

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ubretid[®] Tabletten 5,0 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Distigminbromid

1 Tablette enthält 5,0 mg Distigminbromid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten: Weiße, runde biplane Tabletten mit abgeschrägten Rändern und Kreuzbrucherbe auf der einen Seite und der Prägung „UB“ und „5.0“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von

- Neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit hypotonem Detrusor im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts.
- Myasthenia gravis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei der Anwendung von Distigminbromid sind dessen langsamer Wirkungseintritt und dessen lange Wirkungsdauer sowie die individuelle Reaktion des Patienten auf den Wirkstoff zu beachten. Die Dosierung ist deshalb individuell zu handhaben unter Berücksichtigung von Körpergewicht, klinischem Status, Ansprechen auf die Therapie des Patienten und der langen Wirkungsdauer des Arzneimittels.

Die Anfangsdosis ist üblicherweise 5 mg (1 Tablette) Distigminbromid pro Tag. Je nach Reaktion erfolgt eine Erhöhung auf 2 Tabletten täglich oder eine Reduktion auf 1 Tablette Ubretid jeden zweiten oder dritten Tag. Die Dosis darf 10 mg (2 Tabletten) täglich nicht überschreiten.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung und wird vom Arzt festgelegt. Ubretid ist zur Langzeitbehandlung geeignet.

Bei hochdosierter Gabe von Ubretid siehe Abschnitt 4.9.

Auf Anwendungsgebiete bezogene Angaben:

Neurogene Blasenentleerungsstörung mit hypotonem Detrusor

Im Allgemeinen genügt eine orale Behandlung. Es wird empfohlen, in den ersten Tagen bis zum Eintreten einer Besserung täglich 5 mg (1 Tablette) Distigminbromid einzunehmen. Die Wirkung lässt sich meist mit 5–10 mg (1–2 Tabletten) jeden zweiten oder dritten Tag aufrechterhalten.

Die Behandlung kann für die ersten Tage der Therapie auch mit 1 Ampulle Ubretid Injektionslösung intramuskulär anstelle von Tabletten begonnen werden. Dafür steht Ubretid Injektionslösung 0,5 mg zur Verfügung. Die gleiche Dosis – erforderlichenfalls bis auf 0,01 mg/kg Körpergewicht erhöht – wird

jeden dritten bis vierten Tag bis zum Wirkungseintritt wiederholt. Nach eingetretener Wirkung kann der Effekt mit der oralen Einnahme von 5–10 mg Distigminbromid (1–2 Tabletten Ubretid) jeden zweiten oder dritten Tag erhalten werden.

Myasthenia gravis

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg täglich in der ersten Woche. Die Dosis kann bis 7,5 mg täglich in der zweiten Woche und 10 mg täglich ab der dritten Woche erhöht werden. In leichten und mittelschweren Fällen wird auf nüchternen Magen zunächst 1 Tablette Ubretid täglich verabreicht. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, Grad und Dauer des Ansprechens und aufgetretenen Nebenwirkungen ist eine individuelle Dosierung festzulegen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahren) sollte die Dosis reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Distigminbromid wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen.

Daher sollte Ubretid bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es kann keine Dosierungsempfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gegeben werden, da keine Studien zur Verfügung stehen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Ubretid Tabletten sind grundsätzlich morgens nüchtern eine halbe Stunde vor dem Frühstück einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Brom, Distigminbromid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Obstruktionsileus, Stenosen oder Spasmen des Darmtraktes, der Gallen- oder Harnwege.
- Bronchialasthma.
- Iritis.
- Myotonie.
- Parkinson.
- Thyreotoxikose.
- Postoperativer Schock.
- Kreislaufkrisen.
- Frischer Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Kardiale Dysfunktionen (Arrhythmie, Bradykardie, Myokardischämie).
- Hypotonie.
- Peptischer Ulkus.
- Epilepsie.
- Kürzlich erfolgte Darm- oder Blasenoperation.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ubretid Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anticholinergika, wie Atropin und atropinartig wirkende Arzneistoffe, darunter psychotrope Wirkstoffe (trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva), Neuroleptika und Antihistaminika, vermindern die muskarinartigen Wirkungen von Ubretid, während die nikotinartigen Wirkungen meist unbeeinflusst bleiben.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ubretid und anderen cholinerg wirkenden Substanzen verstärken sich die Wirkungen gegenseitig. Hierzu zählen auch Esterasehemmer, die in vielen Insektiziden enthalten sind. Diese Möglichkeit der Wechselwirkung sollte bei entsprechend exponierten Patienten berücksichtigt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ubretid und anderen direkten oder indirekten Parasympathomimetika kann bei Patienten mit Myasthenia gravis zu einer cholinergen Krise führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ubretid und Dipyridamol wird die therapeutische Wirkung von Ubretid vermindert. Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher nur mit Vorsicht erfolgen und wenn nötig die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Die Wirkung depolarisierender Muskelrelaxantien (z. B. Suxamethonium) kann, besonders in ihrer initialen Wirkphase, durch Ubretid verlängert werden, während die Wirkung curareartiger Muskelrelaxantien durch Ubretid antagonisiert wird (hier sollte Ubretid vor einer Operation abgesetzt werden).

Antiarrhythmika, wie Chinidin und Procainamid, vermindern aufgrund ihrer parasympatholytischen Potenz die Wirkung von Ubretid. Die Kombination von Ubretid mit Antiarrhythmika (einschließlich Chinidin und Procainamid) und Digitalisglykosiden kann zu Bradykardie führen.

Glukokortikoide können die Wirkung von Ubretid vermindern. Insbesondere bei Myasthenia gravis kann dies eine höhere Dosierung von Ubretid erfordern, wodurch jedoch gleichzeitig die Gefahr einer cholinergen Krise verstärkt wird.

Substanzen mit lokalanästhetischen Effekten (zum Beispiel Procain) sowie Chinin, Chinidin, Chloroquin und Lithium stabilisieren die motorischen Endplatten und wirken dem Effekt von Ubretid entgegen. So können sie eine Verschlechterung bei Myasthenia gravis bewirken.

Einige Aminoglykosid Antibiotika (wie Neomycin, Streptomycin und Kanamycin) können die neuromuskulären Überleitungen bei Patienten mit Myasthenia gravis verändern und die Acetylcholin-Wirkung auf Muskeln und Nerven vermindern. Die Dosis von Distigminbromid muss gegebenenfalls entsprechend der Reaktion des Patienten angepasst werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Ubretid gleichzeitig mit Antihypertensiva wie Betablocker und Calciumkanalblockern angewendet wird. Der Effekt von Betablockern und der acetylcholin-ähnliche Effekt von Cholinesterase-

Ubretid® Tabletten 5,0 mg



hemmern kann additiv wirken. Bei mit Beta-blockern vorbehandelten Patienten kann es zu langanhaltenden Bradykardien kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Distigminbromid in der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Ubretid sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht gesichert, ob Distigminbromid in die Muttermilch übergeht. Deshalb soll Ubretid während der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn die Behandlung mit Distigminbromid zwingend erforderlich ist, muss das Stillen während der Behandlung unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ubretid kann in gewissen Fällen infolge von Miosis und Akkomodationsstörungen die Sehleistung und somit die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Ubretid (Distigminbromid) beruhen hauptsächlich auf einer übermäßigen cholinergen Stimulation. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Schwitzen und Bradykardie. Sie sind ähnlich zu den beobachteten Nebenwirkungen mit anderen Acetylcholinesterase-Inhibitoren.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt. Sie basieren auf den Leitlinien des Rats für Internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaft (CIOMS): Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen von Distigminbromid sind dosisabhängig und äußern sich vorwiegend in muskarinartigen, seltener in nikotinartigen Nebenwirkungen.

Siehe Tabellen 1 und 2 unten und Tabelle 3 auf Seite 3.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wie bei allen cholinergen Substanzen kann eine erhebliche Überdosierung von Ubretid zu einer „cholinergen Krise“ führen charakterisiert durch muskarin- und nikotinartige Wirkungen. Diese können übermäßiges Schwitzen, Tränenfluss, Miosis, Ziliarkrämpfe, Nystagmus, erhöhte Peristaltik, unfreiwillige Defäkation und Wasserlassen oder Harn-drang, Bradykardie und andere Arrhythmien, Hypotonie, Muskelkrämpfe, Faszikulation, Schwäche und Lähmung, Brustenge, Keuchen und erhöhte Bronchialsekretion verbunden mit Bronchokonstriktion umfassen. ZNS Wirkungen beinhalten Ataxie, Krämpfe, Koma, undeutliches Sprechen, Unruhe, Erregung und Angst.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis, bei denen andere Symptome der Überdosierung schwach sind oder fehlen, ist das Hauptsymptom einer cholinergen Krise zunehmende Muskelschwäche, die unterschieden

Tabelle 1 Muskarinartige Nebenwirkungen (können eventuell vermieden werden durch die gleichzeitige Einnahme vom Atropin oder atropinartigen Substanzen):

System- organklasse	Häufigkeit	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Augenerkrankungen			Miosis, erhöhter Tränenfluss	Zykloplegie, Verschommensehen		
Herzerkrankungen		Bradykardie ¹			Ventrikuläre Tachykardie	Vorhofflimmern, Angina Pectoris, Herzstillstand
Gefäßerkrankungen				Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				erhöhte Bronchialsekretion	Bronchospasmus	Atemschwierigkeiten bei Patienten mit fortschreitender Muskeldystrophie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Nausea, Erbrechen, Diarrhoe	Verstärkte Salivation	Gastrointestinale Hypermotilität, Abdominalschmerzen	Dysphagie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhydrosis				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Harninkontinenz		

¹ Von Bedeutung sind insbesondere die Herz-Kreislauf-Wirkungen in der postoperativen Phase. Häufig kommt es zu Bradykardien, in Einzelfällen auch zum Herzstillstand.

Tabelle 2 Nikotinartige Nebenwirkungen (können nicht durch Atropin oder atropinartige Substanzen antagonisiert werden):

System- organklasse	Häufigkeit	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Muskelspasmen, Muskelschwäche, unwillkürliche Muskelzuckungen	

Tabelle 3 Andere Nebenwirkungen:

Häufigkeit \ System- organklasse	Häufigkeit	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaktische Reaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen						Angst, Depression, Reizbarkeit, Halluzinationen, Unruhe	Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems					Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Sprachstörungen	Generalisierter tonisch-klonischer Anfall und Lähmung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Ausschlag		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Frauen: Menstruationsstörungen		

werden muss von der Muskelschwäche ausgelöst durch einen Anfall der Erkrankung selbst (myasthenische Krise).

Dabei tritt zunehmende Muskelschwäche und evtl. eine Paralyse der Atemmuskulatur auf. Der Patient muss dann einer stationären Behandlung zugeführt werden.

Behandlung der cholinergen Krise: Bei geringfügiger Überdosierung kann eine Beobachtung ausreichen. In schwereren Fällen müssen lokale Richtlinien oder lokale Giftnotrufzentralen hinzugezogen werden. Die Einnahme von Distigminbromid sollte sofort beendet werden und Atropinsulfat in üblicher Dosierung von 1 bis 2 mg bevorzugt intravenös oder auch intramuskulär verabreicht und nach Bedarf wiederholt werden, um die muskarinartige Wirkung zu kontrollieren, bis Anzeichen eines leichten Atropismus (trockener Mund, Mydriasis) erscheinen. Weitere unterstützende Behandlungen, einschließlich Beatmungshilfe und Sauerstoff, sollten nach Bedarf gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Cholinergikum
ATC-Code: N07AA03

Wirkmechanismus

Distigminbromid gehört zur Gruppe der indirekt wirkenden Parasympathomimetika vom Carbaminsäure-Typ und ist ein reversibler Cholinesterasehemmstoff. Es reagiert mit dem aktiven Zentrum des Enzyms Acetylcholinesterase unter Bildung von Carbaminsäureestern und hemmt dadurch die Spaltung von Acetylcholin. Der Effekt des Acetylcholins wird dadurch verstärkt und verlängert. Dies führt am Auge zur Kontraktion des Ziliarmuskels, Miosis, Hemmung der Akkomodation, Abnahme des intraokulären Drucks, am Herzen zu einer Abnahme der Herzfrequenz und der Erregungsleitungsgeschwindigkeit, an den Bronchien

zur Kontraktion der Muskulatur und zur Zunahme der Sekretion, im Gastrointestinaltrakt zur Zunahme der Sekretion von Magen und Dünndarm und zur Zunahme von Tonus und Peristaltik im Magen-Darm-Trakt, zur Kontraktion der Gallenblase, des Harnleiters, des Detrusors der Harnblase und zur Zunahme der Schweißsekretion. In der Skelettmuskulatur kommt es in geringen Dosen zur Erregungszunahme (Faszikulationen), in hohen Dosen zur Dauerdepolarisation (Lähmungen). Distigminbromid ist kaum lipidlöslich und passiert die Blut-Hirn-Schranke normalerweise nicht, so dass zentralnervöse Wirkungen nur bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke auftreten können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach p. o.-Verabreichung beträgt die mittlere Plasmahalbwertszeit 69 Stunden. Die höchsten Plasmaspiegel werden – individuell sehr variant – zwischen 45 Minuten und 3 Stunden nach der Einnahme gemessen. Die absolute Bioverfügbarkeit der oralen Form beträgt 4,65 %.

Nach oraler Applikation von 10 mg Distigminbromid beträgt die Halbwertszeit der Enzyminhemmung (d. h. die hemmende Wirkung auf die Acetylcholinesterase) 38 Stunden. Wiederholte Gabe von Distigminbromid führt zu einem steady-state der Acetylcholinesterase-Hemmung ohne Anzeichen für eine Kumulation der Wirkung.

Biotransformation

Da Distigminbromid zwei quartäre Ammoniumgruppen besitzt, ist seine Bindung an die Acetylcholinesterase fester und seine Ausscheidung mit dem Harn nach enzymatischer bedingter hydrolytischer Spaltung wesentlich protrahierter als bei Acetylcholinesterase-Hemmstoffen mit nur einer Ammoniumgruppe.

Elimination

Nach oraler Gabe wird der größte Teil der verabreichten Dosis im Verdauungstrakt nicht

resorbiert und über die Fäzes ausgeschieden (86,9 %). Das resorbierte Arzneimittel wird hauptsächlich renal eliminiert (6,5 % der verabreichten Dosis). Nur 1,1 % der verabreichten Dosis werden biliär ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine nichtklinischen Daten zur Sicherheit von Distigminbromid vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactosemonohydrat, Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen auf Aluminium.
Packungsgrößen: Packung mit 20 Tabletten, 50 Tabletten, Klinikpackung mit 500 (25 x 20) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtshinweise für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Deutschland

Ubretid® Tabletten 5,0 mg



8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6428117.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

29.11.2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:

07.11.2018

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt