

- 1. Bezeichnung des Arzneimittels**
Mictonetten® 10 mg überzogene Tabletten
- 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**
Jede überzogene Tablette enthält 10 mg Propiverinhydrochlorid, entsprechend 9,10 mg Propiverin.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede überzogene Tablette enthält Lactose-Monohydrat (67,1 mg), Glucose-Monohydrat (0,4 mg) und Sucrose (28,4 mg).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.
- 3. Darreichungsform**
Überzogene Tablette
Hellgelbe, runde, bikonvexe überzogene Tabletten
- 4. Klinische Angaben**
 - 4.1 Anwendungsgebiete**
Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und Harndrang bei Patienten mit
 - überaktiver Blase oder
 - neurogener Detrusorhyperaktivität durch Rückenmarkschädigungen
 - 4.2 Dosierung und Art der Anwendung**
Überzogene Tabletten zum Einnehmen
Empfohlene Tagesdosen:
Kinder: täglich durchschnittlich 0,8 mg/kg KM in zwei bis drei Einzeldosen

Mögliche Dosierschemen

Körpergewicht (kg)	Empfohlene Dosierungen Propiverin HCl pro Tag		
	morgens	mittags	abends
12 – 16	5 mg	–	5 mg
17 – 22	5 mg	5 mg	5 mg
	oder	5 mg	–
	oder	10 mg	–
23–28	10 mg	–	10 mg
29 – 34	10 mg	5 mg	10 mg
	oder	10 mg	–
	oder	15 mg	–
≥ 35	10 mg	10 mg	10 mg
	oder	15 mg	–

Mictonetten® 10 mg und Mictonetten® (5 mg) können kombiniert werden.
5 mg entsprechen 1 Tablette Mictonetten® (5 mg)
10 mg entsprechen 1 Tablette Mictonetten® 10 mg oder 2 Tabletten Mictonetten® (5 mg)
15 mg entsprechen 1 Tablette Mictonetten® 10 mg und 1 Tablette Mictonetten® (5 mg) oder 3 Tabletten Mictonetten® (5 mg)

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 35 kg entspricht die Maximaldosierung der Standarddosierung bei Erwachsenen von dreimal täglich 10 mg (3 x 1 Mictonetten® 10 mg).

Die Behandlung der überaktiven Blase sollte nicht vor dem 5. Lebensjahr beginnen, da in vielen Fällen die organische Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist. Die Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität aufgrund von Rückenmarkschädigung kann dagegen auch vor dem 5. Lebensjahr beginnen. Die Gabe von Propiverinhydrochlorid an Kinder unter 1 Jahr wird aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen.

Die Behandlung von Kindern soll nur im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes erfolgen (z. B. sog. „Urotherapie“ bei idiopathischer Blasenüberaktivität).

Wegen des geringen Wirkstoffgehaltes werden Mictonetten® 10 mg hauptsächlich im Kindesalter bzw. bei Erwachsenen mit geringem Körpergewicht angewendet.

Erwachsene:

Als Standarddosierung zur Behandlung der überaktiven Blase werden dreimal täglich 10 mg Propiverinhydrochlorid empfohlen.

Bei neurogener Detrusorhyperaktivität wird eine Dosierung von dreimal täglich 15 mg Propiverinhydrochlorid empfohlen. Die maximal empfohlene Tagesdosis ist 45 mg.

Erwachsene mit einem Körpergewicht über 35 kg sollten mit Mictonorm® (enthält 15 mg Propiverinhydrochlorid) behandelt werden.

Mictonetten® 10 mg, Mictonetten® (5 mg) und Mictonorm® (15 mg) können kombiniert werden.

Ältere Patienten:

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

Die Anwendung sollte bei Patienten mit folgenden Erkrankungen mit Vorsicht und unter sorgfältiger ärztlicher Kontrolle möglicher Nebenwirkungen erfolgen (siehe Abschnitte 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, diese sollten jedoch mit Vorsicht behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (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 ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich, die Behandlung sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Anwendung von Propiverin bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion zu untersuchen. Die Anwendung ist bei diesen Patienten deshalb kontraindiziert.

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 der Leber- oder Nierenfunktion von Bedeutung (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Das Arzneimittel ist kontraindiziert
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - bei Patienten mit einer der folgenden Erkrankungen:
 - 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
- Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2)
- Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2).

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

- schwere kongestive Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Prostatavergrößerung
- 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, dass Glaukomanfälle induziert werden. Es wurde berichtet, dass Wirkstoffe dieser Klasse, einschließlich Propiverin, Engwinkelglaukomanfälle induzieren oder verstärken können.

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

Dieses Produkt enthält Glucose-Monohydrat, Lactose-Monohydrat und Saccharose.

- Glucose-Monohydrat
Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- Lactose-Monohydrat
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- Saccharose
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses 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-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 Wirkstoffen, die durch Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) verstoffwechselt werden, sind möglich. Ein sehr ausgeprägter Konzentrationsanstieg wird für solche Wirkstoffe 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, Itracozazol) oder Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin) erhalten, sind nicht durchgeführt worden.

Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Methimazol und mit Arzneimitteln erhalten, die starke CYP 3A4-Hemmer sind:

Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die wirksame Hemmer der flavinhaltigen Monoxygenase (FMO) sind, wie z. B. Methimazol, und gleichzeitig mit starken CYP 3A4-Hemmern behandelt werden, sollten mit der geringsten empfohlenen Dosis beginnen. Die Dosierung kann danach erhöht werden. Vorsicht ist jedoch geboten und Ärzte sollten diese Patienten sorgfältig bezüglich auftretender Nebenwirkungen überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es gibt keine humanen Daten von Propiverin bezüglich des Effekts auf die Fertilität. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fruchtbarkeit.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Propiverin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Mictonetten® 10 mg während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Propiverin oder dessen Metabolite in die humane Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten von Tieren zeigten, dass Propiverin oder Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine

Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Mictonetten® 10 mg verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Propiverin 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.

Sedativa können die von Propiverin verursachte Benommenheit verstärken.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die folgenden Häufigkeiten zur Bewertung der Nebenwirkungen 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).

Alle unerwünschten Wirkungen sind vorübergehend und klingen nach einer Dosisreduzierung oder bei Beendigung der Therapie nach maximal 1 - 4 Tagen ab.

Erkrankung des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Verwirrtheit, Unruhe
Nicht bekannt: Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Tremor, Schwindel, Geschmacksstörungen
Nicht bekannt: Sprachstörung

Augenerkrankungen

Häufig: Akkommodationsstörungen, Sehstörungen

Herzkrankungen

Selten: Tachykardie
Sehr selten: Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Blutdrucksenkung mit Benommenheit, Erröten

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Mundtrockenheit

Häufig: Obstipation, Bauchschmerzen und Dyspepsie
Gelegentlich: Übelkeit/Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Juckreiz
Selten: Ausschlag

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harnverhalt, Blasen- und Harnröhrensymptome

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit und Erschöpfung

Bei einer Langzeittherapie sollten die Leberenzyme kontrolliert werden, da in seltenen Fällen reversible Leberenzymveränderungen auftreten können.

Kinder und Jugendliche

In Studien mit Kindern wurden außerdem folgende Nebenwirkungen berichtet: Appetitlosigkeit, Schlafstörungen und Konzentrationsstörungen.

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

Eine Überdosierung mit dem Muscarinrezeptor-Antagonisten Propiverin kann zu schweren anticholinergen Nebenwirkungen führen. Es können periphere Symptome und zentralnervöse Störungen auftreten, wie z. B.:

- starke Mundtrockenheit
- Bradykardie, im weiteren Verlauf Tachykardie möglich
- Mydriasis und Akkommodationsstörungen
- Harnverhalt, Hemmung der Darmmotilität
- Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Konfabulation
- Schwindel, Übelkeit, Sprachstörungen und Muskelschwäche

Behandlung:

- Im Falle einer Überdosierung mit Propiverin sollte Aktivkohle als Suspension in ausreichend Wasser verabreicht werden.
- Eine Magenspülung ist nur unter Intubationsschutz und Verwendung eines eingöhlten Schlauches (trockene

Schleimhäute), wenn innerhalb einer Stunde nach Aufnahme von Propiverin durchführbar, in Erwägung zu ziehen. Erbrechen darf nicht induziert werden.

- Forcierte Diurese oder Hämodialyse sind zur Beschleunigung der Elimination nicht effektiv wirksam.
- Bei schweren zentralen anticholinergen Nebenwirkungen (z. B. Halluzinationen, ausgeprägte Erregungszustände) kann Physostigmin als Antidot verabreicht werden.
- Bei Krampfanfällen oder ausgeprägten Erregungszuständen: Behandlung mit Benzodiazepinen
- Bei Atemdepression: Behandlung durch künstliche Beatmung
- Bei Harnverhalt: Behandlung durch Katheterisierung
- Bei Mydriasis: Behandlung mit Pilocarpin-Augentropfen und/oder Abdunkeln des Patientenzimmers

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Urologisches Spasmolytikum, Anticholinergikum

ATC-Code:
G04B D06

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

Kinder

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie konnte eine signifikante Wirksamkeit (Abnahme der Inkontinenzepisoden und der Miktionsfrequenz, Zunahme des Miktionsvolumens) von Propiverin an Kindern belegt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden Informationen beziehen sich auf eine Formulierung mit 15 mg Propiverinhydrochlorid (Mictonorm® 15 mg überzogene Tabletten).

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® 15 mg überzogenen Tabletten wird Propiverin schnell aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht maximale Plasmakonzentrationen nach 2,3 Stunden.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Mictonorm® 15 mg überzogenen Tabletten 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 in Bezug auf die Nahrungsaufnahme könnte jedoch für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion notwendig sein. Deshalb sollte Propiverin von allen Patienten vor dem Essen eingenommen werden.

Verteilung

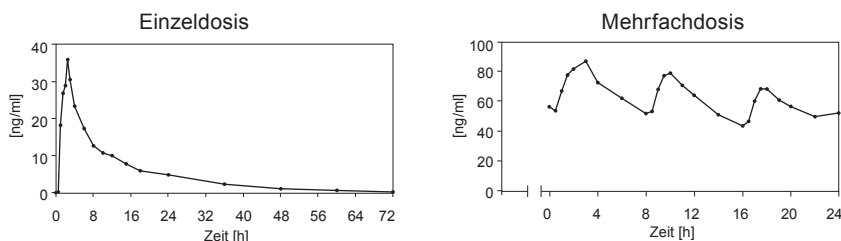
Nach Gabe von Mictonorm® 15 mg überzogenen Tabletten t. i. d. wird ein Steady state (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrationsniveau als nach einer Einzelgabe erreicht (C_{Mittelwert} = 61 ng/ml). Das Verteilungsvolumen wurde bei 21 gesunden Probanden nach intravenöser Gabe 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 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 Propiverin 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).

Plasmakonzentrationen von Propiverin bei 16 gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter Gabe von Mictonorm® 15 mg überzogenen Tabletten (t. i. d. über 6 Tage):



Steady-state-Eigenschaften von Propiverin nach wiederholter Gabe von Mictonorm® 15 mg überzogenen Tabletten 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

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 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 Single-Dose-Studie 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 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 (Propiverinhydrochlorid 15 mg 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.

Kinder

Eine Dosis-Findungs-Studie an Kindern belegte für die Dosierung von durchschnittlich 0,8 mg/kg KM pro Tag ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bis zum empfohlenen Dosierungsbereich sind die pharmakokinetischen Eigenschaften (z. B. AUC₀₋₈, C_{max}, c_{av}) dosisproportional. Nach Gabe einer Dosis von zweimal täglich 0,4 mg/kg KM erreichen die Serumspiegel bei Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren in etwa die Werte wie nach Gabe der therapeutischen Dosis von zweimal täglich 15 mg Propiverinhydrochlorid bei Erwachsenen.

Glaukom-Patienten

Wie in zwei Placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden konnte, erhöht Propiverinhydrochlorid 15 mg 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.

Es wurden keine Effekte auf die Fruchtbarkeit und das Fortpflanzungsverhalten in Studien mit männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

In Untersuchungen an Tieren kam es bei hochdosierter oraler Verabreichung des Wirkstoffes 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.) [pflanzlich]

Tablettenhülle:

- Sacrose
- Talkum
- Weißer Ton
- Calciumcarbonat
- Titandioxid (E 171)
- Sprühtrocknetes arabisches Gummi
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Macrogol 6000
- Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Mictonetten® 10 mg sind glutenfrei.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

- 6.3 Dauer der Haltbarkeit**
5 Jahre
- 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**
Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.
- 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**
PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen in Faltschachteln mit 14, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 168 und 280 (10x28 als Klinikpackung) überzogenen Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
- 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**
95056.00.00
- 9. Datum der Erteilung der Zulassung**
21.09.2016
- 10. Stand der Information**
August 2020
- 11. Verkaufsabgrenzung**
Verschreibungspflichtig