



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ubretid® Injektionslösung 0,5 mg
Ubretid® Tabletten 5,0 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Distigminbromid

Ubretid Injektionslösung

1 Ampulle zu 1 ml enthält 0,5 mg Distigminbromid

Ubretid Tabletten

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 bzw. Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ubretid Injektionslösung

Zur Behandlung von

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

Ubretid Tabletten

Zur Behandlung von

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ubretid Injektionslösung

Die Anfangsdosis beträgt beim Erwachsenen durchschnittlich 1 Ampulle Ubretid intramuskulär. Falls ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist, kann Ubretid auch intravenös appliziert werden. Eine Wiederholung der Injektion darf frühestens nach 24 Stunden erfolgen.

Bei längerer Behandlungsdauer sind 2- bis 3-tägige Dosierungsintervalle zur Erzielung einer anhaltenden Wirkung angezeigt. Erforderlichenfalls kann die Dosierung auf bis zu 0,01 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Vagotoniker und alte Menschen benötigen eine geringere Dosis.

Ubretid Tabletten

Üblicherweise wird mit der Gabe von 1 × 1 Tablette Ubretid pro Tag eine therapeutische Wirkung erzielt. Je nach Reaktion erfolgt eine Erhöhung auf 2 Tabletten täglich oder eine Reduktion auf 1 Tablette Ubretid jeden zweiten oder dritten Tag.

Bei der Anwendung von Ubretid sind dessen langsamer Wirkungseintritt und dessen lange Wirkungsdauer sowie die individuelle Reaktion des Patienten zu beachten. Die Dosierung ist deshalb besonders bei parenteraler Applikation individuell zu handhaben und von Faktoren wie Körpergewicht und vegetativer Ausgangslage abhängig.

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:

Ubretid Injektionslösung und Ubretid Tabletten

Neurogene Blasenentleerungsstörung mit hypotonem Detrusor

Im Allgemeinen genügt eine orale Behandlung. Es wird empfohlen, in den ersten Tagen bis zum Eintreten einer Besserung täglich 1 Tablette Ubretid zu verabreichen. Die Wirkung lässt sich meist mit 1–2 Tabletten jeden 2. oder 3. Tag aufrechterhalten.

Die Behandlung kann auch mit 1 Ampulle Ubretid intramuskulär begonnen werden. Die gleiche Dosis – erforderlichenfalls bis auf 0,01 mg/kg Körpergewicht erhöht – wird jeden 3. bis 4. Tag bis zum Wirkungseintritt wiederholt. Nach eingetretener Wirkung kann der Effekt mit der oralen Einnahme von 1–2 Tabletten Ubretid jeden 2. oder 3. Tag erhalten werden.

Myasthenia gravis

In leichten und mittelschweren Fällen wird auf nüchternen Magen zunächst 1 × 1 Tablette Ubretid täglich verabreicht, in der zweiten Woche 1 ½ Tabletten und ab der dritten Woche 2 Tabletten täglich. Bei i.m.-Verabreichung genügen 1 bis 1 ½ Ampullen Ubretid in zweitägigen Abständen. Im Bedarfsfall ist eine individuelle Dosiserhöhung möglich.

Ubretid Injektionslösung

Postoperative Darmatonie

Im Allgemeinen wird je nach Schwere des chirurgischen oder gynäkologischen Eingriffes 24 bis 72 Stunden nach der Operation 1 Ampulle Ubretid intramuskulär injiziert. Erforderlichenfalls kann diese Dosis bis auf 0,01 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Diese Dosis wird in 1- bis 3-tägigen Abständen wiederholt.

Kinder und Jugendliche

Hinsichtlich der Anwendung von Ubretid bei Kindern und Jugendlichen liegen bislang nur unzureichende Erkenntnisse vor. Daher sollte Ubretid hier nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

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

Ubretid Injektionslösungen werden intramuskulär appliziert.

4.3 Gegenanzeigen

Absolute 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.
- Asthma bronchiale.
- Iritis.
- Myotonie.

- Parkinsonismus.
- Thyreotoxikose.
- Postoperativer Schock und Kreislaufkrisen.

Relative Gegenanzeigen

- Ulcus ventriculi.
- Ulcus duodeni.
- Epilepsie.
- Bradykardie.
- Hypotonie.
- Frischer Myocardinfarkt.
- Herzinsuffizienz.
- Enteritis.
- Tetanie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Behandlung der neurogenen Blasenentleerungsstörung ist eine intravesikale Obstruktion auszuschließen. Im Rahmen der Behandlung ist eine überschießende intravesikale Druckerhöhung zu vermeiden und auf den Schutz der oberen Harnwege besonders zu achten.

Bei der postoperativen Anwendung von Ubretid bei Patienten mit ileorektalen Anastomosen kann es zu einer Zunahme der postoperativen Anastomosenlecks kommen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ubretid Tabletten nicht einnehmen. Ubretid Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Anticholinergika, wie Atropin und atropinartig wirkende Arzneistoffe vermindern die muskarinartigen Wirkungen von Ubretid, während die nikotinartigen Wirkungen meist unbeeinflusst bleiben. Durch gleichzeitige Anwendung von Ubretid und Dipyrindamol wird die therapeutische Wirkung von Ubretid vermindert.

Die Wirkung depolarisierender Muskelrelaxantien (z.B. Suxamethonium) kann durch Ubretid verlängert werden, während die Wirkung curareartiger Muskelrelaxantien durch Ubretid antagonisiert wird.

Antiarrhythmika, wie Chinidin und Procainamid vermindern aufgrund ihrer parasympholytischen Potenz die Wirkung von Ubretid.

Glucocortikoide 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. Da sich Esterasehemmer, die auch in vielen Insektiziden enthalten sind, mit Cholinergika potenzieren, sollte die Möglichkeit dieser Wechselwirkung 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 mit Betablockern vorbehandelten Patienten kann es zu langanhaltenden Bradykardien kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Ubretid in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Obwohl im Tierversuch keine teratogene Wirkung beobachtet werden konnte, sollte auf eine Anwendung in der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon verzichtet werden (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Bei vitaler, zwingender Indikation ist für die kurzfristige Verwendung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung zu treffen.

Stillzeit

Es ist nicht gesichert, ob der Wirkstoff von Ubretid in die Muttermilch übergeht. Deshalb soll Ubretid während der Stillzeit nicht angewendet 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 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 Ubretid sind dosisabhängig und äußern sich vorwiegend in muskarinartigen, seltener in nikotinartigen Nebenwirkungen.

Siehe Tabelle 1

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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

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

Gegebenenfalls ist eine künstliche Beatmung einzuleiten. Die durch starke Überdosierung auftretenden muskarinartigen Effekte können durch das Antidot Atropin (0,5–1 mg, gegebenenfalls bis zu 2 mg Atropinsulfat s. c., bei schweren Reaktionen i. m. oder i. v.) kuptiert werden. Wegen der langdauernden Distigminbromid-Wirkung muss die Atropin-Gabe gegebenenfalls mehrfach wiederholt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Cholinergikum

ATC-Code: N07AA03

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). Distigmin 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

Distigminbromid besitzt nach i. v.-Gabe eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 65 Stunden. Die höchsten Plasmaspiegel werden bis zu 30 Minuten nach Beginn der Infusion erreicht.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Ubretid während klinischer Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden.

Häufigkeit	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Organsystem				
Augenerkrankungen		Miosis, Tränenfluss		
Herzkrankungen	Bradykardie ¹		Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Hypersekretion	Bronchialspasmen mit Hypersekretion
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Nausea, Erbrechen	verstärkte Salivation	Enterospasmen, Hyperperistaltik	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Schweißausbrüche			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Muskelfaszikulationen, Spasmen, Schluckbeschwerden, Muskelschwäche, Lähmungen durch neuromuskulären Block.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Frauen: menstruationsartige Blutungen bei vorübergehender funktioneller Amenorrhoe

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



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 i.m.-Gabe von 0,5 mg Distigminbromid beträgt die Halbwertszeit der Enzymhemmung (d.h. die hemmende Wirkung auf die Acetylcholinesterase) 40 Stunden, nach oraler Applikation von 10 mg Distigminbromid 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 enzymatisch bedingter hydrolytischer Spaltung wesentlich protrahierter als bei Acetylcholinesterase-Hemmstoffen mit nur einer Ammonium-Gruppe.

Elimination

Nach intravenöser Gabe wird Distigminbromid hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (85 %) und nur zu einem geringen Teil über biliäre Exkretion in die Faeces (4 %).

Nach oraler Gabe wird der größte Teil der applizierten Dosis biliär über die Faeces ausgeschieden (88 %). Nur ein geringer Teil wird hierbei renal eliminiert (6,5 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Risiken für Föten und keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften von Distigminbromid gezeigt. Über teratogene bzw. mutagene Wirkungen beim Menschen liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ubretid Injektionslösung

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Ubretid Tabletten

Lactosemonohydrat, Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ubretid Injektionslösung: 5 Jahre

Ubretid Tabletten: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ubretid Injektionslösung: Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Ubretid Tabletten: Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ubretid Injektionslösung

Ampullen aus Typ 1 Glas

Packungsgrößen: Packung mit 5 Ampullen zu 1 ml Injektionslösung, Klinikpackung mit 100 (20 × 5) Ampullen zu 1 ml Injektionslösung

Ubretid Tabletten

Blisterstreifen auf Aluminium

Packungsgrößen: Packung mit 20 Tabletten, 50 Tabletten, Klinikpackung mit 500 (25 × 20) Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtshinweise für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Tel.: 0800 8253325
Fax: 0800 8253329
E-mail: medinfo@takeda.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ubretid Injektionslösung:
6428117.00.01

Ubretid Tabletten:
6428117.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29.11.2000

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Art.-Nr. 1107100604

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt