

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mictonorm®

15 mg überzogene Tabletten

Wirkstoff: Propiverinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 15 mg Propiverinhydrochlorid, entsprechend 13,64 mg Propiverin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten zum Einnehmen, rosa gefärbt, linsenförmig.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und Harndrang bei Patienten mit

- idiopathischer Detrusorhyperaktivität (überaktiver Blase) oder
- neurogener Detrusorhyperaktivität (Detrusorhyperreflexie) durch Rückenmarksschädigungen, z. B. Querschnittslähmung oder Meningomyelozele.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Empfohlene Tagesdosen:

Erwachsene: Als Standarddosis wird eine überzogene Tablette (= 15 mg Propiverinhydrochlorid) zweimal täglich empfohlen; eine Steigerung auf dreimal täglich ist möglich. Einige Patienten können bereits auf eine Dosis von 15 mg täglich ansprechen.

Bei neurogener Detrusorhyperaktivität wird eine Dosierung von einer überzogenen Tablette dreimal täglich empfohlen. Die maximale empfohlene Tagesdosis ist 45 mg.

Ältere: Im Allgemeinen gibt es kein spezielles Dosierungsregime für Ältere (s. 5.2).

Für die Behandlung von Erwachsenen mit geringem Körpergewicht (unter 35 kg) ist die Gabe von Mictonorm® aufgrund der hohen Wirkstärke nicht geeignet. Für diese Patienten empfiehlt sich die Gabe von Mictonetten® (enthält 5 mg Propiverinhydrochlorid) (s. 4.4). Mictonorm® und Mictonetten® können kombiniert werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion muss die Dosierung nicht angepasst werden, diese sollten jedoch mit Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) beträgt die maximale Tagesdosis 30 mg.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion besteht keine Notwendigkeit der Dosisanpassung, die Behandlung sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen. Studien zur Anwendung von Propiverinhydrochlorid bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschrän-

kung der Leberfunktion wurden nicht durchgeführt. Die Anwendung wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Einnahme von Propiverin mit einer fettreichen Mahlzeit erhöht die Bioverfügbarkeit von Propiverin. Die Einnahme sollte deshalb vor den Mahlzeiten erfolgen. Dies ist besonders für Patienten mit Einschränkung von Leber- oder Nierenfunktion von Bedeutung (s. 5.2).

Eine überzogene Tablette enthält 0,61 mg Glucose-Monohydrat.

Mictonorm® ist glutenfrei.

4.3 Gegenanzeigen

Mictonorm® darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Ponceau 4R oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden:

- Darmobstruktion
- ausgeprägte Blasenentleerungsstörungen mit vorhersehbarem Harnverhalt
- Myasthenia gravis
- Darmatonie
- schwere Colitis ulcerosa
- toxisches Megacolon
- unbehandeltes Engwinkelglaukom
- moderate oder ausgeprägte Leberfunktionsstörung
- Tachyarrhythmien.

Aufgrund mangelnder Daten sollte Mictonorm® nicht an Kinder verabreicht werden.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- autonomer Neuropathie
- Nierenfunktionsstörungen (s. 4.2)
- Leberfunktionsstörungen (s. 4.2).

Die Symptome folgender Erkrankungen können sich nach Verabreichung des Arzneimittels verstärken:

- schwere kongestive Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Prostatahyperplasie
- Hiatushernie mit Refluxoesophagitis
- Arrhythmie
- Tachykardie.

Wie auch andere Anticholinergika induziert Propiverin eine Mydriasis. Daher kann bei prädisponierten Personen mit engem Kammerwinkel der vorderen Augenkammer ein erhöhtes Risiko bestehen, Glaukomanfälle zu induzieren. Es liegen Berichte vor, dass Wirkstoffe dieser Arzneimittelgruppe Glaukomanfälle induzieren oder verstärken können.

Pollakisurie und Nykturie infolge von Nierenerkrankungen oder dekompensierter Herzinsuffizienz sowie organische Blasen-erkrankungen (z. B. Harnwegsinfektionen, Malignome) sollten vor der Behandlung ausgeschlossen werden.

Patienten, die mit potenten Inhibitoren der flavinhaltigen Monoxygenase (FMO), z. B. Methimazol und gleichzeitig mit potenten Inhibitoren des Cytochrom-Enzyms CYP 3A4/5 (z. B. Ketokonazol) behandelt werden, sollten mit der geringst möglichen Anfangsdosis behandelt werden. Die Dosis

kann anschließend vorsichtig auftitriert werden (s. 4.5, 5.2).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Mictonorm® nicht einnehmen.

Ponceau 4R kann allergische Reaktionen auslösen.

Aufgrund der hohen Wirkstärke sollte Mictonorm® an Kinder unter 12 Jahre (und einem Gewicht unter 35 kg) nicht verabreicht werden. Hierfür steht Propiverin als überzogene Tablette mit 5 mg Wirkstoffgehalt (Mictonetten®) zur Verfügung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverstärkung durch gleichzeitige Verabreichung von tricyclischen Antidepressiva (z. B. Imipramin), Tranquilizern (z. B. Benzodiazepine), Anticholinergika, Amantadin, Neuroleptika (z. B. Phenothiazine) und Beta-Adrenozeptor-Agonisten (Beta-Sympathikomimetika).

Wirkungsabschwächung durch gleichzeitige Verabreichung von Cholinergika. Blutdrucksenkung bei Patienten unter Isoniazidbehandlung. Die Wirkung von Prokinetika wie Metoclopramid kann verringert werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die durch Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) metabolisiert werden, sind möglich. Ein sehr ausgeprägter Konzentrationsanstieg wird für solche Arzneimittel jedoch nicht erwartet, da die Wirkungen von Propiverin im Vergleich zu klassischen Enzyminhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Grapefruit-Saft) gering sind. Propiverin gilt als schwacher Hemmer der mikrosomalen Monoxygenase (CYP 3A4). Pharmakokinetische Untersuchungen bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP 3A4-Hemmer wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol) oder Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin) erhalten, sind nicht durchgeführt worden.

Da Propiverin zu einem beträchtlichen Teil auch durch die flavinhaltige Monoxygenase (FMO) metabolisiert wird, kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Hemmern der Enzyme CYP 3A4 (z. B. Ketokonazol) und FMO (z. B. Methimazol) zu klinisch relevanten Erhöhungen der Plasmaspiegel kommen. Eine Behandlung sollte in diesen Fällen nur mit Vorsicht erfolgen (siehe 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Propiverin bei Schwangeren und Stillenden vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Propiverin wurde in die Milch laktierender Säugetiere ausgeschieden. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher darf Mictonorm® nicht an schwangere oder stillende Frauen verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig notwendig.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Propiverinhydrochlorid kann zu Benommenheit und Verschwommensehen führen. Dadurch kann unter Einnahme dieses Arzneimittels die Fähigkeit des Patienten zum Ausführen von Tätigkeiten, die mentale Aufmerksamkeit erfordern, wie etwa das Führen von Kraftfahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder das Ausführen gefährlicher Arbeiten, eingeschränkt sein.

Beruhigungsmittel können die von Propiverinhydrochlorid verursachte Benommenheit verstärken.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Tremor, Schwindel, Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen

Häufig: Akkommodation anormal, Akkommodationsstörungen, anormaler Visus

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Mundtrockenheit
Häufig: Obstipation, Bauchschmerzen und Dyspepsie
Gelegentlich: Übelkeit/Erbrechen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhalt

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Ausschlag bei Idiosynkrasie (Propiverinhydrochlorid) oder Überempfindlichkeit (Hilfsstoffe, z. B. Farbstoff)

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdrucksenkung mit Benommenheit, Erröten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit und Erschöpfung

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit, Unruhe
Nicht bekannt: Halluzinationen

In klinischen Studien mit Kindern sind außerdem folgende Nebenwirkungen aufgetreten: Appetitlosigkeit, Schlafstörungen und Konzentrationsstörungen.

Ponceau 4R kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Alle unerwünschten Wirkungen sind vorübergehend und klingen nach einer Dosis-

reduzierung oder bei Beendigung der Therapie nach maximal 1–4 Tagen ab.

Bei einer Langzeittherapie sollten die Leberenzyme kontrolliert werden, da in seltenen Fällen reversible Leberenzymveränderungen auftreten können. Bei Patienten mit der Gefahr einer Glaukomentwicklung wird die Kontrolle des Augeninnendrucks empfohlen.

Bei Harnwegsinfekten sollte besonders auf die Restharmenge geachtet werden.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit dem Muskarinrezeptor-Antagonisten Propiverinhydrochlorid kann potentiell zu zentralnervösen anticholinergen Effekten, wie z. B. Unruhe, Schwindel, Übelkeit, Sprach- und Sehstörungen und Muskelschwäche, führen. Darüber hinaus können schwere Trockenheit der Schleimhäute, Tachykardie und Harnverhalt auftreten.

Die Behandlung der Überdosierung kann das Auslösen von Erbrechen oder eine Magenspülung unter Verwendung eines eingeöhlten Schlauches beinhalten (Vorsicht: trockene Schleimhäute!). Dann ist symptomatisch wie bei Atropin-Überdosierung (z. B. Physostigmin) mit einer Dosierung von 1,0 bis 2,0 mg bei Erwachsenen durch langsame intravenöse Injektion (kann bei Bedarf bis zu einer Gesamtmenge von 5 mg wiederholt werden) zu behandeln.

Ein 14-jähriges Mädchen, das 450 mg Propiverinhydrochlorid eingenommen hatte, zeigte eine Konfabulation. Die Jugendliche erholte sich vollständig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code
G04B D06

Pharmakotherapeutische Gruppe
Spasmolytikum, Anticholinergikum

Wirkungsweise

Muskulotrope Spasmolyse durch Hemmung des Calcium-Einstroms und Modulation des intrazellulären Calciums in der glatten Muskulatur der Harnblase.

Hemmung der efferenten Bahnen des Nervus pelvici durch anticholinerge Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Am Tier bewirkt Propiverinhydrochlorid eine dosisabhängige Abnahme des intravesikalen Drucks und eine Erhöhung der Blasenkapazität. Der Effekt beruht auf der Summe der pharmakologischen Eigenschaften von Propiverin und drei aktiven Harnmetaboliten, wie an isolierten Detrusorstreifen von Mensch und Tier gezeigt werden konnte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften der aktiven Substanz

Propiverin wird fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Es unterliegt einem extensiven First-Pass-Metabolismus. Wirkungen an den Zellen der glatten Muskulatur der Harnblase sind durch den Wirkstoff sowie durch drei aktive Metaboliten

bedingt, die schnell in den Urin ausgeschieden werden.

Resorption

Nach oraler Gabe von Mictonorm® wird Propiverin schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 2,3 Stunden.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Mictonorm® beträgt 40,5 % (arithmetischer Mittelwert aus $AUC_{0-\infty}$ (p.o.)/ $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

Durch Nahrungsaufnahme wird die Bioverfügbarkeit von Propiverin erhöht (mittlerer Anstieg um das 1,3-fache), jedoch ohne signifikanten Einfluss auf die maximale Plasmakonzentration von Propiverin oder seines Hauptmetaboliten Propiverin-N-Oxid. Es ist unwahrscheinlich, dass dieser Unterschied in der Bioverfügbarkeit klinische Bedeutung hat. Eine Dosisanpassung könnte jedoch für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion notwendig sein. Deshalb sollte Propiverin von allen Patienten vor dem Essen eingenommen werden.

Verteilung

Nach Gabe von Mictonorm® t. i. d. wird ein Steady state (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrationsniveau als nach einer Einzelgabe erreicht ($C_{\text{Mittelwert}} = 61 \text{ ng/ml}$).

Das Verteilungsvolumen wurde bei 21 gesunden Probanden nach intravenöser Gabe von Propiverinhydrochlorid bestimmt und lag zwischen 125 und 473 l (Mittelwert 279 l), was darauf hindeutet, dass eine große Menge des verfügbaren Propiverins in periphere Kompartimente verteilt wird. Die Plasmaprotein-Bindung beträgt 90–95 % für die Stammverbindung und etwa 60 % für den Hauptmetaboliten.

Siehe Abbildungen und Tabelle auf Seite 3

Biotransformation

Propiverin wird extensiv durch intestinale und hepatische Enzyme metabolisiert. Der Hauptabbauweg schließt die Oxidation des Piperidyl-N ein und wird durch CYP 3A4 und die Flavin-Monooxygenasen (FMO) 1 und 3 vermittelt und führt zur Bildung des weit weniger aktiven N-Oxids, dessen Plasmakonzentration die der Ausgangssubstanz deutlich übersteigt. Vier Metaboliten wurden im Urin nachgewiesen, zwei davon sind pharmakologisch aktiv und können zur therapeutischen Wirksamkeit von Mictonorm® beitragen.

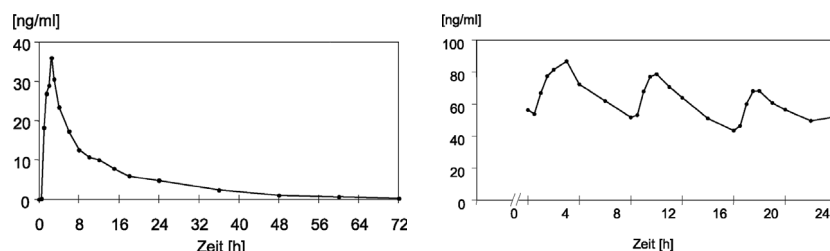
In vitro ist eine geringfügige Hemmung von CYP 3A4 und CYP 2D6 messbar, die bei Konzentrationen auftritt, die die therapeutischen Plasmakonzentrationen um das 10- bis 100-fache übersteigen (siehe Punkt 4.5).

Elimination

Nach oraler Gabe von 30 mg ^{14}C -Propiverinhydrochlorid an gesunde Probanden wurden innerhalb von 12 Tagen 60 % der Radioaktivität im Urin und 21 % der Radioaktivität in den Faeces gefunden. Weniger als 1 % einer oralen Gabe wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die mittlere totale Clearance nach einmaliger Gabe von 30 mg beträgt 371 ml/min (191–870 ml/min).

Im Rahmen von drei Studien, in die insgesamt 37 gesunde Probanden eingeschlos-

Plasmakonzentrationen von Propiverin bei 16 gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter Gabe von Mictonorm® (t. i. d. über 6 Tage):



Steady-state-Eigenschaften von Propiverin nach wiederholter Gabe von Mictonorm® an 16 gesunde Probanden (t. i. d. über 6 Tage):

Dosierungsintervall [h]	AUC _{0-τ}		PTF		C _{Mittelwert}	
	[ng · h/ml]	CV [%]	[%]	CV [%]	[ng/ml]	CV [%]
0–8	515	35	57	16	64	36
8–16	460	33	70	25	57	33
16–24	421	36	52	39	52	36

CV: Variationskoeffizient

PTF: Maximum-Minimum-Streuung

sen waren, wurden mittlere Eliminationshalbwertszeiten von 14,1 bzw. 20,1 bzw. 22,1 Stunden ermittelt.

Linearität/Nichtlinearität

Die pharmakokinetischen Parameter von Propiverin und Propiverin-N-Oxid nach oraler Gabe von 10–30 mg Propiverinhydrochlorid stehen in einem linearen Zusammenhang mit der Dosis.

Während des Steady state sind keine Veränderungen in der Pharmakokinetik im Vergleich zur Einzelgabe zu sehen.

Eigenschaften bei Patienten

– Nierenfunktionseinschränkung

Aus einer Untersuchung mit einmaliger Gabe von Mictonorm® an 12 Patienten mit einer Kreatininclearance < 30 ml/min wurde geschlussfolgert, dass eine schwere Nierenfunktionseinschränkung die Eliminierung von Propiverin und seinem Hauptmetaboliten Propiverin-N-Oxid nicht wesentlich ändert. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, wenn die Gesamt-Tagesdosis 30 mg Propiverinhydrochlorid nicht überschreitet. Soll eine höhere Dosis gegeben werden, ist eine vorsichtige Titration der Dosis unter Berücksichtigung der anticholinergen Wirkungen als Marker für die Verträglichkeit zu empfehlen.

– Leberinsuffizienz:

Verglichen mit 12 gesunden Kontrollpersonen war die Steady-state-Pharmakokinetik von Mictonorm® t. i. d. über 5 Tage ähnlich der von 12 Patienten mit milder bis moderater Leberfunktionseinschränkung durch eine Fettleber. Für schwere Leberfunktionseinschränkungen liegen keine Daten vor.

– Alter:

Der Vergleich von Tal-Plasmakonzentrationen während des Steady state (Mictonorm® t. i. d. über 28 Tage) zeigt keinen Unterschied zwischen älteren Patienten (60–85 Jahre; Mittelwert 68) und jungen gesunden Proban-

den. Das Verhältnis der Muttersubstanz zum Metaboliten bleibt bei älteren Patienten unverändert, was darauf hindeutet, dass die metabolische Umsetzung von Propiverin in seinen Hauptmetaboliten Propiverin-N-Oxid nicht altersabhängig oder nicht limitierend bei der Gesamtausscheidung ist.

– Glaukom-Patienten:

Wie in zwei Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden konnte, erhöht Mictonorm® t. i. d. über 7 Tage nicht den Augeninnendruck bei Patienten mit Weitwinkelglaukom und bei Patienten mit behandeltem (kontrolliertem) Engwinkelglaukom.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeituntersuchungen mit oraler Gabe an zwei Säugetierarten waren die wichtigsten behandlungsbezogenen Effekte Veränderungen in der Leber (einschließlich Erhöhung der Leberenzyme). Diese waren durch Leberhypertrophie und -verfettung gekennzeichnet. Die Verfettung war nach Abbruch der Behandlung reversibel.

In Untersuchungen an Tieren kam es bei hochdosierter oraler Verabreichung an trächtige Weibchen zu einer verzögerten Skelettentwicklung bei den Nachkommen. Bei laktierenden Säugetieren wurde Propiverinhydrochlorid in die Milch ausgeschieden.

Es wurde kein Hinweis auf Mutagenität gefunden. Eine Karzinogenitätsstudie an Mäusen zeigte im hohen Dosisbereich eine erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei männlichen Tieren. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten traten im hohen Dosisbereich bei männlichen Tieren hepatozelluläre Adenome, Nierenadenome und Harnblasenpapillome auf, während bei weiblichen Tieren im hohen Dosisbereich Endometriumpolypen auftraten. Die Tumoren wurden jedoch alle als artspezifisch und daher nicht als klinisch relevant eingeschätzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Cellulosepulver, Magnesiumstearat (Ph. Eur.);

Tablettenhülle: Sucrose (Saccharose (Ph. Eur.)), Talkum, weißer Ton, Calciumcarbonat, Titandioxid, Arabisches Gummi, Hochdisperses Siliciumdioxid; Macrogol 6000, Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.), Ponceau 4R, Montanglycolwachs.

6.2 Inkompatibilitäten

bisher nicht bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blister in Faltschachteln mit 28, 49, 56 bzw. 98 bzw. 10 × 28 (Klinikpackung) überzogenen Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 03 51/3 36 33
Fax: 03 51/3 36 34 40
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000574.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

03.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin