

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Propiverinhydrochlorid
1 Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 30 mg Propiverinhydrochlorid, entsprechend 27,28 mg Propiverin.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat (5,667 mg).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung zum Einnehmen.

Orange-weiße Kapsel der Größe 3 mit weißen bis cremefarbenen Pellets.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und imperativem Harndrang bei Patienten mit überaktiver Blase.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Hartkapseln zum Einnehmen.

Hartkapseln nicht zerdrücken oder zerkauen.

Empfohlene Tagesdosen:

Erwachsene: Als Standarddosis wird eine Hartkapsel (= 30 mg Propiverinhydrochlorid) einmal täglich empfohlen.

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

Kinder: Aufgrund fehlender Daten sollte Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln nicht bei Kindern angewendet werden.

Die Anwendung sollte bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit Vorsicht und unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle möglicher Nebenwirkungen erfolgen (s. 4.4, 4.5, 5.2):

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion muss die Dosierung nicht angepasst werden (s. 5.2).

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 Leber-

funktion wurden nicht durchgeführt. Die Anwendung wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen (s. 5.2).

Patienten, die gleichzeitig potente Inhibitoren des Enzyms CYP 3A4 und Methamizol erhalten.

Nahrungsmittelaufnahme hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Propiverin (s. 5.2). Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln können somit unabhängig von der Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- autonomer Neuropathie
- schweren Nierenfunktionsstörungen

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

- schwere kongestive Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Prostatahypertrophie
- 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.

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

Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln enthält Laktose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder

Glukose-Galaktose-Malabsorption sollte das Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverstärkung durch gleichzeitige Verabreichung von tricyclischen Antidepressiva (z. B. Imipramin), Tranquilizern (z. B. Benzodiazepine), Anticholinergika bei systemischer Applikation, Amantadin, Neuroleptika (z. B. Phenothiazine) und Beta-Adrenozep-tor-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. Jedoch wird ein sehr ausgeprägter Konzentrationsanstieg für solche Arzneimittel 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 Monooxygenase (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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine adäquaten Daten für die Anwendung von Propiverinhydrochlorid bei Schwangeren vor. Untersuchungen an Tieren haben Reproduktionstoxizität gezeigt (s. 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Propiverinhydrochlorid wird in die Milch laktierender Säugetiere ausgeschieden.

Mictonorm Uno® 30 mg sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden und sollte nicht an stillende Frauen verabreicht werden.

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

Mictonorm Uno® 30 mg



Kraftfahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder das Ausführen gefährlicher Arbeiten, eingeschränkt sein.
Sedativa können die von Propiverinhydrochlorid verursachte Benommenheit verstärken.

können schwere Trockenheit der Schleimhäute, Tachykardie und Harnverhalt auftreten.

Die Behandlung der Überdosierung sollte symptomatisch und unterstützend sein. Diese kann das Auslösen von Erbrechen oder eine Magenspülung unter Verwendung eines eingeöl-

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 Harnmetaboliten, wie an isolierten Detrusorstreifen von Mensch und Tier gezeigt werden konnte.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Systemische Organklasse (nach MedDRA)
Sehr häufig (≥ 1/10)	
Mundtrockenheit	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	
Kopfschmerzen	Erkrankungen des Nervensystems
Akkommodation anormal, Akkommodationsstörungen, anormaler Visus	Augenerkrankungen
Obstipation	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Bauchschmerzen und Dyspepsie	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Müdigkeit und Erschöpfung	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	
Geschmacksstörungen	Erkrankungen des Nervensystems
Schwindel, Tremor	Erkrankungen des Nervensystems
Erröten, Blutdrucksenkung mit Benommenheit	Gefäßerkrankungen
Übelkeit/Erbrechen	Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Harnverhalt	Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	
Ausschlag bei Idiosynkrasie (Propiverinhydrochlorid) oder Überempfindlichkeit (Hilfsstoffe, z. B. Farbstoff)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Sehr selten (< 1/10.000, einschl. Einzelfälle)	
Unruhe, Verwirrtheit	Psychiatrische Erkrankungen
Palpitationen	Herzerkrankungen

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. 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

ten 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

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 Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln wird Propiverin aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 9,9 Stunden.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln beträgt 60,8 ± 17,3% (arithmetischer Mittelwert aus AUC_{0-∞} (p.o.) / AUC_{0-∞} (i.v.)).

Nahrungsmittelaufnahme hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Propiverin. Die Bioverfügbarkeit von Propiverin nach Nahrungsmittelaufnahme betrug 99% im Vergleich zum Nüchternwert. Die Gabe der Hartkapsel führt zu C_{max}-Werten von ca. 70 ng/ml, die innerhalb von 9,5 Stunden nach Gabe erreicht werden. Die C_{max}-Werte des Hauptmetaboliten Propiverin-N-oxid werden durch Nahrungsmittel leicht erhöht (f = 1,26), die absorbierte Menge bleibt unverändert. Propiverin-N-oxid zeigte für alle pharmakokinetischen Parameter 90% Konfidenzintervall innerhalb der akzeptierten Grenzen. Einschränkungen der Gabe in Bezug zur Nahrungsmittelaufnahme sind deshalb nicht notwendig.

Verteilung

Nach Gabe von Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln wird ein Steady state (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrationsniveau als nach einer Einzelgabe erreicht (C_{Mittelwert} = 71 ng/ml).

