

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Detrunorm 45 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 45 mg propiverinijevega klorida (kar ustreza 40,92 mg propiverina).

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat (8,5 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula s prirejenim sproščanjem

oranžne kapsule velikosti 2, ki vsebujejo bele do belkaste pelete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje urinske inkontinence in/ali povečane pogostnosti odvajanja urina in urgentnosti odvajanja urina pri bolnikih s sindromom čezmerno aktivnega sečnega mehurja ali nevrogeno čezmerno aktivnostjo detruzorja (hiperrefleksija detruzorja) zaradi poškodb hrbtenjače.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni dnevni odmerki so:

Odrasli: Ena kapsula (= 45 mg propiverinijevega klorida) enkrat na dan.

Kot standardno zdravljenje se priporoča ena 30 mg kapsula propiverina s prirejenim sproščanjem enkrat na dan ali ena 15 mg tableta propiverina dvakrat na dan. Odmerek se lahko poveča na eno 15 mg tableto trikrat na dan. Nekateri bolniki se lahko odzivajo že na odmerek 15 mg na dan.

Bolnikom, pri katerih je indicirana 15 mg tableta propiverina trikrat na dan, se lahko 15 mg tableto trikrat na dan zamenja z eno Detrunorm 45 mg trdo kapsulo s prirejenim sproščanjem enkrat na dan.

Največji dnevni odmerek je ena Detrunorm 45 mg trda kapsula s prirejenim sproščanjem na dan.

Starostniki: Na splošno ni posebnega režima odmerjanja za starostnike (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija: Zaradi pomanjkanja podatkov se tega zdravila pri otrocih ne sme uporabljati.

V naslednjih primerih je potrebna previdnost in zdravniki morajo skrbno spremljati bolnike, da bi ugotovili neželene učinke (glejte poglavja 4.4, 4.5, 5.2):

Uporaba pri ledvični okvari

Pri zdravljenju te skupine bolnikov je potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je največji dnevni odmerek propiverinijevega klorida 30 mg, zato Detrunorm 45 mg trdih kapsul s prirejenim sproščanjem za bolnike s hudo ledvično okvaro ne priporočamo.

Uporaba pri jetrni okvari

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni treba prilagoditi odmerka zdravila, vendar pa je pri zdravljenju potrebna previdnost. Študije uporabe propiverina pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jetrne funkcije niso bile izvedene. Zato njegova uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci izoencima CYP 3A4, in metimazolom
Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki so močni zaviralci monoooksigenaze (FMO), ki vsebujejo flavin, kot je metimazol, v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP 3A4/5 je treba zdravljenje začeti z odmerkom 15 mg na dan. Odmerek se lahko potem titrira do večjega odmerka, vendar je pri tem potrebna previdnost. Zdravnik mora takšne bolnike skrbno spremljati, da ugotovi morebitne neželene učinke (glejte poglavji 4.5, 5.2).

Način uporabe

Kapsule za peroralno uporabo.

Kapsul ne drobite in ne žvečite.

Hrana nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko Detrunorm 45 mg trde kapsule s prirejenim sproščanjem (glejte poglavje 5.2), zato ni posebnih priporočil za jemanje Detrunorm 45 mg glede na obroke hrane.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ter pri bolnikih, ki imajo katero od naslednjih bolezni ali motenj:

- obstrukcijo črevesja
- precejšnjo iztočno zaporo sečnega mehurja, pri kateri lahko pričakujemo zastoj seča
- miastenijo gravis
- atonijo črevesja
- hud ulcerozni kolitis
- toksični megakolon
- neobvladan glavkom zaprtega zakotja
- zmerno ali hudo jetrno okvaro
- tahiaritmije

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo:

- avtonomno nevropatijo
- ledvično okvaro (glejte poglavje 4.2)
- jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Po jemanju tega zdravila se lahko poslabšajo simptomi naslednjih bolezni:

- hudega kongestivnega srčnega popuščanja (razred IV po NYHA)
- povečanje prostate
- hiatus hernije z refluksnim ezofagitisom
- srčne aritmije
- tahikardije

Kakor drugi antiholinergiki tudi propiverin povzroča midriazo, zato se pri njegovi uporabi lahko poveča tveganje za nastanek akutnega glavkoma zaprtega zakotja pri posameznikih, ki so nagnjeni k temu, ker imajo ozko zakotje sprednjega očesnega prekata. Pri zdravilih iz te skupine, vključno s propiverinom, so poročali, da povzročajo ali pospešijo akutni glavkom zaprtega zakotja.

Pred zdravljenjem je treba izključiti polakisurijo in nokturijo zaradi ledvične bolezni ali kongestivnega srčnega popuščanja pa tudi morebitne organske bolezni sečnega mehurja (npr. okužbe sečil, rak).

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Okrepljeno delovanje zdravila pri sočasnem jemanju tricikličnih antidepresivov (npr. imipramina), pomirjeval (npr. benzodiazepinov), antiholinergikov (pri sistemski uporabi), amantadina, nevroleptikov (npr. fenotiazinov) in agonistov adrenergičnih receptorjev beta (beta simpatikomimetikov).
- Oslabljeno delovanje pri sočasnem jemanju holinergičnih zdravil.
- Znižan krvni tlak pri bolnikih, ki se zdravijo z izoniazidom.
- Učinki prokinetikov, kot je metoklopramid, so lahko zmanjšani.
- Nastopijo lahko farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo citokroma P450 3A4 (CYP 3A4). Vendar pa zelo izrazitega povečanja koncentracij pri teh zdravilih ni pričakovati, ker so učinki propiverina v primerjavi z učinki klasičnih zaviralcev encimov (npr. ketokonazola ali soka grenivke) majhni. Propiverin lahko štejemo med šibke zaviralce CYP 3A4. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli močne zaviralce CYP 3A4, kakršni so azolski antimikotiki (npr. ketokonazol, itraconazol) ali makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin, klaritromicin), farmakokinetične študije niso bile opravljene.
- Bolniki, ki prejemajo sočasno zdravljenje z zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A4, v kombinaciji z metimazolom:
Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki so močni zaviralci monoooksigenaze (FMO), ki vsebujejo flavin, kot je metimazol, v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4/5 je treba zdravljenje začeti z odmerkom 15 mg na dan. Odmerek se lahko titrira do večjega odmerka, vendar je pri tem potrebna previdnost. Zdravnik mora takšne bolnike skrbno spremljati, da ugotovi morebitne neželene učinke (glejte poglavji 4.2, 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi propiverina pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Propiverina ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se propiverina ali presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje propiverina ali presnovkov v mleko. Tveganja za dojenega novorojenca ali otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s propiverinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinku propiverina na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Propiverin lahko povzroči zaspanost in zamegljen vid. To lahko med jemanjem tega zdravila zmanjša bolnikovo sposobnost za opravljanje dejavnosti, pri katerih je potrebna miselna zbranost, npr. upravljanje motornih vozil ali drugih strojev, ter opravljanje nevarnih del. Sedativna zdravila lahko okrepijo zaspanost, ki jo povzroča propiverin.

4.8 Neželeni učinki

Za vsak organski sistem so neželeni učinki razvrščeni v skupine po pogostnosti po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki (<1/10.000)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Vsi neželeni učinki so prehodni in izzvenijo v največ 1 do 4 dneh po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi terapije.

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivost

Psihiatrične motnje

Zelo redki: nemir, zmedenost

Neznana: halucinacije

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Občasni: tremor, omotica, disgevizija

Neznana: motnje govora

Očesne bolezni

Pogosti: motnje akomodacije, okvara vida

Srčne bolezni

Redki: tahikardija

Zelo redki: palpitacije

Žilne bolezni

Občasni: znižan krvni tlak z zaspanostjo, zardevanje

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: suha usta

Pogosti: zaprtje, trebušne bolečine, dispepsija

Občasni: navzea/bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus

Redki: izpuščaj

Bolezni sečil

Občasni: zastoj seča, simptomi povezani z mehurjem in sečnico

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost

Med dolgotrajno terapijo je treba spremljati vrednosti jetrnih encimov, ker lahko v redkih primerih pride do reverzibilnih sprememb teh vrednosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Preveliko odmerjanje z antagonistom muskarinskih receptorjev, propiverinom, lahko povzroči hude antiholinergične učinke. Pojavijo se lahko motnje perifernega in osrednjega živčevja, kot so:

- izrazito suha usta
- bradikardija, ki lahko v nadaljevanju vodi v tahikardijo
- midriaza in motnje akomodacije
- retenca urina
- inhibicija motilitete črevesja
- nemir, zmedenost, halucinacije, konfabulacija
- omotica, navzea, motnje govora, šibkost mišic

Zdravljenje:

- V primeru prevelikega odmerjanja propiverina je treba bolnika zdraviti s suspenzijo aktivnega oglja in veliko količino vode.
- Izpiranje želodca pride v poštev samo z zaščitno intubacijo in z uporabo naoljene cevke (izsušitev sluznice) ter če je izvedeno v 1 uri po zaužitju propiverina. Bruhanja se ne sme izzvati.
- Prisilna diureza ali hemodializa nista učinkoviti za povečanje renalnega izločanja.
- V primeru hudih centralnih antiholinergičnih učinkov, kot so halucinacije ali izrazito razburjenje, se lahko poskusi z antidotom fizostigminom.
- Konvulzije ali izrazito razburjenje: zdravljenje z benzodiazepini
- Respiratorna insuficienca: zdravljenje z umetnim dihanjem
- Retenca urina: zdravljenje s kateterizacijo
- Midriaza: zdravljenje s kapljicami za oči s pilokarpinom in/ali zatemnitev bolnikove sobe

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni sečil, Zdravila za zdravljenje povečane pogostnosti uriniranja in inkontinence

Oznaka ATC: G04BD06

Mehanizem delovanja

Zaviranje dotoka kalcija in prilagoditev znotrajcelične koncentracije kalcija v celicah gladkega mišičja sečnega mehurja, kar vodi do muskulotropne spazmolize.

Zaviranje eferentnega loka nervus pelvicius zaradi antiholinergičnega delovanja zdravila.

Farmakodinamični učinki

Na živalskih modelih propiverinijev klorid povzroča od odmerka odvisno zmanjšanje tlaka v sečnem mehurju in povečanje kapacitete sečnega mehurja.

Ta učinek temelji na seštevku farmakoloških lastnosti propiverina in njegovih treh aktivnih presnovkov v seču, kar so pokazali na izoliranih trakovih detruzorja človeškega in živalskega izvora.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi zdravila Detrunorm 45 mg se propiverin absorbira iz prebavil in doseže največjo plazemsko koncentracijo po 9 do 10 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost zdravila Detrunorm 45 mg je $59,5 \pm 23,3$ % (aritmetična sredina \pm SD za $AUC_{0-\infty}$ (p.o.) / $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

Hrana ne vpliva na farmakokinetiko propiverina.

Biološka uporabnost propiverina po obroku je bila 99 % glede na vrednosti na tešče. Zaužitje kapsule s podaljšanim sproščanjem je privedlo do povprečne največje koncentracije propiverina C_{max} približno 70 ng/ml, ki je bila dosežena v 9,5 urah po zaužitju.

Porazdelitev

Pri uporabi večkratnih odmerkov zdravila Detrunorm 45 mg je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po štirih do petih dneh, in to pri višji koncentraciji kot po zaužitju enkratnega odmerka ($C_{povprečna} = 71$ ng/ml).

Pri 21 zdravih prostovoljcih so ocenili, da se volumen porazdelitve po intravenski uporabi propiverinijevega klorida giblje v razponu od 125 do 473 l (povprečno 279 l), kar kaže, da se velika količina razpoložljivega propiverina porazdeli po perifernih razdelkih. Vezava matične učinkovine na plazemske beljakovine je 90 do 95 %, vezava glavnega presnovka pa približno 60 %.

Farmakokinetične značilnosti (geometrična sredina, \pm SD, razpon) propiverina pri 10 zdravih prostovoljcih po zaužitju enkratnega odmerka zdravila Detrunorm 30 mg in zdravila Detrunorm 45 mg:

| Odmerek [mg] | 30 | 45 |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| AUC _{0-∞} [ng·h/ml] | 1378 (903, 2104) | 1909 (1002, 3639) |
| C_{max} [ng/ml] | 60,6 (41,5; 88,6) | 80,0 (41,8; 152,1) |
| $t_{1/2}$ [h] | 14,2 (10,8; 18,6) | 16,3 (13,9; 19,2) |
| t_{max} [h] | 9,9 \pm 2,4 | 9,9 \pm 2,4 |

Značilnosti stanja dinamičnega ravnovesja propiverina po 7-dnevem dajanju večkratnih odmerkov 24 zdravim prostovoljcem Detrunorm 45 mg enkrat na dan:

| | geometrična sredina (razpon) |
|--------------------------------|---------------------------------|
| AUC _{0-24h} [ng·h/ml] | 1711 (1079; 2713) |
| PTF [%] | 109,4 (81,2; 147,5) |
| C_{av} [ng/ml] | 71 (45,0; 113,0) |
| C_{max} [ng/ml] | 105 (71; 155) |
| C_{min} [ng/ml] | 29 (20; 42) |
| $t_{1/2}$ [h] | 20,4 (12,8; 32,3) |
| t_{max} [h] | 7,3 (SD: \pm 2,5) |

PTF (peak-trough fluctuation): nihanje med najvišjimi in najnižjimi vrednostmi

Biotransformacija

Propiverin se obsežno presnovi s pomočjo črevesnih in jetrnih encimov. Pri primarni presnovni poti pride do oksidacije piperidil-N s pomočjo izoencima CYP 3A4 in monooksigenaz (FMO) 1 in 3, ki vsebujejo flavin, kar vodi do nastanka precej manj aktivnega N-oksida, katerega plazemska koncentracija močno presega plazemsko koncentracijo matične substance. V urinu so določili štiri presnovke. Trije od njih so farmakološko aktivni in lahko prispevajo k terapevtski učinkovitosti zdravila.

In vitro pride do rahlega zaviranja izoencimov CYP 3A4 in CYP 2D6, ki nastopi pri koncentracijah, ki so 10 do 100-krat večje od terapevtske plazemske koncentracije (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po zaužitju 30 mg peroralnega odmerka s ¹⁴C označenega propiverinijevega klorida se je pri zdravih prostovoljcih v 12 dneh 60 % radioaktivnosti izločilo v urin, 21 % pa v blato. Manj kot 1 % peroralnega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki v urin. Povprečni skupni očistek po zaužitju enkratnega odmerka 30 mg je 371 ml/min (191 - 870 ml/min).

Linearnost/nelinearnost

Po peroralnem zaužitju 10 - 45 mg propiverinijevega klorida sta se C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ povečali sorazmerno z odmerkom.

Značilnosti pri bolnikih

Ledvična okvara:

Huda ledvična okvara ne spremeni bistveno porazdelitve propiverina in njegovega glavnega presnovka, propiverinijevega N-oksida, kar so sklepali iz študije uporabe enkratnega odmerka pri 12 bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min. Kljub temu pa je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) največji dnevni odmerek propiverina 30 mg. Detrunorm 45 mg trdih kapsul s prirejenim sproščanjem pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ne priporočamo.

Jetrna insuficienca:

Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja pri 12 bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter zaradi steatoze je bila podobna kot pri 12 zdravih osebah iz kontrolne skupine. Podatkov o hudi jetrni okvari ni na voljo.

Starost:

Primerjava najnižjih plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja ni pokazala nobenih razlik med starejšimi bolniki (60 - 85 let; povprečno 68 let) in mlajšimi zdravimi preiskovanci. Razmerje med koncentracijo matične učinkovine in presnovkov je pri starejših bolnikih nespremenjeno, kar pomeni, da presnova propiverina v njegov glavni presnovek, propiverinijev N-oksid, ni odvisna od starosti in ni omejujoči korak v celotnem izločanju zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah dolgotrajne uporabe peroralnih odmerkov zdravila pri dveh vrstah sesalcev so bili glavni z zdravilom povezani učinki spremembe v jetrih (vključno s povečanjem vrednosti jetrnih encimov). Za te spremembe sta bili značilni jetrna hipertrofija in maščobna degeneracija, vendar je bila maščobna degeneracija reverzibilna po prekinitvi zdravljenja.

V toksikoloških študijah na podganah niso opazili nobenih učinkov na plodnost in obnašanje pri razmnoževanju samcev in samic.

V študijah pri živalih je prišlo do zastoja rasti skeleta pri mladičih, ko so zdravilo v velikih odmerkih peroralno dajali brejim samicam. Pri sesalcih v času laktacije se je propiverina izločal v mleko samic. Dokazov o mutagenosti zdravila ni bilo. Študija kancerogenosti, opravljena pri miših, je pokazala povečano incidenco hepatocelularnega adenoma in karcinoma pri samcih po dajanju velikih odmerkov. Študija kancerogenosti zdravila pri podganah je pokazala pojav hepatocelularnega adenoma, ledvičnega adenoma in papiloma sečnega mehurja pri uporabi velikih odmerkov zdravila pri samcih, medtem ko je bila pri uporabi velikih odmerkov zdravila pri samicah povečana pogostnost polipov strome endometrija. Tumorje pri podganah in miših so ocenili za vrstno specifične in torej klinično nepomembne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pelete

citronska kislina,
povidon,
laktoza monohidrat,
smukec,
trietilcitrat,
magnezijev stearat,
kopolimer metakrilne kisline in metilmetakrilata (1:1),
kopolimer metakrilne kisline in metilmetakrilata (1:2),
kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta A),
kopolimer amonijevega metakrilata (vrsta B).

Kapsule

želatina,
titanov dioksid E171,
rdeči železov oksid E172,
rumeni železov oksid E172.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC in aluminijeve folije v škatlah po 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 168 ali 280 kapsul.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Navedba smiselno ni potrebna.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Dresden
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01962/001-014

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15.10.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 16.3.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 12. 2017