



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ubretid® Injektionslösung 0,5 mg

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Distigminbromid

1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg Distigminbromid in physiologischer Kochsalzlösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung: klare und farblose Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von

- Neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit hypotonem Detrusor im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts.
- Postoperativer Darmatonie
- 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 besonders bei parenteraler Anwendung individuell zu handhaben unter Berücksichtigung von Körpergewicht, klinischem Status, Ansprechen auf die Therapie des Patienten und der langen Wirkungsdauer des Arzneimittels.

Die übliche Dosis beträgt beim Erwachsenen 0,5 mg Distigminbromid (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.

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. Dafür stehen Ubretid Tabletten 5,0 mg zur Verfügung. Es wird empfohlen, in den ersten Tagen bis zum Eintreten einer Besserung täglich 5 mg (1 Tablette) Distigminbromid zu verabreichen. 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. 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*

Bei i. m. - Verabreichung genügen 1 bis 1½ Ampullen Ubretid in zweitägigen Abständen. Im Bedarfsfall ist eine individuelle Dosiserhöhung möglich.

*Postoperative Darmatonie*

Im Allgemeinen wird je nach Schwere des chirurgischen oder gynäkologischen Eingriffes 24 bis 72 Stunden nach der Operation 0,5 mg Distigminbromid (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 bis die normale Funktion wiederhergestellt ist.

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 Injektionslösungen werden intramuskulär oder intravenös appliziert.

**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 Myocardinfarkt.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- Kardiale Dysfunktionen (Arrhythmie, Bradykardie, Myokardischämie).

- Hypotonie.
- Peptischer Ulkus.
- Epilepsie.
- Kürzliche Darm- oder Blasenoperation.

Ubretid Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**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 Aminoglycosid 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 Dis-



tigminbromid muss gegebenenfalls entsprechend der Reaktion des Patienten angepasst werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Ubretid gleichzeitig mit Antihypertensiva wie Betablocker und Calciumkanalblocker angewendet wird. Der Effekt von Betablockern und der Acetylcholin-ähnliche Effekt von Cholinesterasehemmern kann additiv wirken. Bei mit Betablockern 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 (≥ 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 Distigminbromid sind dosisabhängig und äußern sich vor-

wiegend in muskarinartigen, seltener in nikotinartigen Nebenwirkungen.

Siehe Tabelle 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-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  
53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://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, unwillkürliche Defäkation und Wasserlassen oder Harndrang, Bradykardie und andere Ar-

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, Verschwommensehen		
Herzkrankungen		Bradykardie <sup>1</sup>			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		

<sup>1</sup> 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:

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		

rhythmien, 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 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

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.

Nach i. m.-Gabe von 0,5 mg Distigminbromid beträgt die Halbwertszeit der Enzymhemmung (d. h. die hemmende Wirkung auf die Acetylcholinesterase) 40 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 Fäzes (4 %).

**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**

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtshinweise für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

# Ubretid® Injektionslösung 0,5 mg



## 7. INHABER DER ZULASSUNG

### Takeda GmbH

Byk-Gulden-Straße 2  
78467 Konstanz  
Tel.: 0800 8253325  
Fax: 0800 8253329  
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6428117.00.01

## 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

Januar 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt