

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Propimedac® 15 mg Filmtabletten

Propiverinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 15 mg Propiverinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Propimedac 15 mg ist eine weiße, runde, beiderseits gewölbte Filmtablette.

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 Rückenmarkschädigungen, z.B. Querschnittslähmung oder Meningomyelozele.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Erwachsene**

Als Standarddosierung wird eine Filmtablette (= 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 Filmtablette dreimal täglich empfohlen.

Die maximal empfohlene Tagesdosis ist 45 mg.

Ältere Patienten

Im Allgemeinen gibt es kein spezielles Dosierungsregime für ältere Patienten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit geringem Körpergewicht

Für die Behandlung von Erwachsenen mit geringem Körpergewicht (unter 35 kg) ist die Gabe von Propimedac 15 mg aufgrund der hohen Wirkstärke nicht geeignet. Für diese Patienten empfiehlt sich die Gabe von niedrig dosierten Propiverinpräparaten (enthalten 5 mg Propiverinhydrochlorid) (siehe Abschnitt 4.4). Diese können mit Propimedac 15 mg kombiniert werden.

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.

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 Einschränkung 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 (siehe Abschnitt 5.2).

Die Filmtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut einzunehmen.

Propimedac 15 mg ist glucose- und glutenfrei.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Propimedac 15 mg darf 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 Propimedac 15 mg nicht an Kinder verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- autonomer Neuropathie
- Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2)
- leichte Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2).

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

- schwere kongestive Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Prostatahyperplasie
- Hiatushernie mit Refluxösophagitis
- 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. Daher wird bei Patienten mit der Gefahr einer Glaukomentwicklung die Kontrolle des Augeninnendrucks empfohlen.

Bei Harnwegsinfekten sollte besonders auf die Restharmenge geachtet werden.

Pollakisurie und Nykturie infolge von Nierenerkrankungen oder dekompensierter Herzinsuffizienz sowie organische Blasenenerkrankungen (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. Ketoconazol) behandelt werden, sollten mit der geringstmöglichen Anfangsdosis behandelt werden. Die Dosis kann anschließend vorsichtig aufgetitriert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Aufgrund der hohen Wirkstärke sollte Propimedac 15 mg an Kinder unter 12 Jahren (und einem Gewicht unter 35 kg) nicht verabreicht werden. Hierfür steht Propiverin in Präparaten mit 5 mg Wirkstoffgehalt 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. Ketoconazol) und FMO (z.B. Methimazol) zu klinisch relevanten Erhöhungen der Plasmaspiegel kommen. Eine Behandlung sollte in diesen Fällen nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Propiverin bei Schwangeren und Stillenden vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Propiverin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Das po-

tentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher darf Propimedac 15 mg nicht an schwangere oder stillende Frauen verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig notwendig.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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)

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Blutdrucksenkung mit Benommenheit
Sehr selten	Palpitationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Müdigkeit und Erschöpfung
Gelegentlich	Geschmacksstörungen, Schwindel, Tremor
Augenerkrankungen	
Häufig	Akkommodationsstörungen, anormaler Visus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
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)
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Erröten
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten	Unruhe, Verwirrtheit
Nicht bekannt	Halluzinationen

Kinder und Jugendliche

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

Alle unerwünschten Wirkungen sind vorübergehend und klingen nach einer Dosisreduzierung 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.

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

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 eingöhlten 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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologisches Spasmolytikum, Anticholinergikum
ATC-Code: G04BD06

Wirkmechanismus

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

Hemmung der efferenten Bahnen des Nervus pelvicus 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 Hammetaboliten,

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 Propimedac 15 mg wird Propiverin schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 2,3 Stunden. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Propimedac 15 mg 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 Propimedac 15 mg t.i.d. wird ein Steady State (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrationsniveau als nach einer Einzeldosis erreicht ($C_{Mittelwert} = 61$ 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.

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, drei davon sind pharmakologisch aktiv und können zur therapeutischen Wirksamkeit von Propimedac 15 mg 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 Abschnitt 4.5.).

Elimination

Nach oraler Gabe von 30 mg 14 C-Propiverinhydrochlorid an gesunde Probanden wur-

den 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 eingeschlossen waren, wurden mittlere Eliminationshalbwertszeiten zwischen 13 und 22 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 Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid an 12 Patienten mit einer Kreatininclearance < 30 ml/min wurde geschlossen, 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 Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid 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 (Gabe von Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid t. i. d. über 28 Tage) zeigt keinen Unterschied zwischen älteren Patienten (60–85 Jahre; Mittelwert 68) und jungen gesunden Probanden. 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, erhöhen Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid 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 Tumore wurden jedoch alle als artspezifisch und daher nicht als klinisch relevant eingeschätzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Hochdisperses Siliciumdioxid
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Opadry II 85F18378
bestehend aus:
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium- und PVC-Folie
Packung mit 28 Filmtabletten
Packung mit 49 Filmtabletten
Packung mit 98 Filmtabletten
Klinikpackung mit 280 (10 × 28) Filmtabletten.

Packung mit 30 Filmtabletten
Packung mit 50 Filmtabletten
Packung mit 100 Filmtabletten
Klinikpackung mit 300 (10 × 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 (0)4103 8006-0
Fax: +49 (0)4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

68199.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.02.2010
Verlängerung der Zulassung:
16.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

06/2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt