikace může být přistoupeno k užívání přípravku v těhotenství po důkladném zvážení přínosu/rizika, a to na nezbytně krátkou dobu.

U novorozenců matek léčených pro myasthenia gravis přípravkem Ubretid se může vyskytnout občasná svalová slabost. Tato novorozenecká myasthenie se vyskytuje ovlivněním anti-acetylcholinových receptorů protilátkami imunoglobulinu G v důsledku transplacentárního přenosu.

Kojení

Není známo, zda se distigmin-bromid vylučuje do lidského mateřského mléka. Ubretid se během kojení nemá podávat.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ubretid má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. V některých případech může Ubretid ovlivnit zrak v důsledku miózy nebo v důsledku zhoršené akomodace, a tím snižuje schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky Ubretidu lze přičíst především excesivní cholinergní stimulaci.

Nejčastějšími pozorovanými nežádoucími účinky jsou nauzea, zvracení, průjem, pocení a bradykardie a jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u jiných inhibitorů acetylcholinesterázy.

Nežádoucí účinky jsou vyjmenovány níže podle systémově-orgánových tříd a frekvence výskytu. Frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Frekvence/ třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému					anafylaktická reakce	
Psychiatrické poruchy					stavy úzkosti, deprese, pocit vzteku,	

					halucinace, neklid	
Poruchy nervového systému				závrať, ospalost, bolest hlavy, dysartrie	generalizované tonicko-klonické záchvaty a paralýza	
Poruchy oka			cykloplegie, rozmazané vidění			mióza, zvýšené slzení
Srdeční poruchy	bradykardie			komorová tachykardie	síňová fibrilace, angina pectoris, srdeční zástava	
Cévní poruchy			hypotenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			zvýšená bronchiální sekrece	bronchiální spazmy s hypersekreací	respirační potíže u pacientů s progresivní svalovou dystrofií	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení, průjem	hypersalivace	enterospazmy, gastrointestinální hypermotilita,	dysfagie		bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	hyperhidróza			vyrážka		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				svalové spazmy, svalová slabost, mimovolní kontrakce svalstva		
Poruchy ledvin a močových cest			inkontinence moči			
Poruchy reprodukčního systému a prsu				menstruační poruchy		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

Podávání nepřiměřeně vysokých dávek inhibitorů cholinesterázy může porušit neuromuskulární přenos a vyvolat **cholinergní krizi**, způsobenou depolarizačním blokem. Objeví se svalová slabost. Při postižení dýchacích svalů vzniká u pacienta akutní respirační insuficience a musí být zajištěna podpůrná nebo umělá plicní ventilace.

Dalšími možnými projevy předávkování je pokles krevního tlaku, bronchospazmy, bradykardie a někdy paradoxní tachykardie. Pacient musí být hospitalizován.

Muskarinové účinky závisí na dávce, mohou být potlačeny antidotem atropinem.

Podává se 0,5-1 mg atropin-sulfátu intravenózně, popřípadě subkutánně.

Vzhledem k protražovanému účinku přípravku Ubretid je nutné dávku atropinu podle okolností vícekrát opakovat až do odeznění projevů předávkování. Atropin má několikrát kratší dobu účinku než Ubretid!

Reaktivátory cholinesterázy, jako obidoxim (Toxogonin), antagonizují inhibitory typu Ubretid slaběji než dávka sérových cholinesteráz.

Cholinergní krize musí být diferenciatně diagnosticky odlišena od symptomaticky velmi podobné **myastenické krize**. Myastenická krize vyžaduje neodkladné podání přípravku Ubretid nebo zvýšení dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: parasymptomimetika, inhibitory cholinesterázy

ATC kód: N07AA03

Mechanismus účinku

Distigmin-bromid je parasymptomimetikum, které je odvozeno ze skupiny kyseliny karbaminové, a působí jako reverzibilní inhibitor cholinesterázy.

Prostřednictvím reverzibilního vytváření komplexních sloučenin s cholinesterázami zesiluje a prodlužuje působení acetylcholinu. Acetylcholin je mediátorem přenosu v parasymptatických nervových zakončeních v kosterním svalstvu na nervosvalové ploténce, v hladkém svalstvu střev, močového měchýře, dělohy, svěračů a dalších. Současně také v některých zakončeních příslušejících sympatiku, např. potní žlázy.

