

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ximon 60 mg obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna obložena tableta sadrži 60 mg piridostigminijeva bromida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza hidrat: 120 mg u jednoj obloženoj tableti

Saharoza: 53 mg u jednoj obloženoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložena tableta.

Crvenkasto smeđa, okrugla, bikonveksna, šećerom obložena tableta, promjera približno 9,8 mm i debljine približno 4,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Miastenija gravis.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli bolesnici*

Doze od 30 do 180 mg dva do četiri puta dnevno.

Dnevna doza je obično u rasponu od 120 do 1200 mg, ali čak i veće doze mogu se koristiti na temelju titracije doze. Pojedinačna doza ne smije biti veća od 180 mg ili manja od 60 mg.

##### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Nema posebnih preporuka za doziranje u starijih bolesnika.

##### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Možda će biti potrebno smanjiti dozu pri liječenju bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jer se piridostigmin uglavnom izlučuje nepromijenjen putem bubrega.

##### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Nema posebnih preporuka za doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

### Način primjene

Ximon se uzima s vodom (pola čaše ili puna čaša vode)

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge bromide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Mehanička gastrointestinalna ili urinarna opstrukcija.
- Istovremena primjena piridostigmina sa depolarizirajućim mišićni relaksantima kao što je suksametonij.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Potreban je izuzetan oprez u bolesnika s opstruktivnim respiratornim bolestima, poput bronhalne astme i kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti (KOPB)

Ximon se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s:

- aritmijama, poput bradikardije i atrioventrikularnog bloka (AV blok) (stariji bolesnici mogu imati aritmije češće nego mlade odrasle osobe)
- nedavnom koronarnom okluzijom
- hipotenzijom
- vagotonijom
- peptičkim ulkusom
- epilepsijom
- Parkinsonovom bolesti
- hipertireoidizmom
- oštećenjem funkcije bubrega

Kod vrlo visokih doza piridostigminijeva bromida, u bolesnika s miastenijom gravis, može biti potrebna primjena atropina ili drugih antikolinergika kako bi posebno djelovali protiv muskarinergičkog učinka bez smanjivanja nikotinskog učinka (vidjeti dio 4.9).

Ako pacijent ne postigne željeni terapijski odgovor, to također može biti posljedica predoziranja (vidjeti dio 4.9).

„Kolinergičku krizu“, zbog predoziranja piridostigminom treba razlikovati od „miastenične krize“. Obje vrste kriza očituju se povećanom slabošću mišića, ali dok miastenična kriza može zahtijevati intenzivnije liječenje antikolinesterazom, kolinergička kriza zahtijeva hitan prekid ovog liječenja i uvođenje odgovarajućih potpornih mjera, uključujući respiratornu pomoć.

Potreba za primjenom piridostigmina obično se značajno smanjuje nakon timektomije.

Ximon sadrži 120 mg laktoza hidrata i 53 mg saharoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ili galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Imunosupresivi

Potreba za piridostigmin bromidom može se smanjiti kod istodobne primjene imunosupresiva (npr. steroida).

Ipak, kod početka primjene kortikosteroida simptomi miastenije gravis mogu se pogoršati.

#### Metilceluloza

Metilceluloza i lijekovi koji je sadrže kao pomoćnu tvar mogu potpuno inhibirati apsorpciju piridostigminijeva bromida.

#### Antikolinergici

Atropin i skopolamin antagoniziraju muskarinergički učinak piridostigminijeva bromida. Smanjeni crijevni motilitet koji uzrokuju ovi lijekovi može poremetiti apsorpciju piridostigminijeva bromida.

#### Mišićni relaksansi

Piridostigminijev bromid može produljiti blokirajući učinak depolarizirajućih mišićnih relaksansa (npr. suksametonija) i antagonizira učinak nedepolarizirajućih mišićnih relaksansa (npr. pankuronija, vekuronija).

#### Drugi lijekovi

Ximon također može stupiti u interakciju sa slijedećim skupinama lijekova: antibioticima vrste aminoglikozida (npr. neomicin i kanamicin), lokalnim anestheticima i nekim općim anestheticima, antiaritmicima i drugim tvarima koje interferiraju s neuromuskularnim prijenosom.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Sigurnost primjene piridostigminijeva bromida tijekom trudnoće nije dokazana. Terapija piridostigminijevim bromidom u bolesnica s miastenijom gravis nije uzrokovala abnormalni tijek trudnoće. Potrebno je individualno utvrditi koristi liječenja u odnosu na rizike za majku i dijete. Budući da težina bolesti može značajno varirati u trudnica, nužna je posebna pažnja da bi se izbjegla kolinergička kriza koju uzrokuje predoziranje.