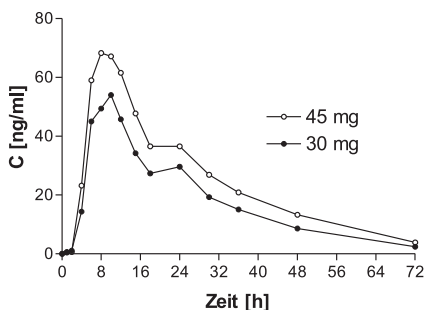
Das Verteilungsvolumen wurde bei 21 gesunden Probanden nach intravenö-

ser 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.

Pharmakokinetische Eigenschaften (geometrische Mittelwerte; ± SD-Intervall) von Propiverin bei 10 gesunden Probanden nach Einmalgabe von Mictonorm Uno® 30 mg und Propiverin 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

Dosis [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 ± 2,4	9,9 ± 2,4

Plasmakonzentrationen von Propiverin bei 10 gesunden Probanden nach Einmalgabe von Mictonorm Uno® 30 mg und Propiverin 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung:

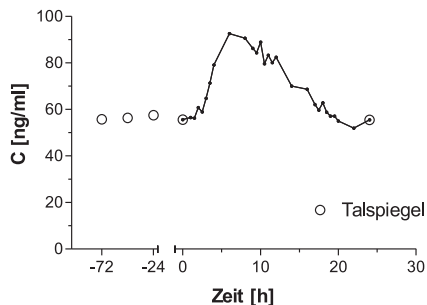


Steady-state-Eigenschaften von Propiverin nach wiederholter Gabe von Propiverinhydrochlorid 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (s.i.d. über 7 Tage) an 24 gesunden Probanden:

	Mittelwert (geometrisch)	± SD-Intervall
AUC _{0-24 h} [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	± 2,5

PTF: peak-trough Fluktuation

Plasmakonzentrationen von Propiverin am Tag 7 und Tal-Plasmaspiegel nach wiederholter Gabe von Propiverinhydrochlorid 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung (s.i.d. über 7 Tage) bei 24 gesunden Probanden:



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 deutlich 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 Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln 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).

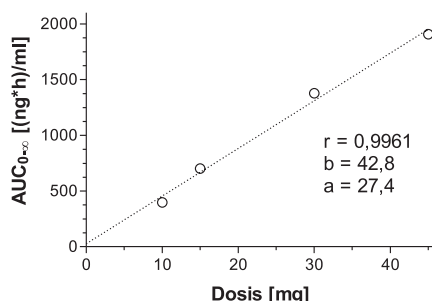
Elimination

Nach oraler Gabe von 30 mg 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).

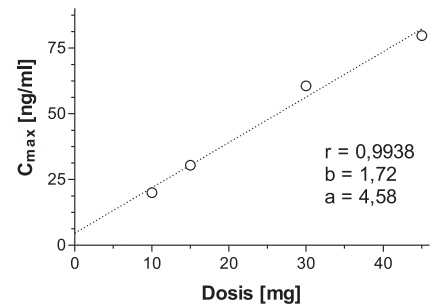
Linearität/Nichtlinearität

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.

Korrelation zwischen oraler Dosis von Propiverin mit veränderter Wirkstofffreisetzung und resultierender AUC_{0-∞}:



Korrelation zwischen oraler Dosis von Propiverin mit veränderter Wirkstofffreisetzung und resultierender C_{max}:



Eigenschaften bei Patienten

- Nierenfunktionseinschränkung

Aus einer Untersuchung mit einmaliger Gabe von Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln an 12 Patienten mit einer Kreatinin-clearance <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.

- Leberinsuffizienz:

Verglichen mit 12 gesunden Kontrollpersonen war die Steady-state-Pharmakokinetik 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 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.

Da in einer GCP-konformen Studie die Bioäquivalenz von Mictonorm® 15 mg überzogenen Tabletten t.i.d. und Propiverinhydrochlorid 45 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung s.i.d. gezeigt werden konnte, kann dasselbe für Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung geschlussfolgert werden.

- Glaukom-Patienten:

Die Behandlung mit Mictonorm Uno® 30 mg Hartkapseln führt nicht zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks bei Patienten mit Weitwinkelglaukom und bei Patienten mit behandeltem (kontrolliertem) Engwinkelglaukom. Dies wurde in 2 Placebo-kontrollierten Studien mit Mictonorm® 15 mg überzogene Tabletten t.i.d. über 7 Tage gezeigt.

Mictonorm Uno® 30 mg



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 Säugtieren wurde Propiverinhydrochlorid in die Milch ausgeschieden.

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets: Citronensäure, Povidon K25, Laktose-Monohydrat, Talkum, Triethylcitrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) 135000, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.) 135000, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A) (ca. 1:2:0,2; 150000), Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (ca. 1:2:0,1; 150000).
Hartkapsel: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus PVC/TE/PVDC und Aluminium in Faltschachteln (FS) mit 7 oder 14 Hartkapseln pro Blister.

Blister	
7–er Blister	14–er Blister
14 (2 Blister pro FS)	98 (7 Blister pro FS)
28 (4 Blister pro FS)	
49 (7 Blister pro FS)	
10 x 28 (2 Blister mit 14 Hartkapseln pro FS)	

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 0351 3363-3
Fax: 0351 3363-440
apo@apogepha.de
www.apogepha.de

8. Zulassungsnummer

67018.00.00

9. Datum der Erteilung/Verlängerung der Zulassung

02.02.2007

10. Stand der Information

04/2007

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig