

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9800326
Разрешение №	
12-12-2022	

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 пиридостигмин (pyridostigmine) като 60 mg пиридостигминов бромид (pyridostigmine bromide).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла, продълговата таблетка с дължина около 17 mm и делителна черта.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Миастения гравис

Препоръчителната доза е 120 до 720 mg пиридостигминов бромид дневно, приети в две до четири отделни дози. Единичната доза не трябва да надвишава 180 mg или да бъде по-ниска от 60 mg.

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 гванидин, приеман между времената за прием на пиридостигминов бромид.

Забележка:

Дозировката на пиридостигминов бромид при лечението на миастения гравис трябва да се определя строго индивидуално, съобразно степента на заболяването и отговора към 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.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Няма специални препоръки за дозиране при пациенти в старческа възраст.

Пациенти с бъбречни заболявания:

При пациенти с бъбречни заболявания може да са необходими по-ниски дозировки, тъй като пиридостигминов бромид се екскретира предимно непроменен от бъбреците. Затова необходимата доза трябва да се определя индивидуално според действието.

Пациенти с чернодробно увреждане

Няма специални препоръки за дозиране при пациенти с увредена чернодробна функция

Тимектомия

След тимектомия, необходимата доза пиридостигминов бромид може да се понижи.

Педиатрична популация

За деца под 6 години се препоръчва първоначална дневна доза от 30 mg пиридостигминов бромид, а за деца на възраст от 6 до 12 години, първоначална дневна доза от 60 mg.
Дозата може да се повишава с максимум 15-30 mg пиридостигминов бромид дневно. Дневната доза обикновено е от 30 до 360 mg пиридостигминов бромид.

Юноши

Не са провеждани специални проучвания за установяване на дозата при юноши. Дозата се определя от тежестта на заболяването, като внимателно се вземат предвид препоръчителните дози за деца и възрастни.

Начин на приложение

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

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

За дози под 30 mg трябва да се използват други лекарствени продукти с по-ниско съдържание на активното вещество, например таблетка, съдържаща 10 mg пиридостигминов бромид.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от индикацията.

4.3 Противопоказания

Калимин не трябва да се прилага в следните случаи:

- при установена свръхчувствителност към активното вещество, други бромиди или към някое от помощните вещества;
- при механична непроходимост на червата и пикочните пътища;

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Калимин трябва да се прилага само след внимателна преценка на съотношението полза-риск при:

- пациенти с обструктивни респираторни заболявания, като бронхиална астма и хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).



Калимин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с:

- аритмии, като брадикардия и атриовентрикуларен блок (AV блок). Пациентите в старческа възраст могат да бъдат засегнати от аритмии по-често в сравнение с млади възрастни.
- инфаркт на миокарда, декомпенсирана сърдечна недостатъчност.
- хипотония
- ваготония
- пептична язва
- пациенти след стомашно-чревна операция
- епилепсия
- болест на Паркинсон
- хипертиреоидизъм
- бъбречно нарушение (вж. точка 4.2)

При наличие на изброените заболявания, повишеният риск трябва да бъде внимателно оценен спрямо ползата от лечението.

Много високите дози пиридостигминов бромид могат да изискват приложение на атропин или други антихолинергични средства за специфично противодействие на мускаринергичния ефект, без да се повлиява никотиновият ефект.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Имуносупресори

Едновременното лечение с имуносупресори или кортикостероиди може да засили ефекта на пиридостигминовия бромид. Първоначално обаче, приложението на кортикостероиди може да влоши симптомите на миастения гравис.

Метилцелулоза

Метилцелулозата може да попречи на абсорбцията на пиридостигминов бромид. Следователно, трябва да се избягва едновременната употреба на лекарствени продукти, съдържащи метилцелулоза като помощно вещество.

Антихолинергични средства

Атропин и скополамин антагонизират мускаринергичния ефект на пиридостигминовия бромид. Намалването на чревната перисталтика, причинена от тези лекарствени продукти, може да наруши абсорбцията на пиридостигминовия бромид.

Миорелаксанти

Пиридостигминовият бромид антагонизира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти (напр. панкуроний, векуроний). Блокиращият ефект на деполаризиращите миорелаксанти (напр. суксаметоний) може да бъде удължен от пиридостигминовия бромид.

Други лекарствени продукти

Аминогликозидните антибиотици (напр. неомицин и канамицин), локалните анестетици и някои общи анестетици, антиаритмичните средства и други вещества, които възпрепятстват невромускулната трансмисия, могат да повлияят действието на пиридостигминовия бромид.

Едновременното приложение на Калимин и локалното външно приложение на N, N-диетил-м-толуамид (DEET) на голяма площ трябва да се избягва, тъй като пиридостигминовият бромид може да повиши токсичността на DEET.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни относно безопасното приложение на пиридостигминов бромид по време на бременност. В проучвания върху животни е установено, че при перорален прием пиридостигминовия бромид не предизвиква никакви тератогенни ефекти, но са наблюдавани токсичност върху развиващия се фетус и последици върху поколението (вж. точка 5.3).

Пиридостигмин преминава плацентарната бариера.

Тъй като тежестта на заболяването може значително да варира при бременни, е необходимо особено внимание, за да се избегне холинергична криза, причинена от предозиране. Ето защо, пиридостигминовият бромид трябва да се използва по време на бременност само ако са налице стриктни показания. Новороденото трябва да се проследява за възможни нежелани реакции.

Интравенозно приложение на антихолинестеразни средства по време на бременност може да предизвика преждевременно раждане. Рискът от преждевременно раждане се увеличава, ако пиридостигминов бромид се приема към края на бременността. Не е известно дали съществува риск от преждевременно раждане при перорално приложение.

Кърмене

Пиридостигмин се открива в ниски концентрации в плазмата на кърмените новородени/деца на жените, провеждащи лечение. При много ограничен брой случаи не е наблюдаван ефект върху кърмените новородени/деца. Ако е необходимо лечение, новороденото/детето трябва да се наблюдава за възможни ефекти или да бъде отбито.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват ефект върху мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Употребата на Калимин може да доведе до нарушена акомодация или миоза и да наруши способността за шофиране. При недостатъчно повлияване на основното заболяване при приложение на този лекарствен продукт или при холинергичен ефект след относително предозиране на пиридостигмин, може да се наруши способността за активно участие в уличното движение или за работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Калимин може да има нежелани функционални ефекти върху вегетативната нервна система.

Могат да се изявят мускарино-подобни нежелани реакции, като гадене, повръщане, диария, коремни спазми, повишена перисталтика и увеличена бронхиална секреция, слюноотделяне, брадикардия и миоза.

Първичните никотинови ефекти са мускулни крампи, фасцикулации и мускулна слабост.

Информацията за честотата на нежеланите лекарствени реакции е посочена при използване на следните категории:

- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$);
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)



Наблюдавани са следните реакции:

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота

Лекарствена свръхчувствителност

Психични нарушения

Ако са налице органични мозъчни промени, по време на лечението с пиридостигминов бромид могат да се появят психопатологични симптоми и дори психоза; съществуващите симптоми могат да се засилят.

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота

Синкоп

Нарушения на очите

С неизвестна честота

Миоза, повишена лакримация, нарушения на акомодацията (например замъглено виждане)

Сърдечни нарушения

С неизвестна честота

Аритмия (включително брадикардия, тахикардия, AV блок), ангина на Prinzmetal

Съдови нарушения

С неизвестна честота

Зачервяване, хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

С неизвестна честота

Повишена бронхиална секреция, съчетана с бронхиална обструкция; лица с астма могат да развият респираторни проблеми

Стомашно-чревни нарушения

С неизвестна честота

Гадене, повръщане, диария, гастроинтестинален хипермотилитет, хиперсаливация, коремни симптоми (напр. дискомфорт, болка, спазми и т.н.)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки

Кожен обрив (обикновено отзвучава след спиране на приема на лекарството. Не трябва да се използват лекарства съдържащи бром.)

С неизвестна честота

Хиперхидроза, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота

Повишена мускулна слабост, фасцикулации (мускулни спазми), тремор, мускулни крампи или мускулна хипотония

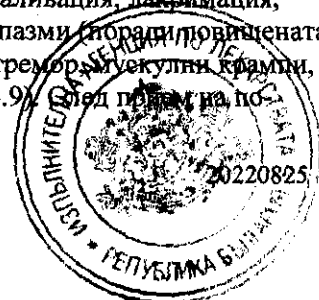
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота

Чести позиви за уриниране

Появата на нежелани реакции обикновено е зависима от дозата.