Piridostigmin prolazi kroz placentalnu barijeru. Zato se piridostigminijev bromid tijekom trudnoće mora primjenjivati samo ako je strogo indiciran. Novorođenče se mora nadzirati za slučaj mogućih učinaka.

U ispitivanjima reprodukcije kod kunića i štakora nisu primijećeni teratogeni učinci nakon peroralne primjene. Međutim, kod doza toksičnih za majke zabilježena je fetalna toksičnost te učinci na potomke (vidjeti dio 5.3).

#### Dojenje

Sigurnost primjene piridostigminijeva bromida tijekom dojenja nije dokazana. Piridostigmin je pronađen u niskim koncentracijama u plazmi dojene novorođenčadi/djece liječenih žena. Na temelju vrlo ograničenog broja slučajeva nije zabilježen nikakav učinak na dojenju novorođenčad/djecu. Ako je nužno liječenje, dojenče se mora nadzirati za slučaj mogućih učinaka ili odbiti od dojenja.

#### Plodnost

Ispitivanja na štakorima nisu pokazala učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Upotreba lijeka Ximon može rezultirati poremećajima akomodacije oka ili miozom i poremetiti sposobnost upravljanja vozilom. Ako se simptomi miastenije gravis ne poboljšaju dovoljno, može biti poremećena sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Kao i drugi kolinergički lijekovi, Ximon može imati neželjene funkcionalne učinke na autonomni živčani sustav.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava, a informacije o učestalosti nuspojava navedene su kako slijedi:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<i>Organski sustav</i>	<i>Rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>)</i>	<i>Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).</i>
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost na lijek
Poremećaji živčanog sustava		Sinkopa
Poremećaji oka		Mioza, povećana lakrimacija, poremećaji akomodacije (npr. zamućen vid)
Srčani poremećaji		Aritmija (uključujući bradikardiju, tahikardiju, AV blok), Prinzmetalova angina
Krvožilni poremećaji		Navale crvenila, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		Pojačana bronhalna sekrecija u kombinaciji s opstrukcijom bronha.
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, povraćanje, proljev, gastrointestinalni hipermotilitet, hipersekrecija sline, simptomi u abdomenu (npr.: nelagoda, bol, grčevi itd.)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip na koži	Hiperhidroza, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Pojačana mišićna slabost, fascikulacija (trzanje mišića), grčevi u mišićima ili hipotonija mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Urinarna urgencija

Kod uporabe lijekova koji sadrže brom, ponekad se može pojaviti osip koji obično brzo nestaje nakon prestanka uzimanja lijeka. Ako se pojavi osip, Ximon ili drugi lijekovi koji sadrže brom ne smiju se koristiti.

Navedene nuspojave također mogu biti znak kolinergičke krize, svakako se mora razjasniti uzrok nastanka nuspojava (vidjeti dio 4.9).

#### 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Piridostigminijev bromid može uzrokovati kolinergičku krizu. Simptomi predoziranja (zbog muskarinskog učinka) mogu se očitovati kao grčevi u abdomenu, povećana peristaltika, proljev, znojenje, mučnina i povraćanje, povećana bronhijalna sekrecija, bronhospazam i salivaciju, hiperhidroza i mioza. Nikotinski učinci uključuju grčeve mišića, fascikulacije i slabost mišića, uključujući paralizu; to može, u posebno teškim slučajevima, dovesti do apneje i cerebralne anoksije.

Hipotenzija može dovesti do kardiovaskularnog kolapsa, bradikardije i srčanog zastoja.

Učinci na središnji živčani sustav mogu uključivati agitaciju, zbunjenost, nerazgovijetan govor, nervozu, iritaciju, vizualne halucinacije, konvulzije i komu.

U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu piridostigmina i drugih kolinergičkih lijekova. Umjetnu ventilaciju treba uvesti ako je disanje ozbiljno depresivno. Atropin sulfat 1 do 2 mg intravenozno (davan polako) je protuotrov za muskarinske učinke. Doze se po potrebi mogu ponavljati svakih 5 do 30 minuta.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: parasimpatomimetici; antikolinesteraze, ATK oznaka: N07AA02

Piridostigmin je reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze, enzima koji metabolizira i inaktivira acetilkolin. Stoga on povećava koncentraciju acetilkolina u sinaptičkoj pukotini. Piridostigmin ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Karakterizira ga sporiji početak djelovanja nego kod neostigmina, (obično nakon 30 do 60 minuta), dulje djelovanje nego kod neostigmina i postupna eliminacija. U usporedbi s neostigminom, muskarinergička komponenta i rizik od odgovarajućih nuspojava slabiji su kod piridostigmina. Piridostigmin slabi nedepolarizirajuće i povećava učinak depolarizirajućih mišićnih relaksansa.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Piridostigmin se samo djelomično apsorbira iz probavnog trakta. Interindividualna brzina i stupanj apsorpcije jako se razlikuju.

Kada je doza od 120 mg uzeta na prazan želudac, vršne koncentracije u plazmi postigle su se otprilike 1,5 do 2 sata nakon doziranja. Ako se lijek uzima uz obrok, vršna koncentracija se odgađa.

Kada je zdravim ispitanicima dan piridostigminijev bromid peroralno u dnevnim dozama od 120 mg, peroralne vrijednosti bioraspoloživosti bile su 7,6%, vrijednosti  $C_{max}$  bile su 40 do 80  $\mu\text{g/l}$ , a vrijednosti  $t_{max}$  bile su 3 do 4 sata.

Kada je dnevna doza bila 120 do 370 mg, vrijednosti bioraspoloživosti bile su 18,9%,  $C_{max}$  20 do 100  $\mu\text{g/l}$ , a  $t_{max}$  bile su 1,5 do 6 sati.

Kada je dnevna doza bila 180 do 1440 mg, vrijednosti bioraspoloživosti bile su 3 i 4%,  $C_{max}$  180  $\mu\text{g/l}$ , a  $t_{max}$  1,5 sat.

### Distribucija

Prosječni volumen distribucije je približno 1,4 l/kg. Piridostigmin se vrlo slabo veže na proteine u plazmi i ne prolazi krvno-moždanu barijeru.

Kod miastenije gravis koncentracija piridostigmina u plazmi treba biti približno 20-60 ng/ml kako bi se postigao željeni učinak.

Koncentracija piridostigmina u majčinom mlijeku iznosila je 36-113% vrijednosti izmjerene u majčinoj plazmi, što podrazumijeva vrlo nisku dozu piridostigmina za dojenče kroz majčino mlijeko; oko 0,1% doze koju je majka uzela (po kilogramu tjelesne težine) (vidjeti također dio 4.6).

### Biotransformacija

Biotransformacija piridostigmina je niska. Kolinesteraze u plazmi hidroliziraju piridostigmin, a glavni metabolit je 3-hidroksi-N-metilpiridin.

### Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije je otprilike 1,5 sat. U pojedinačnim slučajevima, poluvijek može biti i do tri puta duži.

Klirens plazme kod zdravih dobrovoljaca je prosječno 0,36–0,65 l/sat/kg. Nakupljanje piridostigmina ili njegovih aktivnih sastojaka i metabolita u tijelu nije dokazano.

Većina piridostigmina (75 do 81%) eliminira se nepromijenjena putem bubrega, jedan dio (18-21%) kao metabolit 3-hidroksi-N-metilpiridina i dijelom kao drugi metaboliti (1-4%). Nakon peroralne primjene

ukupno 5 do 15% primijenjene doze izlučuje se kao nepromijenjena djelatna tvar putem bubrega na način ovisan o dozi. To odražava nisku peroralnu apsorpciju piridostigmina.

Farmakokinetika kod posebnih skupina

Oštećenje jetre ima mali utjecaj na kinetiku piridostigmina. U slučaju poremećene funkcije bubrega, poluvrijeme eliminacije može se produžiti do četiri puta dulje, a klirens iz plazme može se smanjiti na oko jednu petinu normalnog.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala. Ispitivanja na štakorima nisu pokazale negativne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 4.6).

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Na temelju studija reproduktivne toksičnosti na kunićima i štakorima nije bilo teratogenih učinaka ali su pri dozama toksičnim za majku uočeni fetotoksični učinci poput povećane apsorpcije, smanjene veličine legla i tjelesne težine te blagog kašnjenja u formiranju kostiju fetusa.

Procjena rizika za okoliš

Nepoznato

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

*Jezgra tablete:*

- škrob, prethodno geliran
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- povidon
- laktoza hidrat
- magnezijev stearat
- talk

*Ovojnica tablete:*

- saharoza
- talk
- hipromeloza
- makrogol
- trigliceridi, srednje duljine lanca
- glicerolmonostearat
- polivinilni alkohol
- titanijev dioksid (E171)
- željezov oksid, crveni (E172)
- željezov oksid, žuti (E172)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Plastična bijela neprozirna bočica (HDPE) s bijelim neprozirnim polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Veličina pakiranja: 150 obloženih tableta.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alpha-Medical d.o.o.

Dragutina Golika 36

10000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-897023543

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-