

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Propiverin-HCl STADA® 15 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 15 mg Propiverinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Weiße, runde, 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 Anwendung

Dosierung
Empfohlene Tagesdosen

Erwachsene

Als Standarddosis wird 1 Filmtablette (= 15 mg Propiverinhydrochlorid) 2-mal täglich empfohlen; eine Steigerung auf 3-mal täglich ist möglich. Einige Patienten können bereits auf eine Dosis von 15 mg täglich ansprechen.

Bei neurogener Detrusorhyperaktivität wird eine Dosierung von 1 Filmtablette 3-mal täglich empfohlen.

Die maximal empfohlene Tagesdosis ist 45 mg.

Ältere Menschen

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

Anwendung bei Patienten mit geringem Körpergewicht

Für die Behandlung von Erwachsenen mit geringem Körpergewicht (unter 35 kg) ist die Gabe von Propiverin-HCl STADA® 15 mg aufgrund der hohen Wirkstärke nicht geeignet. Für diese Patienten empfiehlt sich die Gabe von niedrig dosierten Propiverin-Präparaten (enthalten 5 mg Propiverinhydrochlorid; siehe Abschnitt 4.4). Diese können mit Propiverin-HCl STADA® 15 mg 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 Einschränkung der Leberfunktion wurden nicht durchgeführt. Die Anwendung wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

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.

Propiverin-HCl STADA® ist glucose- und glutenfrei.

4.3 Gegenanzeigen

Propiverin-HCl STADA® darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 Megakolon
- unbehandeltes Engwinkelglaukom
- moderate oder ausgeprägte Leberfunktionsstörung
- Tachyarrhythmien.

Aufgrund mangelnder Daten sollte Propiverin-HCl STADA® 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)
- leichten 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 Glau-

komanfälle 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 geringst möglichen Anfangsdosis behandelt werden. Die Dosis kann anschließend vorsichtig auftitriert werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Aufgrund der hohen Wirkstärke sollte Propiverin-HCl STADA® 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 (Betasympathikomimetika).

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 (CYP3A4) 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 (CYP3A4). 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 CYP3A4 (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 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 Propiverin-HCl STADA® 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
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	
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.

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

Symptome einer 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.

Therapie einer Überdosierung
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 Metabolite bedingt, die schnell in den Urin ausgeschieden werden.

Resorption

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

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Propiverin-HCl STADA® 15 mg beträgt 40,5% [arithmetischer Mittelwert aus AUC_{0-∞} (p.o.)/AUC_{0-∞} (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 Propiverin-HCl STADA® 15 mg i.t.d. wird ein Steady State (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrationsniveau als nach einer Einzelgabe 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 CYP3A4 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 Metabolite wurden im Urin nachgewiesen, drei davon sind pharmakologisch aktiv und können zur therapeutischen Wirksamkeit von Propiverin-HCl STADA® beitragen.

In vitro ist eine geringfügige Hemmung von CYP3A4 und CYP2D6 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 ¹⁴C-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 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 Fettle-

ber. 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.

Glukom-Patienten

Wie in zwei Plazebo-kontrollierten Studien gezeigt werden konnte, erhöhen Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid t.i.d. über 7 Tage nicht den Augeninnendruck bei Patienten mit Weitwinkelglukom und bei Patienten mit behandeltem (kontrolliertem) Engwinkelglukom.

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

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

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.
Originalpackung mit 28, 49 und 98 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

68194.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24.2.2010/20.08.2014

10. Stand der Information

Oktober 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin