

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Калімін® 60 Н

(Kalymin 60 N)

Склад:

діюча речовина: піридостигміну бромід;

1 таблетка містить піридостигміну броміду 60 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, глютамінової кислоти гідрохлорид, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кремнію діоксид осаджений.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі двоопуклі довгасті таблетки з розподільною рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Інші засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Антихолінестеразні засоби. Піридостигмін. Код АТХ N07A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Піридостигміну бромід інгібує холінестеразу. Він належить до парасимпатоміметичних засобів непрямої дії. Інгібування ферменту сприяє накопиченню ацетилхоліну на рецепторах у холінергічних синапсах, призводить до більш вираженого і довготривалого ефекту ацетилхоліну. Препарат переважно діє на периферичну нервову систему. Він не впливає на функції центральної нервової системи, оскільки через низьку розчинність у ліпідах не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація піридостигміну броміду у плазмі крові досягається через 1,7–3,2 години після прийому. Після прийому дози 60 мг рівень піридостигміну броміду у

плазмі крові становить 40–60 нг/мл. Можливі індивідуальні коливання $C_{\max}$ у 4–7 разів. Під час досліджень у пацієнтів із міастенією гравіс максимальний рівень у крові досягався через 3 години, а прояви клінічного та нейрофізіологічного ефектів спостерігалися через 30 хв і досягали максимуму через 120–150 хв. Ймовірно, відбувається швидке розподілення піридостигміну броміду на нервово-м'язовому синапсі та повна блокада холінестерази до моменту досягнення максимального рівня. Чіткого зв'язку між дозою та плазмовими концентраціями/рівнем у плазмі крові або змінами симптомів міастенії немає. Однак при рівнях понад 100 нг/мл ефективність препарату не зростає.

Об'єм розподілу піридостигміну броміду становить приблизно 0,5–1,7 л/кг маси тіла.

Піридостигміну бромід метаболізується переважно у печінці. Основним метаболітом є 3-гідрокси-N-метилпіридин. Виведення відбувається головним чином нирками, після внутрішньовенного введення період напіввиведення з плазми крові становить приблизно

1,5 години. Після перорального застосування період напіввиведення збільшується до 3–3,5 години. Біодоступність піридостигміну броміду після перорального прийому коливалася від 8 до 20 %. У хворих на міастенію гравіс біодоступність може знижуватися до менше 4 %. Швидкість та ступінь всмоктування можуть бути дуже різними у різних пацієнтів.

Доклінічні дані щодо безпеки

Наслідками підшкірної ін'єкції піридостигміну броміду в токсичній дозі у щурів були гіперсалівація, судоми, тремор та ускладнення дихання. У разі перорального прийому токсичних доз щури помирали від гострої легеневої недостатності. Гістологічно було підтверджено пошкодження нервово-м'язових синапсів діафрагми. Тривалий пероральний прийом у щурів призводив до інгібування холінестерази у плазмі крові та ацетилхолінестерази в еритроцитах.

Стандартні дослідження в умовах *in vitro* та *in vivo* щодо генетичної токсичності не виявили клінічно значущого генотоксичного потенціалу піридостигміну броміду.

Доклінічні дослідження щодо канцерогенності піридостигміну броміду не проводилися.

Експериментальні дослідження щодо репродуктивної токсичності проводилися на щурах після перорального застосування піридостигміну броміду. Впливу на фертильність у самців та самок не виявлено. Під час досліджень щодо ембріотоксичності у разі прийому токсичної дози самицею спостерігалися підвищення резорбції та затримка утворення кісткової тканини у плода. Під час проведення пері- та постнатальних досліджень спостерігалася зниження набору ваги у дитинчат самиць, які отримували лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Міастенія гравіс;

міастенічний синдром (синдром Ламберта — Ітона) у складі комбінованої терапії з гуанідином.

Протипоказання.

Калімін[®] 60 Н протипоказано застосовувати при відомій з анамнезу підвищеній чутливості до складових препарату, при механічній непрохідності травного тракту і сечовивідних шляхів; при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним тонусом бронхіальної мускулатури (наприклад, бронхіальна астма і спастичний бронхіт), запаленні ока (іриті), в період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При поєднанні з іншими інгібіторами холінестерази або парасимпатоміметиками може посилюватися дія піридостигміну броміду. Препарат здатен посилювати парасимпатоміметичні ефекти морфіну та його похідних. Подовжується дія деполяризуючих міорелаксантів (наприклад сукцинілхоліну). Антимускаринові агенти (наприклад атропін) гальмують мускаринергічну дію піридостигміну броміду на слинні залози, очі, серце, м'язи бронхів та кишечник. Нікотинергічні ефекти на скелетні м'язи залишаються без змін. Метилцелюлоза повністю гальмує всмоктування піридостигміну броміду, а активоване вугілля майже повністю його адсорбує. Аміноглікозидні антибіотики (наприклад стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, гентаміцин), поліпептидні антибіотики (поліміксин, колістин), деякі інші антибіотики, наприклад окситетрациклін, кліндаміцин і лінкоміцин, численні антиаритмічні засоби (хінідин, прокаїнамід, пропранолол), пеніциламін, літій, транквілізатори бензодіазепінового типу та фенотіазини (наприклад хлорпромазин) перешкоджають нервово-м'язовій передачі та можуть послаблювати ефект піридостигміну і за рахунок цього викликати міастенічні симптоми. Високі дози кортикостероїдів також можуть послаблювати ефект піридостигміну броміду.

Особливості застосування.

Тільки після ретельного оцінювання ризику та очікуваного сприятливого ефекту Калімін[®] 60 Н слід призначати пацієнтам з виразкою шлунка, тиреотоксикозом, декомпенсованою серцевою недостатністю, інфарктом міокарда. З особливою обережністю Калімін[®] 60 Н слід призначати хворим зі зниженою частотою серцевих скорочень (брадикардія), хворим на цукровий діабет, пацієнтам із нирковою недостатністю (при необхідності слід коригувати дозу препарату), хворобою Паркінсона, перенесеними захворюваннями печінки, а також після операцій на органах шлунково-кишкового тракту.

Якщо Калімін[®] 60 Н не був прийнятий вчасно, не потрібно збільшувати дозу, а слід продовжувати лікування за описаною схемою дозування. Не слід припиняти прийом препарату Калімін[®] 60 Н без попередньої консультації з лікарем, тому що можуть знову посилитися симптоми захворювання.

У пацієнтів із перенесеними захворюваннями печінки регулярно слід контролювати її функцію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає достатніх даних щодо застосування препарату Калімін[®] 60 Н у період вагітності. При застосуванні піридостигміну броміду у дослідженнях на тваринах не виявлено тератогенного впливу при пероральному прийомі. Проте спостерігали фетотоксичність та вплив на потомство. Відомо, що внутрішньовенне введення антихолінестерази у період вагітності може спричинити передчасні пологи. Ризик передчасних пологів вищий у разі прийому препарату Калімін[®] 60 Н наприкінці вагітності. Тому в період вагітності препарат слід застосовувати тільки за суворих показань.

Період годування груддю. Піридостигміну бромід проникає у грудне молоко, тому Калімін[®] 60 Н не слід застосовувати у період годування груддю. Якщо застосування препарату Калімін[®] 60 Н є абсолютно необхідним, грудне годування треба припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування препаратом слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. У разі недостатньої компенсації основного захворювання або розвитку холінергічного ефекту після відносного передозування препарату здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами може бути порушена.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального прийому. Дозу та тривалість лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання та реакції пацієнта на лікування.

Міастенія гравіс

Для симптоматичного лікування міастенії гравіс у дорослих рекомендується застосовувати по

1–3 таблетки препарату Калімін[®] 60 Н 3–4 рази на добу (180–720 мг на добу).

Міастенічний синдром (синдром Ламберта — Ітона)

Лікування слід розпочинати з призначення Каліміну[®] 60 Н у добовій дозі 180–720 мг, розподілених на 3 або 4 прийоми. Якщо ця доза не є досить ефективною, терапію можна доповнити гуанідином у дозі 375–1000 мг, який слід призначати між дозами препарату Калімін[®] 60 Н. Дозу препарату необхідно призначати індивідуально, залежно від реакції пацієнта на лікування.

Примітка. Дозу піридостигміну броміду при міастенії гравіс необхідно призначати

індивідуально, залежно від ступеня тяжкості захворювання та реакції пацієнта на лікування. Тому рекомендації щодо дозування є виключно орієнтовними. Загалом не можна перевищувати максимальну добову дозу піридостигміну броміду.

Для прийому низьких доз випускаються таблетки, що містять 10 мг піридостигміну броміду.

Таблетки приймають, запиваючи незначною кількістю рідини (приблизно ½ склянки води). На таблетках є розподільна риска з одного боку, завдяки чому їх можна розділити на дві рівні частини. Це дозволяє прийняти половину таблетки.

Лікування пацієнтів із захворюваннями нирок

У пацієнтів зі значним порушенням функції нирок або нирковою недостатністю період впливу піридостигміну броміду може збільшуватися, тому що піридостигмін бромід у незміненому вигляді виводиться з організму в основному нирками (75 %). При рівні креатиніну плазми крові 2 мг/дл слід застосовувати половинну підтримуючу дозу або ж відповідно збільшити вдвічі інтервал між прийомом препарату. Тому необхідну дозу слід підбирати індивідуально для кожного хворого, залежно від реакції на терапію препаратом. Рекомендований ретельний медичний нагляд за такими хворими.

Діти. Калімін® 60 Н не застосовувати у дітей.

Передозування.

У разі випадкового передозування препарату Калімін® 60 Н треба терміново звернутися за допомогою до лікаря.

Симптоми інтоксикації. Слиновиділення, слюзотеча, почервоніння шкіри, підвищене потовиділення, втомлюваність, слабкість, звуження зіниць, порушення зору, запаморочення, нудота, блювання, мимовільне сечовипускання та нетримання калу, коліки та м'язовий параліч (як наслідок нервово-м'язової блокади), бронхоспазм, набряк легенів, зниження артеріального тиску до розвитку судинного колапсу, брадикардія, можлива рефлекторна тахікардія.

Лікування передозування. Препарат слід негайно відмінити. Як спеціальний антидот необхідно внутрішньовенно повільно ввести 1–2 мг атропіну сульфату. Дозування залежить від дії атропіну сульфату, у разі необхідності початкову дозу можна повторити, залежно від частоти пульсу, через 2–4 години. Слід підтримувати прохідність дихальних шляхів і в разі необхідності забезпечити штучне дихання.

У разі зупинки серця слід проводити масаж серця.

Відновити водний та електролітний баланс. При передозуванні після перорального застосування піридостигміну броміду необхідні лаваж шлунка та застосування активованого вугілля.

Побічні реакції.

Для визначення частоти виникнення побічних реакцій застосовувалася така класифікація: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\% - < 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\% - < 1\%$); рідко ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$); дуже рідко ($< 0,01\%$, включаючи поодинокі випадки).

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, напади абдомінального болю у зв'язку з підвищеною перистальтикою кишечника, гіперсалівація.

З боку серцево-судинної системи: після застосування у високих дозах можливі різке зниження артеріального тиску (артеріальна гіпотензія) та брадикардичні порушення серцевого ритму.

З боку дихальної системи: посилення секреції бронхіальних залоз.

З боку шкіри: у поодиноких випадках — висипання на шкірі.

З боку органа зору: розлади акомодатції, підвищена сльозотеча.

З боку скелетно-м'язової системи: спазми та слабкість м'язів, тремор м'язів.

Інші: посилене потовиділення, часті позиви до сечовипускання.

Зазначені небажані ефекти можуть бути ознаками передозування або холінергічного кризу. Тому слід обов'язково з'ясувати причину симптомів і у разі необхідності застосувати атропіну сульфат шляхом підшкірного, внутрішньом'язового або повільного внутрішньовенного введення задля усунення парасимпатоміметичних ефектів.

Передозування піридостигміну броміду може зумовити розвиток холінергічного кризу, що характеризується вираженою або зростаючою м'язовою слабкістю аж до паралічу дихальної системи, який загрожує життю хворого. Іншими супутніми ефектами можуть бути різке зниження артеріального тиску до розвитку судинного колапсу, а також брадикардія до повної зупинки серця або парадоксальна рефлекторна тахікардія. У такому випадку після негайного припинення застосування препарату слід ввести 1–2 мг атропіну сульфату шляхом повільного внутрішньовенного вливання.

Термін придатності. 3 роки. Після першого відкриття — 6 місяців.

Умови зберігання. Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

–

Упаковка. По 50 або по 100 таблеток у флаконі, по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Меркле ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.