По време на лечението с пиридостигмин (предимно за перорални дози по-високи от 150 mg до 200 mg пиридостигминов бромид дневно) могат да възникнат потене, саливация, лакримация, повишена бронхиална секреция, гадене, повръщане, диария, коремни спазми (поради повишената гастроинтестинална активност), чести позиви за уриниране, мускулен тремор, мускулни крампи, мускулна слабост или нарушения в акомодацията на окото (вж. точка 4.9).



високи дози (500 до 600 mg пиридостигминов бромид дневно, перорално) могат да се появят брадикардия, както и нежелани сърдечно-съдови реакции и по специално хипотония. При пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) може да се получи белодробна обструкция вследствие на увеличената бронхиална секреция. Лица с астма могат да развият респираторни проблеми.

Изброените нежелани лекарствени реакции могат също така да бъдат признак на предозиране или холинергична криза. Ето защо причината за нежеланите реакции трябва при всички положения да бъде изяснена (вж. точка 4.9).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозирането с пиридостигмин може да доведе до холинергична криза, която изисква интензивно наблюдение и грижи. То трябва да се разграничава от миастенична криза, която може да възникне в резултат на влошаване на заболяването. Както холинергичната, така и миастеничната криза могат да се манифестират като изразена или повишена мускулна слабост. Ако ситуацията не бъде разпозната, тя може да бъде животозастрашаваща, поради мускулна респираторна парализа. Докато миастеничната криза може да изисква по-интензивно лечение с холинестеразен инхибитор (например пиридостигминов бромид), при холинергична криза лечението с пиридостигминов бромид трябва незабавно да се прекрати.

Възможни симптоми на холинергична криза

Мускаринови ефекти

Хиперсаливация, лакримация, ринорея, леко до тежко изпотяване, повишена бронхиална секреция, бронхоспазъм, зачервяване на кожата, миоза и нарушения на акомодацията, виене на свят, гадене и повръщане, неволно изпускане на урина и дефекация с коремни спазми, повишена перисталтика и диария, екстремна брадикардия до точката на сърдечен арест, спадане на кръвното налягане до точката на циркулаторен колапс, периодична синусова тахикардия и белодробен оток.

Никотинергични ефекти

Периодични мускулни крампи, фасцикулации, адинамия, обща слабост до парализа, която може да доведе до апнея и церебрална аноксия.

Могат да се наблюдават симптоми от страна на централна нервна система като тревожност, обърканост, неясен говор, нервност, раздразнителност и зрителни халюцинации. Могат да се появят конвулсии и кома.

Лечение на холинергична криза

- Приемът на ацетилхолиноестеразния инхибитор трябва да се преустанови незабавно. Необходимо е да се направи лекарствена пауза от три до четири дни.
- При сериозна респираторна депресия трябва да се осигури изкуствена вентилация.
- Бавно интравенозно приложение на атропин (1 до 2 mg атропин сулфат) (на всеки 5 до 30 минути при необходимост) и понижаване на дозата съгласно клиничните съображения (по-специално пулсовата честота).
- Не се прилага плазмотерапия.
- При интензивна конгестия на мукус: интензивен тоалет на дихателните пътища, интравенозно приложение на течности, муколитични лекарствени продукти, бронходилататори при необходимост.



- Внимателно възобновяване на лечението с ацетилхолинестеразен инхибитор, например, първоначално с 0,5 mg пиридостигминов бромид, приложен парентерално на всеки 4 до 6 часа или 20 mg пиридостигминов бромид четири пъти перорално.

Лечение на нарушения в акомодацията

- Мидриатици, напр. тропикамид (трябва да се проследява вътреочното налягане!).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства, повлияващи нервната система; парасимпатомиметици; антихолинестеразни средства, АТС код: N07AA02

Пиридостигмин е обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, ензим, който метаболизира и инактивира ацетилхолина. По този начин повишава концентрацията на ацетилхолин в невромускулните плочки на скелетните мускули. Пиридостигмин не преминава кръво-мозъчната бариера и има по-дълготраен ефект в сравнение с неостигмин. Началото на действието е малко по-бавно, отколкото при неостигмин, като цяло след 30 до 60 минути. В сравнение с неостигмин, мускаринергичният компонент и рискът от съответните нежелани реакции са по-слаби при пиридостигмин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Само 22 до 25% от пиридостигминът се абсорбира след перорален прием. Интериндивидуалната скорост и степен на абсорбцията варират силно.

На здрави индивиди е приложен пиридостигминов бромид перорално в дневни дози от 120 mg; 120 до 370 mg и 180 до 1440 mg. Стойностите на пероралната бионаличност са съответно 7,6%, 18,9%, и 3-4%. Съответните стойности на C_{max} са 40 до 60 $\mu\text{g/l}$, 20 до 100 $\mu\text{g/l}$, и 180 $\mu\text{g/l}$, а съответните стойности на t_{max} са 3 до 4 часа, от 1,5 часа до 6 часа и 1,5 часа. Ниската и изключително променлива бионаличност, която се наблюдава при всички проучвания, се дължи на ниската абсорбция на пиридостигминовия бромид. При пациентите с миастения гравис, бионаличността може да падне до 3,3%.

Разпределение

Пиридостигмин не се свързва с плазмените протеини. Обемът на разпределение след интравенозно приложение е 1,03 l/kg до 1,43 l/kg при здрави индивиди, 1,76 l/kg при пациенти с миастения гравис, и 0,53 до 1,1 l/kg при хирургични пациенти.

Биотрансформация

Само една малка част от пиридостигмин се метаболизира. Той се хидролизира от плазмените холинестерази. Основният метаболит на пиридостигмин е хидролизен продукт 3-хидрокси-N-метил-пиридин.

Елиминиране

Тоталният плазмен клирънс се осъществява много бързо с 0,65 l/h/kg при здрави индивиди, 0,29 до 1,0 l/h/kg при пациенти с миастения гравис и 0,5 до 0,98 l/h/kg при хирургични пациенти, съответно.



Интравенозно приложеният пиридостигмин се екскретира главно чрез бъбреците (75 до 90%), а именно под формата на непроменено активно вещество или под формата на неактивни метаболити в приблизително съотношение 4:1. След перорално приложение, общо 5 до 15% от приложената доза се екскретира като непроменено активно вещество през бъбреците в зависимост от дозата. Това отразява ниската резорбция на пиридостигмин.

След интравенозно приложение, полуживотът при здрави доброволци е 1,5 до 1,74 часа, при пациенти с миастения 1,05 часа, а при хирургични пациенти 0,38 до 1,86 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След перорално приложени на токсични дози при плъхове, процентът на смъртност се увеличава поради остър респираторен дистрес синдром. Увреждането на невромускулните синапси на диафрагмата е отчетено хистологично. Продължителното перорално приложение при плъхове води до инхибиране на плазмената холинестераза и еритроцитната ацетилхолинестераза. Стандартните *in vivo* и *in vitro* тестове за генетична токсичност не показват клинично значим генотоксичен потенциал на пиридостигмин. Предклинични проучвания за канцерогенност на пиридостигминов бромид не са провеждани.

Проучванията при животни за репродуктивна токсичност на перорално приложен пиридостигмин при плъхове не показват ефекти върху мъжкия и женския фертилитет. В проучвания за ембрио-фетално развитие са наблюдавани повишена резорбция и забавена осификация на плода в диапазона на токсичната за майката доза. В перинатално/постнатално проучване, размерът и наддаването на тегло на поколението са редуцирани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глутаминова киселина хидрохлорид
Пречистена вода
Преципитиран силициев диоксид
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Поливидон К 25
Магнезиев стеарат
Високодиспергиран силициев диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

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

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.



6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от 50 ml или 100 ml (Alсар-гърло G43) с широко гърло, със запушалка от полиетилен (Alсар-запушалка G43), съдържаща 50 или 100 таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 9800326

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

Дата на първо разрешаване: 19 декември 1962 г.
Дата на последно подновяване: 30 септември 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

