



Kalymin®
Калимин®

Кратка характеристика на продукта

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Калимин® 60 mg таблетки

Kalymin® 60 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа като лекарствено вещество 60 mg пиридостигминов бромид (pyridostigmine bromide).

За пълния списък на помощните вещества, вж. т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Бели, продълговати таблетки с дължина около 17 mm и делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- ◆ Миастения гравис;
- ◆ Миастенен синдром (синдром на Lambert-Eaton-Rook), като част от комбинирано лечение с гуанидин;
- ◆ Атония на стомашно-чревния тракт, атоничен запек, метеоризъм;
- ◆ Атония на пикочния мехур.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Миастения гравис

За симптоматично лечение на миастения гравис при възрастни се препоръчва 3-4 пъти дневно по 1-3 таблетки Калимин® (180 - 720 mg пиридостигминов бромид/ден).

Миастенен синдром (синдром на Lambert-Eaton-Rooke)

Лечението започва с пиридостигминов бромид, прилаган самостоятелно в дневни дози от 180 до 720 mg (от 1 до 3 таблетки Калимин®), разделени на 3 или 4 единични приема. Ако тази дозировка не даде задоволителен резултат, терапията може да се допълни с дневна доза от 375 - 1 000 mg гуанидин, приеман между времената за прием на пиридостигминовия бромид.

Забележка:

Дозировката на пиридостигминов бромид при лечението на миастения гравис трябва да се определя строго индивидуално съобразно степента на заболяването и отговора на лечението. За тази индикация дадените по-горе препоръки за дозировка трябва да служат само като опорни точки при индивидуалното определяне на дозировката, но като

правило максималната дневна доза пиридостигминов бромид не трябва да се превишава.

Атония на стомашно-чревния тракт, атоничен запек, метеоризъм, задръжка на урина:

Приема се 1 таблетка Калимин® (60 mg пиридостигминов бромид) на всеки 4 часа.

Пациенти с бъбречни заболявания:

Пациенти с бъбречни заболявания могат да се нуждаят от по-ниски дозировки, понеже пиридостигминовият бромид се излъчва предимно непроменен от бъбреците. Поради това необходимата доза трябва да се определя индивидуално според действието.

Начин на приложение

Таблетките се приемат с малко течност (около 1/2 чаша вода).

За прием на по-малки дози на разположение е и лекарствена форма, таблетка, съдържаща 10 mg пиридостигминов бромид.

Таблетката има делителна черта и може да бъде разделена на две равни половини. По този начин е възможно да се приеме половин таблетка.

Продължителност на приложение

Продължителността на лечението зависи от индикацията.

4.3. Противопоказания

Калимин® не бива да се употребява в следните случаи:

- ◆ при установена свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества,
- ◆ при механична непроходимост на червата и пикочните пътища,
- ◆ при абнормално повишен тонус на бронхиалната мускулатура (напр. при бронхиална астма и спастичен бронхит),
- ◆ в комбинация с деполяризиращи миорелаксанти (напр. суксаметониум), защото е налице синергизъм,
- ◆ при възпаление на окото
- ◆ по време на кърмене (вижте т.4.6)
- ◆ при деца.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В следните случаи Калимин® следва да се употребява само след внимателна преценка на съотношението полза-риск :

- ◆ язва на стомаха и дванадесетопръстника,
- ◆ декомпенсирала сърдечна недостатъчност,
- ◆ инфаркт на миокарда,
- ◆ тиреотоксикоза.

Прием с особено внимание е необходим при пациенти:

- ◆ с брадикардия,

- ◆ със захарен диабет,
- ◆ със заболявания на бъбреците (съотв. дозирането трябва да става индивидуално),
- ◆ с паркинсонизъм,
- ◆ след операции на стомаха и червата.

При пациенти с един или повече от посочените рискови фактори лечението трябва да се провежда под строг лекарски контрол.

Да се контролират редовно функциите на черния дроб при пациенти с чернодробни заболявания.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбиниран прием на пиридостигминов бромид с други инхибитори на холинестеразата или други парасимпатомиметици може да се усили действието му. Той може да усили парасимпатомиметичното действие на морфина и неговите производни. Удължава действието на деполяризиращите миорелаксанти (такъв е сукцинилхолина). Антимускариновите агенти (като атропин) инхибират мускариnergичното действие на пиридостигминовия бромид върху слюнчените жлези, очите, сърцето, бронхиалните мускули и червата. Никотинергичното действие върху скелетните мускули остава неповлияно.

Метилцелулозата напълно инхибира абсорбцията на пиридостигминовия бромид. Пиридостъгминовият бромид се адсорбира силно от активен въглен.

Веществата причиняващи невромускулни импулси могат да намалят ефекта на пиридостигминовия бромид и така се причинява миастенен синдром. Такива са аминоклозидни антибиотици (като стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин), полипептидни антибиотици (полимиксин, колистин) и други антибиотици като окситетрациклин, клиндамицин и линкомицин, някои антиаритмици (гуанидин, прокаинамид, пропранолол), пенициламин, литий, транквилизанти от бензодиазепинов тип и фенотиазини (като хлорпромазин). Големи дози кортикостероиди също могат да отслабят действието на пиридостигминовия бромид.

Употребата на алкохол по време на лечението с Калимин® може да доведе до взаимно усиливане на основното действие и на нежеланите лекарствени реакции. Особено при пациенти с мускулна слабост (миастения гравис) употребата на алкохол по време на лечението с Калимин® може да предизвика сериозни нарушения в дишането.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за безопасното приложение на пиридостигминов бромид по време на бременност. При проучвания с животни е установено, че приеман перорално пиридостигминовия бромид не предизвиква никакви тератогенни ефекти, но са наблюдавани токсичност върху развиващия се фетус и последици върху поколението (виж т.5.3).

Интравенозният прием на антихолинестеразни средства по време на бременност може да предизвика преждевременно раждане. Рискът от преждевременно раждане се увеличава, ако пиридостигминовия бромид се приема към края на бременността.

Поради това правилната диагноза е изключително важна, в случай, че се налага употреба на Калимин® по време на бременност.

Кърмене



Kalumin®
Калимин®

Тъй като пиридостигминовият бромид преминава в майчиното мляко, кърменето трябва да се избягва по време на лечението с Калимин®. Ако лечението с Калимин® е от съществена важност, бебето трябва да се отбие (вж. т 4.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

При недостатъчно повлияване на основното заболяване при приложението на този лекарствен продукт или при холинергичен ефект след относително предозиране на лекарството може да се наруши способността за активно участие в уличното движение или за работа с машини. Но по принцип пациенти, които се лекуват с Калимин®, не могат да бъдат водачи на МПС или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ($\geq 10\%$), чести ($\geq 1\%$ - $< 10\%$), нечести ($\geq 0.1\%$ - $< 1\%$), редки ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$), много редки ($< 0.01\%$, включват изолирани случаи).

При приема на пиридостигминов бромид могат да се проявят следните нежелани реакции: интензивни изпотявания, слюно- и сълзотечение, усилено отделяне на секрет в бронхите, гадене, повръщане, диарии, коремни спазми, дължащи се на засилената перисталтика на червата, често уриниране, мускулен тремор, мускулни спазми, мускулна слабост и нарушения в способността за близко виждане (нарушения на акомодацията). След употребата на високи дози са възможни забавяне на сърдечния ритъм (брадикардия) и нежелано понижаване на кръвното налягане (хипотония).

Посочените нежелани лекарствени реакции могат да бъдат израз на предозиране или на холинергична криза. Поради това причините за тези явления трябва непременно да се изяснят и съответно за отстраняване на парасимпатикомиметични действия да се приложи атропин сулфат субкутантно, интрамускулно или бавно интравенозно.

В много редки случаи се наблюдават обриви по кожата.

Указание:

Предозирането с пиридостигминов бромид може да предизвика холинергична криза, която е възможно да протече със значителна или нарастваща до парализа мускулна слабост - опасност от застрашаваща живота парализа на дишането! Впоследствие като съпровождащи явления могат да се проявят понижаване на кръвното налягане до колапс на кръвообращението, както и брадикардия до спиране на сърцето или - парадоксално - рефлекторна тахикардия. В такъв случай, приемът на лекарството трябва да се прекъсне отведнъж и да се вляят незабавно бавно интравенозно 1-2 mg атропин сулфат (вж. т.4.9.).

4.9. Предозиране.

Симптоми на интоксикация

Слюно- и сълзотечение, зачервяване на кожата, обилно изпотяване, умора, слабост, абнормално свиване на зениците, нарушения в зрението, световъртеж, гадене, повръщане, инконтиненция на урината и изпражненията, колики, мускулна парализа (на базата на невромускулен блок), бронхоспазъм, оток на белия дроб, понижаване на кръвното налягане до колапс на кръвообращението, брадикардия до спиране на сърцето, евентуално рефлекторна тахикардия.

Терапия на интоксикацията

Като специфичен антидот се вливат бавно интравенозно 1-2 mg атропин сулфат. Дозировката се определя според действието, като съобразно пулсовата честота първоначалната доза може да се повтаря след 2-4 часа. Дихателните пътища да се поддържат проходими, ако е необходимо да се направи изкуствено дишане.

При спиране на сърцето се препоръчва сърдечен масаж, балансиране на течностите и електролитите.

След орален прием на пиридостигминов бромид да се направи промивка на стомаха и да се даде активен въглен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакатерапевтична група: Холиномиметик с непряко действие (антихолинестеразно средство)

АТС код: N07AA02

Пиридостигминовият бромид инхибира отделянето на холинестеразата и действа като индиректен парасимпатомиметик. Инхибирането на ензима води до увеличаване концентрацията на ацетилхолина при рецепторите на холинергичните синапси, което е причина за усилено и удължено действие на ацетилхолина.

Пиридостигминовият бромид проявява предимно периферен ефект. Не оказва влияние върху централните функции, тъй като благодарение на своята ниска мастноразтворимост не може да преодолее кръвно-мозъчната бариера.

Характерно за лекарствения продукт е постепенно настъпващо, равномерно протичащо, продължително и бавно отзвучаващо действие.

Пиридостигминовият бромид е особено подходящ като антимиастенно средство.

5.2. Фармакокинетични свойства

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация при орален прием на пиридостигминов бромид е 1,7-3,2 часа. Приемът на 60 mg пиридостигминов бромид води до плазмени концентрации от 40 – 60 ng/ml. Единични вариации с фактор 4-7 са възможни при C_{max} .

По време на проучване, проведено с пациенти с миастения гравис, максимални кръвни нива са достигнати след 3 часа, докато началото на клиничните и невро-физиологичните ефекти започват на 30 минута и достигат максимум след 120-150 минути. Това развива теорията, че пиридостигминовия бромид бързо достига до нервите и моторните плочки и блокира напълно холинестеразата още преди достигане на максималните нива.

Не съществува пряка връзка между дозата и плазмената концентрация / ръста на плазмените нива и промяната в симптомите на миастения. Но ефикасността за продуктивни нива над 100 ng/ml все още не е доказана.

Обема на разпространение на пиридостигминовия бромид е около 0,5 – 1,7 l/kg телесно тегло. Пиридостигминовият бромид се преработва предимно в черния дроб. Главният му метаболит е 3-хидрокси-N-метилпиридиниум.

Елиминирането е основно ренално, с времето на полуелиминиране при интравенозно приложение около 1,5 часа. След орален прием времето на полуелиминиране се удължава до 3- 3,5 часа поради бавна абсорбция.

Пиридостигминовият бромид не преминава през кръвно-мозъчната бариера

Бионаличност

Бионаличността на пиридостигминовият бромид след орален прием е в границите 8 - 20%. При пациенти с миастения гравис тя може да падне под 4%. Скоростта и размерът на резорбцията имат значителни индивидуални разлики.

5.3. Предклинични данни за безопасност

	Кратка характеристика на продукта	Януари , 2009
	Version: January, 2009	5

Субкутанно инжектиране на плъхове с токсични дози пиридостигминов бромид причинява нежелани реакции като слюноотделяне, леки спазми, тремор и затруднено дишане. След орално приложение на токсични дози плъховете умират вследствие на остра респираторна недостатъчност. Увреждането на невромускулните синапси на мембраната е доказано чрез хистологично изследване. Продължителен орален прием при плъхове причинява инхибиране на плазмената холинестераза и на еритроцит ацетилхилинестеразата.

Стандартни *in vitro* и *in vivo* генетични токсикологични тестове не дават клинично значими данни за генотоксичен потенциал на пиридостигминовия бромид.

Не са провеждани клинични изпитване за канцерогенност на пиридостигминовия бромид. Проучванията върху животни са проведени с плъхове, приели орално пиридостигминов бромид, с цел да се получи информация за репродуктивната токсичност на лекарството. Изследванията показват, че лекарството не оказва влияние върху мъжката и женски плодовитост. Проучванията за ембриотоксичност показват нарастващи абсорбционни стойности и забавяне осификацията във фетуса при прием на токсични дози от майката. При перинаталното/постнаталното проучване потомството на третирани майки показва прогресивно намаляване на теглото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Глутаминава киселина хидрохлорид	2,00 mg
Пречистена вода	16,00 mg
Преципитиран силиконов диоксид	54,00 mg
Царевично нишесте	120,00 mg
Микрокристална целулоза	336,00 mg
Поливидон К 25	60,00 mg
Магнезиев стеарат	3,00 mg
Високо-диспергиран силиконов диоксид	9,00 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Досега не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

Срок на годност след първото отваряне на бутилката: 6 месеца.

Лекарството не трябва да се употребява след изтичане срока му на годност.

6.4. Специални условия за съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Широкогърлена бутилка от 50 ml респ. 100 ml (Alcap-гърло G43), етикетирана, с гаранционна запушалка от полиетилен (Alcap-запушалка G43), с по 50 респ. 100 таблетки, в картонена кутия с печатни надписи.



Kalymin®
Калимин®

Мостри от по 50 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Лекарствения продукт не трябва да се изхвърля в канализацията или в контейнерите за домашни отпадъци.

Спазването на тези мерки ще спомогне за опазване на околната среда.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AWD.pharma GmbH & Co. KG

Wasastrasse 50

01445 Radebeul, Германия

тел: 0049-351-834-0

факс: 0049-351-834-2199

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19.12.1962

Дата на последно подновяване: ДД/ММ/ГГГГ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009 г.