

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pilokarpinklorid Milstein 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg pilokarpinklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Približnog promjera 6,1 mm, bijele do bjeličaste okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, s urezom „P5” na jednoj strani te bez ureza na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Olakšavanje simptoma hipofunkcije žlijezde slinovnice kod bolesnika s teškom kserostomijom nakon zračenja karcinoma glave i vrata.
- Liječenje simptoma suhih usta i suhih očiju u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za bolesnike s karcinomom glave i vrata:

- Preporučena početna doza za odrasle je jedna tableta od 5 mg tri puta na dan. Maksimalni terapijski učinak obično se postiže nakon 4 do 8 tjedana od početka terapije. Za bolesnike koji nisu dostatno odgovarali nakon 4 tjedna te koji podnose dozu od 5 mg tri puta na dan, mogu se uzeti u obzir doze od najviše 30 mg dnevno. Međutim, više dnevne doze vjerojatno će biti popraćene porastom nuspojava povezanim s lijekom. Terapiju treba prekinuti ako se ne uoči poboljšanje u kserostomiji nakon 2 do 3 mjeseca terapije.

Za bolesnike sa Sjögrenovim sindromom:

- Preporučena doza za odrasle je jedna tableta od 5 mg četiri puta na dan. Za bolesnike koji dostatno ne reagiraju na dozu od 5 mg četiri puta na dan te koji podnose ovu dozu, može se uzeti u obzir porast doze do najviše 30 mg na dan, podijeljeno tijekom dana. Terapiju treba prekinuti ako se ne uoči poboljšanje u simptomima suhih usta i očiju nakon 2 do 3 mjeseca.

Posebne populacije

Primjena kod starijih:

- Nema dokaza koji ukazuju da doziranje treba biti različito u starijih.

Pedijatrijska populacija:

- Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene.

Primjena kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre:

- Bolesnici s umjerenom i teškom cirozom moraju započeti liječenje s reduciranim dnevnim rasporedom doziranja. Ovisno o sigurnosti i podnošljivosti, dozu se može postupno povećati na normalan raspored doziranja od 5 mg tri puta na dan.

Primjena kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega:

- Dostupne su nedostatne informacije za određivanje važnosti izlučivanja pilokarpina i njegovih metabolita bubrezima kako bi se preporučila prilagodba doze za bolesnike s insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 4.4 te dio 5.2).

Način primjene

Za bolesnike s karcinomom glave i vrata:

tablete treba uzeti s čašom vode tijekom ili izravno nakon obroka. Posljednju tabletu treba uvijek uzeti u kombinaciji s večernjim obrokom.

Za bolesnike sa Sjögrenovim sindromom:

tablete treba uzeti s čašom vode u vrijeme obroka i odlaska na spavanje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1).

Pilokarpinklorid Milstein kontraindiciran je kod bolesnika s klinički značajnom, nekontroliranom bolešću srca i bubrega, nekontroliranom astmom te drugom kroničnom bolesti koji su pod rizikom od kolinergičkih agonista.

Pilokarpinklorid Milstein kontraindiciran u slučajevima gdje je mioza nepoželjna, poput akutnog iritisa.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez u bolesnika za koje se zna ili očekuje da će se prekomjerno znojiti te koji ne mogu piti dovoljno tekućine jer bi se mogla razviti dehidracija.

Zabilježeno je da pilokarpin povećava otpornost dišnih putova kod astmatičnih bolesnika. Također, bolesnici sa značajnom kardiovaskularnom bolesti mogu biti nesposobni kompenzirati prolazne promjene u hemodinamici ili srčanom ritmu, a koje inducira pilokarpin. Stoga, Pilokarpinklorid Milstein treba primjenjivati bolesnicima s kontroliranom astmom ili značajnom kardiovaskularnom bolesti samo ako se vjeruje da koristi nadmašuju rizike te pod pomnim medicinskim nadzorom.

Pilokarpinklorid Milstein treba koristiti s oprezom u bolesnika sa sljedećim bolestima/patologijama:

- Kronični bronhitis i/ili kronična opstruktivna bolest pluća. Ti bolesnici imaju hiperaktivne dišne putove te mogu iskusiti nuspojave zbog povećanog tonusa mišića te povećane sekrecije bronha.
- Poznata ili suspektna kolelitijaza ili bolest žučnog trakta. Kontrakcije žučnog mjehura ili glatkih mišića žuči preduvjet su za komplikacije uključujući kolecistitis, kolangitis te opstrukciju žuči.

- Peptička ulceracija zbog rizika od povećanog lučenja kiseline.
- Osnovni kognitivni ili psihijatrijski poremećaji. Kolinergički agonisti poput pilokarpinklorida mogu imati nuspojave SZS-a povezane s dozom.
- Potreban je oprez kada se Pilokarpinklorid Milstein primjenjuje kod bolesnika s insuficijencijom bubrega.
- Pilokarpin može povećati tonus glatkog mišića uretre te teoretski uzrokovati bubrežne kolike (ili „refluks uretre”), posebice kod bolesnika s nefrolitijazom.
- Pilokarpinklorid Milstein treba primjenjivati oprezno u bolesnika s glaukomom uskog kuta.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pilokarpinklorid Milstein treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju beta adrenergične antagoniste zbog mogućnosti pojave smetnji u srčanom provođenju.

Očekuje se da će istodobna primjena Pilokarpinklorida Milstein i lijekova s parasimpatomimetičkim učincima rezultirati aditivnim farmakološkim učincima.

Pilokarpin se može suprotstaviti antikolinergičnim učincima ostalih lijekova koji se istodobno uzimaju (npr. atropin, inhalirani ipratropij).

Iako nisu provedena ispitivanja interakcija, sljedeći lijekovi primijenjeni su konkomitantno kod barem 10% bolesnika u svakom ili oba ispitivanja djelotvornosti lijeka kod Sjögrenova sindroma: acetilsalicilatna kiselina, umjetne suze, kalcij, konjugirani estrogene, hidroksiklorokin sulfat, ibuprofen, levotiroksinnatrij, medroksiprogesteronacetat, metotreksat, multivitamini, naproksen, omeprazol, paracetamol i prednizon. Nije bilo prijavljenih slučajeva toksičnosti lijeka tijekom ispitivanja djelotvornosti.

U *in vitro* ispitivanjima otkriveno je da je pilokarpin inhibitor CYP2A6. *In vivo* inhibicija te stoga interakcija s CYP2A6 supstratima (npr. irbesartan, kumarin) ne može se isključiti (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Sigurnost ovog lijeka za primjenu tijekom trudnoće kod ljudi nije utvrđena. Nema poznatih podataka na ljudima za učinke pilokarpina na preživljenje i razvoj fetusa. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Pilokarpinklorid Milstein tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju

Dojenje:

Ispitivanja na životinjama pokazala su lučenje pilokarpina u majčino mlijeko pri koncentracijama sličnim onima uočanim u plazmi. Nije poznato izlučuje li se pilokarpin u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Pilokarpinklorid Milstein.

Plodnost:

Učinci pilokarpina na mušku i žensku plodnost nisu poznati. Ispitivanja na miševima, štakorima i psima pokazala su štetne učinke na spermatogenezu. Ispitivanje na štakorima također je ukazalo na moguće oštećenje ženske plodnosti (vidjeti dio 5.3). Sigurnosna granica za učinke na plodnost nije poznata.

Na temelju rezultata iz dostupnih ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3), kao mjere predostrožnosti, Pilokarpinklorid Milstein treba primijeniti muškarcima koji pokušavaju začeti dijete samo ako očekivana koristi opravdava potencijalno oštećenje plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike koji su iskusili omaglicu tijekom liječenja lijekom Pilokarpinklorid Milstein treba savjetovati da ne voze niti upravljaju strojevima.

Zabilježeno je da pilokarpin uzrokuje oštećenje percepcije dubine te zamućeni vid. Potonje može dovesti do smanjene oštine vida, posebice po noći te kod bolesnika sa središnjim promjenama leće. Ako se to dogodi, bolesnike treba savjetovati da ne voze noću te da ne obavljaju opasne aktivnosti pri smanjenom osvjetljenju.

4.8 Nuspojave

Većina nuspojava uočenih tijekom liječenja pilokarpinkloridom bile su posljedice pretjerane stimulacije parasimpatikusa. Te su nuspojave ovisile o dozi te su obično bile blage i samoograničavajuće. Međutim, teške nuspojave mogu se povremeno pojaviti te se stoga preporučuje pažljivo praćenje bolesnika.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima uočene su sljedeće nuspojave:

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji živčanog sustava

- Vrlo često: glavobolja
- Često: omaglica

Poremećaji oka

- Često: lakrimacija; zamućen vid; abnormalan vid; konjunktivitis; bol u oku

Srčani poremećaji

- Često: navale crvenila (vazodilatacija); hipertenzija; palpitacije

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

- Često: rinitis

Poremećaji probavnog sustava

- Često: dispepsija; proljev; bol u trbuhu; mučnina, povraćanje; konstipacija, pojačana salivacija
- Manje često: flatulencija

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Vrlo često: znojenje

- Često: alergijske reakcije, urtikarija uključujući osip, pruritus

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- Vrlo često: pojačana učestalost mokrenja
- Manje često: hitna potreba za mokrenjem

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Vrlo često: sindrom gripe
- Često: astenija, zimica

Nema naznaka razlike između starijih i mlađih bolesnika koji primaju pilokarpinklorid s obzirom na prijavljivanje nuspojava osim omaglice koju su bolesnici stariji od 65 godina češće prijavljivali.

Sljedeće nuspojave koje nastaju zbog intrinzičnih farmakoloških svojstava pilokarpina objavljene su u medicinskoj literaturi: respiratorni distres, probavni spazam, atrioventrikularni blok, tahikardija, bradikardija, srčana aritmija, hipotenzija, šok, tremor te promjene mentalnog statusa uključujući gubitak pamćenja, halucinacije, promjene raspoloženja, konfuziju, agitaciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Predoziranje može dovesti do „kolinerigičke krize” karakterizirane muskarinskim i nikotinskim učincima.

Znaci predoziranja zbog muskarinskih učinaka mogu uključivati grčeve u trbuhu, proljev, mučninu i povraćanje, nevoljnu defekaciju i mokrenje, znojenje, salivaciju, pojačanu bronhijalnu sekreciju, miozu, bradikardiju i hipotenziju.

Nikotinski učinci mogu uključivati nevoljno trzanje mišića, fascikulacije i opću slabost. Moguće je primijeniti parenteralni atropin kao antidot za muskarinske učinke. Prema potrebi treba primijeniti potporno liječenje; ako je respiratorna depresija teška, potrebno je primijeniti umjetnu respiraciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Parasimpatomimetici, ostali parasimpatomimetici

ATK oznaka: N07A X01

Pilokarpin je kolinergički parasimpatomimetički agens koji iskazuje široki spektar farmakoloških učinaka s prvenstvenom muskarinskom akcijom. Pilokarpin u odgovarajućoj dozi može povećati lučenje egzokrinih žlijezda poput znojnice, slinovnice, suznih žlijezdi te gušterače, želuca i crijevnih žlijezda kao i sluznice dišnog sustava.

Stimulacija glatkog mišića probavnog trakta povezana s dozom može uzrokovati povećani tonus, pojačani motilitet, spazam i tenezme. Može se pojačati tonus glatkog mišića bronha. Tonus i motilitet urinarnog trakta, žučnog mjehura te glatkog mišića žučovoda može se povećati.

Pilokarpin može imati paradoksalne učinke na kardiovaskularni sustav. Očekivani učinak muskarinskog agonista je vazodepresija ali primjena pilokarpina može uzrokovati hipertenziju nakon kratke epizode hipotenzije. Kod uporabe pilokarpina prijavljene su bradikardija i tahikardija.

U ispitivanju na zdravim muškim dobrovoljcima uočen je porast u protoku žlijezda slinovnica nakon pojedinačnih doza pilokarpinklorida od 5 i 10 mg 20 minuta nakon primjene te je trajao od 3 do 5 sati, s najvišim intenzitetom nakon 1 sat.

Za bolesnike s karcinomom glave i vrata:

U dva 12-tjedna, randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika s kserostomijom koja je rezultat zračenja karcinoma glave i vrata, liječenje pilokarpinkloridom smanjilo je suhoću usta; u jednom od tih ispitivanja to se nije dogodilo sve do nakon 12 tjedana terapije. Također, liječenje pilokarpinkloridom povećalo je lučenje slina. Najveće poboljšanje u suhoći zabilježeno je kod bolesnika bez mjerljivog protoka slina na početku.

U oba ispitivanja neki su bolesnici primijetili poboljšanje u ukupnom stanju kserostomije, pričali su bez ispijanja tekućine te nisu imali nelagodu u ustima te se konkomitantna terapija smanjila (tj. umjetna slina) za suha usta.

Za bolesnike sa Sjögrenovim sindromom:

Dva zasebna 12-tjedna randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana klinička ispitivanja provedena su na bolesnicima kojima je dijagnosticiran primarni ili sekundarni Sjögrenov sindrom. U oba ispitivanja, većina bolesnika najbolje se uklapa u europske kriterije za primarni Sjögrenov sindrom. Procijenjena je sposobnost pilokarpinklorida da stimulira produkciju slina. U odnosu na placebo, porast u količini slina koja nastaje uočen je nakon prve doze te je održan tijekom cijelog ispitivanja na način približnog odgovora na doziranje.

Uočeno je statistički značajno opće poboljšanje i za suha usta i za suho oko u usporedbi s placebo.

Djelotvornost pilokarpinklorida nije utvrđena u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom tijekom dugoročnog liječenja (više od 12 tjedana).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U farmakokinetičkom ispitivanju višestruke doze na dobrovoljcima koji su primali 5 ili 10 mg pilokarpinklorida tri puta na dan tijekom dva dana, T_{max} nakon konačne doze iznosio je približno 1 sat, poluvrijeme eliminacije $T_{1/2}$ bilo je približno 1 sat, a C_{max} iznosila je 15 ng/ml za 5 mg odnosno 41 ng/ml za 10 mg.

Zabilježen je pad stope apsorpcije pilokarpina iz tableta pilokarpinklorida kada se uzimaju s visokomasnim obrokom. Prosječni T_{max} iznosili su 1,47 i 0,87 sati, a prosječne C_{max} iznosile su 51,8 i 59,2 ng/ml za muške ispitanike koji su pojeli obrok odnosno one koji su postili.

Distribucija

Pilokarpin se intenzivno distribuira s očitim volumenom distribucije od 2,1 L/kg. Podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju da se pilokarpin distribuira u majčino mlijeko pri koncentracijama sličnim plazmatskim. Neklinički podaci također ukazuju na to da pilokarpin može prijeći krvnomoždanu barijeru pri visokoj dozi. Pilokarpin se ne veže za proteine plazme.

Metabolizam

Pilokarpin se primarno metabolizira putem enzima CYP2A6 te je pokazao sposobnost inhibicije CYP2A6 *in vitro*. Serumske esteraze također su uključene u biotransformaciju pilokarpina u pilokarpičnu kiselinu.

Eliminacija

Približno 35% doze eliminira se kao 3-hidroksipilokarpin u urinu te 20% doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Prosječni poluživoti eliminacije za pilokarpin su 0,76 te 1,35 sati nakon ponovljenih peroralnih doza od 5 odnosno 10 mg pilokarpinklorida.

Starije osobe

Vrijednosti područja ispod krivulje (AUC) pilokarpina kod starijih muških dobrovoljaca bile su usporedive s onima u mlađih muškaraca. Kod malog broja zdravih, starijih ženskih dobrovoljaca, prosječno područje ispod krivulje bilo je približno dva puta veće od onog u starijih i mlađih muških dobrovoljaca zbog smanjenih volumena raspodjele. Međutim, uočena razlika u farmakokinetici nije se odražavala na incidenciju nuspojava između mlađih i starijih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze u starijih ispitanika.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetičko ispitivanje pilokarpina u bolesnika s blago i umjereno oštećenom funkcijom bubrega pokazalo je da nema značajne razlike u klirensu i izloženosti u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost i kancerogenost:

Pilokarpin nije pokazao genotoksični potencijal u nizu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti. U doživotnim ispitivanjima peroralne kancerogenosti na glodavcima, pilokarpin nije uzrokovao porast u incidenciji tumora kod miševa, ali je bio povezan s povećanom incidencijom benignih feokromocitoma u štakora pri izloženosti 15 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude i stoga se ne smatra relevantnim za kliničku primjenu. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti te kancerogenog potencijala.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su nuspojave na muškom reproduktivnom traktu nakon kronične izloženosti pilokarpinu. Narušena spermatogeneza uočena je kod štakora i pasa nakon 28-dnevne odnosno 6-mjesečne peroralne izloženosti lijeku. Histopatološke promjene također su uočene na testisima i bulbouretralnim žlijezdama miševa nakon primanja pilokarpina tijekom 2 godine.

Sigurnosna granica za učinke na ljudima nije poznata. Međutim, usporedbe površine tijela [mg/m^2] ukazuju da je najniža doza povezana s narušenom plodnošću (3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{dan}$ kod pasa) približno tri puta veća od maksimalne preporučene doze za ljude pa se stoga ne može isključiti rizik za ljude. Ispitivanje na štakorima također je ukazalo na moguće oštećenje ženske plodnosti (vidjeti dio 4.6).

Reproduktivna toksičnost:

Ispitivanja na gravidnim ženkama štakora pokazala su s terapijom povezana smanjenja prosječne fetalne tjelesne mase te poraste u incidenciji varijacija skeleta [u približno 26 puta većoj od maksimalne preporučene doze za osobu od 50 kg (na temelju usporedbi površine tijela [mg/m^2])]. Ti su se učinci dogodili pri dozama koje su bile toksične za majku. Nije bilo dokaza teratogenog učinka u ispitivanjima na životinjama. Porasti povezani s terapijom u incidenciji mrtvorodenih sa smanjenim neonatalnim preživljavanjem te smanjenom prosječnom tjelesnom težinom mladunčadi uočeni su u prenatalnim i postnatalnim ispitivanjima. Sigurnosna granica za te učinke ne može se izračunati. Međutim, usporedbe površine tijela [mg/m^2] ukazuju da se učinak dogodio pri približno pet puta većoj dozi od one preporučene za osobu od 50 kg. Klinički značaj tih nalaza nije poznat (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearatna kiselina
Opadry bijeli OY-7300 (sadrži hipromelozu, titanijev dioksid [E171] i makrogol 400)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

48 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC//Al blister.

Kutija sadrži 14 ili 84 filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Milstein C.V.
Patroonsweg 20e
3892 DB Zeewolde, Flevoland
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-187265587

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

25. ožujka 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

H A L M E D
25 - 03 - 2024
ODOBRENO