To znamená zvýšení tonu a peristaltiky v gastrointestinálním traktu, zvýšení napětí stěny močového měchýře, svěračové, děložní a příčně pruhované svaloviny. V oku způsobuje kontrakci ciliárního svalu, miózu, poruchu akomodace, snížení nitroočního tlaku. Účinky na srdce jsou snížení akce srdeční a zpomalení rychlosti srdečního převodu. V tracheobronchiálním stromu vede ke kontrakci bronchiálních svalů a zvýšení sekrece, v gastrointestinálním traktu vede ke zvýšení sekrece v žaludku a tenkém střevu a ke zvýšení střevního napětí a peristaltiky, dále způsobuje kontrakci močového měchýře, ureteru a detrusoru močového měchýře a zvýšenou perspiraci. V muskuloskeletálním systému v malých dávkách zvyšuje excitabilitu (fascikulace), ve vyšších dávkách způsobuje dlouhodobou depolarizaci (paralýzu). Distigmin je liposolubilní látka a neprochází přes neporušenou hematoencefalickou bariéru. Z těchto důvodů nemůže ovlivnit funkci acetylcholinu jako neurotransmiteru v centrálním nervovém systému, ani přenos v gangliích autonomního nervového systému. Vliv na centrální nervový systém se projeví pouze v případě, kdy je tato bariéra porušena.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Inhibitor cholinesterázy distigmin je kvartérní amoniiovou sloučeninou. Jako jiné inhibitory cholinesterázy Ubretid obsahuje dvě kvartérní amoniiové skupiny a jeho vazba na acetylcholinesterázu je pevnější než u inhibitorů cholinesterázy s jednou kvartérní amoniiovou skupinou. Vylučování

distigminu po enzymaticky podmíněném hydrolytickém štěpení je podstatně delší než u inhibitorů acetylcholinesterázy s jednou amoniou skupinou. Důsledkem je protrahovaný účinek tohoto přípravku.

Absorpce

Tyto látky obtížně pronikají buněčnou membránou a neprocházejí hematoencefalickou bariérou. Z těchto důvodů nemůže ovlivnit funkci acetylcholinu jako neurotransmiteru v centrálním nervovém systému, ani přenos v gangliích autonomního nervového systému.

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 4,65 %. Po perorálním podání je poločas přípravku v plazmě 69 hodin. Nejvyšší hladiny v plazmě s velkou variabilitou mezi jednotlivými subjekty je dosaženo za 45 minut až 3 hodiny od podání. Opakování dávky vede k steady-state stavu inhibice acetylcholinesterázy bez známek kumulace.

Biotransformace

Protože Ubretid obsahuje dvě kvartérní amoniové skupiny, je jeho vazba na acetylcholinesterázu pevnější než u inhibitorů cholinesterázy s jednou kvartérní amoniou skupinou. Vylučování distigminu po enzymaticky podmíněném hydrolytickém štěpení je podstatně delší než u inhibitorů acetylcholinesterázy s jednou amoniou skupinou.

Eliminace

Většina (88 %) perorálně podané látky se vyloučí s biliární sekrecí stolicí. Jen asi 6,5 % je vyloučeno ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická/subchronická toxicita

Studie na subchronickou toxicitu prováděné na potkanech a králících neprokázaly při chronickém podávání rozvoj tolerance neostigminu, která je spojována se snížením počtu acetylcholinových receptorů.

Mutagenita/kancerogenita

Neostigmin nebyl dostatečně zkoumán ve vztahu k mutagennímu potenciálu. Prováděné studie nenaznačují známky mutagenního účinku. Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé studie ve vztahu k vlivu přípravku na vznik tumoru.

Reprodukční toxicita

Reprodukční studie u zvířat neposkytly žádný důkaz poškození fertility nebo teratogenních účinků distigmin-bromidu. Neprokázaly se žádné známky teratogenního nebo mutagenního působení u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát, mastek, kukuřičný škrob, předbobtnalý kukuřičný škrob, monohydrát laktózy.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC – Al blistr, krabička

Velikost balení: 20 x 5 mg, 50 x 5 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

do 1. 9. 2021

Takeda Austria GmbH

St-Peter str. 25, A-4021 Linz, Rakousko

od 2. 9. 2021:

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

67/004/70-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.10.1970

Datum posledního prodloužení registrace: 28.5.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 7. 2021