

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ubretid, tabletten 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet Ubretid bevat 5 mg distigminebromide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 151 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Hulpstof met bekend effect

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, ronde, platte tabletten met afgeplatte rand voor orale toediening met aan één zijde een breukkrans en met opdruk "UB 5,0" op de andere zijde.

De tablet kan worden gedeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van postoperatieve darm-atonie en paralytische ileus.
- Behandeling van postoperatieve urineretentie.
- Behandeling van postoperatieve atonie van de urineblaas.
- Hulpmiddel bij de behandeling van therapie-resistente obstipatie, veroorzaakt door langdurig gebruik van laxantia.
- Adjuvans bij myasthenia gravis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bij toediening van distigminebromide dient men rekening te houden met het trage begin van de werking, het langdurige effect en de individuele reactie van de patiënt op de stof. De dosering moet individueel worden afgestemd, waarbij rekening moet worden gehouden met het gewicht van de patiënt, de klinische status, de respons op de behandeling en de langdurige werking van het geneesmiddel.

Aanbevolen wordt om te beginnen met 1 tablet van 5 mg op de lege maag in te nemen een half uur voor of 2-3 uur na de maaltijd.

Het instellen van de optimale dosering dient te gebeuren op geleide van het therapeutisch effect of muscarineachtige symptomen (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De lange werkingsduur maakt toediening met een interval van 2 à 3 dagen mogelijk. De dagdosering dient in één keer te worden ingenomen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke doseerinstructies voor patiënten met nierfunctiestoornissen.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Er zijn geen specifieke doseerinstructies voor patiënten met leverfunctiestoornissen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor Ubretid. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij de titratie. Zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van distigminebromide bij kinderen zijn niet vastgesteld. Het gebruik bij kinderen en adolescenten wordt niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Distigminebromide is gecontraïndiceerd voor patiënten met de volgende aandoeningen/ziekten:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- postoperatieve shock en circulatoire collaps
- ernstige insufficiëntie van bloedsomloop
- bronchiaal astma
- ernstige spastische of mechanische maag-darmkanaalobstructie
- mechanische obstructie van urine-flow
- vers myocardinfarct
- myotonie
- tetanie
- enteritis

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij

- cardiale disfunctie (aritmieën, bradycardie, myocardischemie)
- hypotensie
- peptisch ulcus
- epilepsie
- hyperthyreoïdie
- parkinsonisme

In gevallen van vagotonie, gevorderde leeftijd en hyperthyreoïdie zal de gevoeligheid voor Ubretid over het algemeen hoger zijn, bij myasthenia gravis echter is deze in het algemeen lager.

Bij het behandelen van neuromusculaire geleidingsstoornissen is het niet wenselijk om de muscarine-achtige effecten uit te schakelen door gelijktijdige toediening van atropine. Op geleide van het optreden van muscarine-achtige effecten, kan een doeltreffende dosering ingesteld worden en het gevaar van overdosering, die op ongemerkte wijze een cholinergische aanval zou kunnen veroorzaken, worden vermeden.

Lactose

Ubretid bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Middelen met lokaal anesthetische effecten. Procaïne, kinine, kinidine, chloroquine en lithium stabiliseren de motorische eindplaat. Hierdoor gaan ze de werking van distigmine tegen en kunnen ze een achteruitgang van myasthenia gravis teweegbrengen.

Anticholinergica, zoals atropine, en geneesmiddelen met effecten van het atropine-type, zoals psychotrope middelen (tricyclische en tetracyclische antidepressiva), neuroleptica en antihistaminica, zijn agonisten van het muscarineachtige effect van distigminebromide.

Bètablokkers. De hartvertragende effecten van bètablokkers en de acetylcholineachtige effecten van anti-cholinesterasemiddelen kunnen additief zijn.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Cholinerge middelen. Bij gelijktijdige toediening worden de effecten wederzijds versterkt.

Gelijktijdig gebruik van distigminebromide en **dipyridamol** vermindert het therapeutisch effect van distigminebromide. Deze geneesmiddelen dienen daarom met voorzichtigheid samen te worden gebruikt. De dosis dient indien nodig op de juiste wijze te worden aangepast.

Antiaritmica zoals kinidine, procainamide en propafenon verminderen het effect van distigminebromide als gevolg van hun parasymphaticolytische werking.

Depolariserende spierrelaxantia. Distigminebromide kan het effect van geneesmiddelen als succinylcholine versterken, met name in hun initiële werkingsfase.

Niet-depolariserende spierrelaxantia. Distigminebromide kan het effect van curare-achtige spierrelaxantia tegengaan (stoppen vóór een chirurgische ingreep).

Glucocorticosteroiden kunnen het effect van distigminebromide verminderen. Bij patiënten met myasthenia gravis kan dan een hogere dosis distigminebromide nodig zijn, wat het risico op een cholinerge crisis kan verhogen.

Een aantal **aminoglycoside-antibiotica** (zoals neomycine, streptomycine en kanamycine) kunnen bij patiënten met myasthenia gravis de neuromusculaire geleiding veranderen en het acetylcholine-effect op spieren en zenuwen verminderen. Mogelijk moet de dosis distigmine worden aangepast op basis van de respons van de patiënt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van distigminebromide bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Ubretid wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of distigminebromide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Ubretid mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Ubretid moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen door distigminebromide achteruitgaan vanwege de werking ervan op de ogen (miose en accommodatiestoornissen).

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt aangeduid: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De bijwerkingen van Ubretid (distigmine) zijn hoofdzakelijk aan overmatige cholinerge stimulering toe te schrijven. De bijwerkingen die het vaakst voorkomen, zijn nausea, braken, diarree, zweten en bradycardie, en zijn gelijk aan de bijwerkingen die met andere remmers van acetylcholinesterase worden gezien.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: anafylactische reactie

Psychische stoornissen

Zeer zelden: angst, depressie, woede, hallucinaties, rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn, dysartrie

Zeer zelden: grand mal-aanvallen

Oogaandoeningen

Vaak: miose, verhoogde traanproductie

Soms: cycloplegie, wazig zien

Hartaandoeningen

Zeer vaak: bradycardie

Soms: hypotensie

Zelden: ventriculaire tachycardie

Zeer zelden: atriumfibrillatie, angina pectoris, hartstilstand

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: toegenomen tracheobronchiale uitscheiding

Zelden: versnelling van bronchospasmen

Zeer zelden: luchtwegproblemen bij patiënten met progressieve spierdystrofie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea, braken, diarree

Vaak: verhoogde speekselvloed

Soms: hyperperistaltiek, buikkrampen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: toegenomen transpiratie

Zelden: rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: spierspasmen, dysfagie, spierzwakte, spierfasciculatie

Zeer zelden: parese

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urine-incontinentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: distigmine kan bij niet-menstruerende vrouwen menstruatie-achtige bloedingen veroorzaken

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan tot een cholinergische crisis leiden, welke wordt gekenmerkt door zowel muscarinerge als nicotinerge effecten. Daarnaast kunnen ook centrale effecten optreden. Tot de muscarinerge effecten behoren o.a. miosis, accommodatieafwijkingen, zweten, speekselvloed, toegenomen bronchiaal sereet, bronchospasmen, nausea, braken, buikkrampen, diarree, urine-incontinentie en fecale incontinentie, bradycardie en hypotensie.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De nicotinerge effecten kunnen o.a. bestaan uit fasciculaties en spierkrampen, eventueel gevolgd door parese of paralyse.

Centrale effecten die zoal kunnen optreden zijn verwarring, hoofdpijn, convulsies, onderdrukte ademhaling en coma.

Bij patiënten met myasthenia gravis, bij wie andere symptomen van overdosering licht of afwezig kunnen zijn, is het belangrijkste symptoom van een cholinerge crisis toegenomen spierzwakte, die moet worden onderscheiden van de spierzwakte die door een exacerbatie van de ziekte zelf (myasthenische crisis) wordt veroorzaakt.

Behandeling van cholinergische crisis: In geval van lichte overdosering is vaak alleen observatie nodig. In geval van een ernstigere intoxicatie kan overwogen worden de maag te spoelen. Als antidotum kan atropinesulfaat worden toegediend. Men dient niet te streven naar het volledig couperen van de muscarinerge effecten vanwege het risico op een atropine intoxicatie met anticholinerge verschijnselen. Doserend dient te geschieden op geleide van het bronchiaal secreet en de hartfrequentie.

Bij een matige en/of ernstige intoxicatie kunnen de perifere neuromusculaire effecten worden geantagoniseerd door de cholinesterase-activator pralidoxim. Verdere behandeling is ondersteunend en symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige middelen werkzaam op het zenuwstelsel, cholinesteraseremmers, ATC-code: N07AA03

Distigminebromide bindt aan acetylcholinesterase, het enzym dat voor de afbraak van acetylcholine verantwoordelijk is, en verlengt daardoor de cholinerge activiteit. Acetylcholine is een neurotransmitter betrokken bij de impulsoverdracht van parasymphatische, symphatische en sensomotorische zenuwen, en bindt aan zowel muscarinerge als nicotinerge receptoren.

De werking van distigmine op het gastro-intestinale stelsel komt tot stand door toename van de maag- en darmcontracties. Het geneesmiddel verhoogt de tonus in de urineblaas, de sfincters, de ureters en de gestreepte spieren. In geval van langdurig gebruik van hoge doses kan echter depolarisatie van de motorische eindplaat optreden, waardoor de spieractiviteit afneemt en paralyse ontstaat.

De remming van acetylcholinesterase heeft eveneens effecten in andere organen, waaronder miose, verhoogde speekselvloed, een toename van de darmsecretie, toegenomen bronchiaal secreet, toegenomen zweetsecretie en bradycardie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Distigmine wordt na orale toediening slecht geabsorbeerd. Slechts 1-3% van een orale dosis wordt in 24 uur in de urine uitgescheiden.

Distributie en biotransformatie

Distigmine is een quaternaire ammoniumverbinding. Deze stoffen kunnen moeilijk de celmembraan passeren en passeren de bloed-hersenbarrière niet, waardoor ze geen invloed hebben op de werkzaamheid van acetylcholine als dragerstof van stimuli in het centrale zenuwstelsel. Distigmine wordt door plasma-esterasen gehydrolyseerd.

Eliminatie

Het overgrote deel van de oraal toegediende dosis wordt uitgescheiden via de feces, zie onder Absorptie.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In acute studies bij muizen, ratten en konijnen en bij blootstelling gedurende 6 maanden aan ratten en honden werden geen toxische effecten aangetoond die mogelijk klinisch relevantie hebben.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, maïszetmeel, gepregelatineerd zetmeel, magnesiumstearaat (E470b), talk (E554).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ubretid tabletten: doordrukstrips (PVC/PVDC blisterverpakkingen) 2 × 10, 3 × 10, 5 × 10 en 10 × 10 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 07887

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

24 augustus 1978

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 20 maart 2024