

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Detrunorm 15 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 15 mg propiverinijevega klorida v količini, ki ustreza 13,64 mg propiverina.

Ena obložena tableta vsebuje 63 mg laktoze monohidrat, 0,6 mg glukoze monohidrat, 49 mg saharoze in 0,15 mg barvila rdeče 4R (E124)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

rožnato obarvane, bikonveksne, okrogle, s sladkorjem obložene tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje urinske inkontinence, pa tudi urgentnosti uriniranja in pogostega uriniranja pri stanjih z nestabilnim sečnim mehurjem pri bolnikih, ki imajo bodisi idiopatsko nestabilnost sečnega mehurja ali nevrogeni mehur (hiperrefleksija detruzorja) zaradi poškodbe hrbtenjače, npr. paraplegija pri transverznih lezijah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerki so naslednji:

Odrasli:

Običajni priporočeni odmerek je ena obložena tableta (= 15 mg propiverinijevega klorida) dvakrat na dan. Ta odmerek lahko povečate na trikrat na dan, nekateri bolniki pa se lahko odzovejo že na odmerek 15 mg na dan.

Za refleksno inkontinenco je priporočeni odmerek ena obložena tableta trikrat na dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 45 mg.

Starostniki:

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

Pediatrična populacija:

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi se zdravila Detrunorm pri otrocih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri ledvični okvari:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerka, je pa pri zdravljenju te skupine bolnikov potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s)) je največji dnevni odmerek 30 mg.

Uporaba pri jetrni okvari:

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni potrebe po prilagoditvi odmerka, vendar je treba biti pri njihovem zdravljenju previden. Zdravljenje bolnikov, ki imajo zmerno do hudo jetrno okvaro, s tem zdravilom pa ni priporočljivo, ker ni ustreznih podatkov.

Obrok z veliko vsebnostjo maščob poveča biološko uporabnost propiverina, zato ga morajo bolniki, še posebej tisti z ledvično ali jetrno okvaro, jemati pred obroki (glejte poglavje 5.2).

Bolniki, ki prejemajo sočasno zdravljenje z zdravili, ki so močni zaviralci izoencima CYP 3A4, skupaj z metimazolom:

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki so močni zaviralci flavin monooksigenaze (FMO), na primer metimazol, v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP 3A4/5, je treba zdravljenje začeti z odmerkom 15 mg na dan. Odmerek se lahko tudi titrira do večjega odmerka, vendar je pri tem potrebna previdnost in mora zdravnik takšne bolnike skrbno spremljati, da ugotovi morebitne neželene učinke (glejte poglavje 4.4, 4.5, 5.2).

To zdravilo vsebuje 0,61 mg glukoze, kar pomeni, da z dnevnim odmerkom 2 obloženih tablet bolnik zaužije 1,22 mg glukoze.

Način uporabe

Obložene tablete za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov ter pri bolnikih, ki imajo katero od naslednjih bolezni ali motenj:

- obstrukcijo črevesja,
- znatno iztočno obstrukcijo sečnega mehurja, pri kateri lahko pričakujemo retenco urina,
- miastenijo gravis,
- atonijo črevesja,
- hud ulcerozni kolitis,
- toksični megakolon,
- neobvladan glavkom zaprtega zakotja,
- zmerno do hudo jetrno bolezen,
- tahiaritmija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo uporabljajte previdno pri bolnikih, ki imajo:

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

Simptomi, ki se lahko poslabšajo po jemanju tega zdravila, so:

- hudo kongestivno srčno popuščanje (razred IV po NYHA),
- hipertrofija prostate,
- hiatus hernija z refluksnim ezofagitisom,
- srčne aritmije,
- tahikardije.

Kakor drugi antiholinergiki povzročata tudi propiverin midriazo, zato je lahko pri njegovi uporabi povečano tveganje za nastanek akutnega glavkoma zaprtega zakotja pri posameznikih, ki so nagnjeni k temu zaradi ozkega zakotja sprednjega očesnega prekata.

Za zdravila iz tega razreda so poročali, da lahko povzročijo ali poslabšajo 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 in rak).

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki so močni zaviralci flavin monoooksigenaze (FMO), na primer metimazol, v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP 3A4/5, je treba zdravljenje začeti z odmerkom 15 mg na dan. Odmerek lahko titrirate do večjega odmerka, vendar je pri tem potrebna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2).

Zaradi pomanjkanja podatkov se zdravila Detrunorm 15 mg obložene tablete ne sme uporabljati pri otrocih.

Zdravilo Detrunorm vsebuje glukozo, laktozo in saharozo.

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

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila

Barvilo rdeče 4R (E124) lahko povzroči alergijske reakcije.

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, amantadina, nevroleptikov (npr. fenotiazinov) in agonistov adrenergičnih receptorjev beta (beta simpatikomimetiki). Oslabljen delovanje pri sočasnem jemanju holinergičnih zdravil. Zmanjšan krvni tlak pri bolnikih, ki se zdravijo z izoniazidom. Učinki prokinetikov, kot je metoklopramid, so tudi lahko zmanjšani.

Lahko nastopijo farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo citokroma P450 3A4 (CYP 3A4), ni pa pričakovati zelo izrazitega povečanja koncentracij pri uporabi takšnih zdravil, ker so učinki propiverina majhni v primerjavi z učinki klasičnih zaviralcev encimov (npr. ketokonazola ali soka grenivke). Propiverin lahko uvrstimo med šibke zaviralce citokroma P450 3A4. Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali močne zaviralce CYP 3A4, kakršni so azolski antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol) ali makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin, klaritromicin), pa še niso bile opravljene farmakokinetične študije.

Propiverin se metabolizira s flavin monoooksigenazo (FMO), zato lahko sočasno jemanje inhibitorjev encima CYP 3A4 (npr. ketokonazol) in FMO (npr. metimazol) poviša njegovo plazemsko koncentracijo. Potrebna je previdnost (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni ustreznih podatkov o uporabi propiverinijevega klorida pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možnost tveganja za ljudi ni znana.

Propiverinijev klorid/presnovki se izločajo v živalsko mleko.

Zdravila Detrunorm ne uporabljajte med nosečnostjo in med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Propiverinijev klorid lahko povzroči zaspanost in zamegljen vid. To lahko vpliva na bolnikovo sposobnost glede dejavnosti, pri katerih je potrebna miselna zbranost, npr. upravljanje motornih vozil ali drugih strojev ter opravljanje nevarnih del med jemanjem tega zdravila.

Sedativna zdravila lahko povečajo zaspanost, ki jo povzroča propiverinijev klorid.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki	Organski sistem
Zelo pogosti ($\geq 1/10$) suha usta	Bolezni prebavil
Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$) nenormalna akomodacija, motnje akomodacije, nenormalen vid	Očesne bolezni
utrujenost	Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
glavobol	Bolezni živčevja
abdominalna bolečina, dispepsija	Bolezni prebavil
zaprtost	Bolezni prebavil
Občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$)	
slabost/bruhanje	Bolezni prebavil
omotica	Bolezni živčevja
tresavica	Bolezni živčevja
zastoj urina	Bolezni sečil
navali vročine	Žilne bolezni
disgevizija	Bolezni živčevja
znižan krvni tlak z zaspanostjo	Žilne bolezni
Redki ($\geq 1/01.000$ do $<1/1000$)	
izpuščaj zaradi idiosinkrazije (propiverinijev hidroklorid) ali preobčutljivosti (pomožne snovi, npr. barvilo)	Bolezni kože in podkožja
Zelo redki ($<1/10.000$)	
palpitacije	Srčne bolezni
nemir, zmedenost	Psihiatrične motnje
Neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	
halucinacije	Psihiatrične motnje

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

Med dolgotrajno terapijo spremljajte jetrne encime, ker lahko v redkih primerih pride do reverzibilnih sprememb vrednosti jetrnih encimov. Priporočljivo je spremljanje očesnega tlaka pri bolnikih s tveganjem za nastanek glavkoma.

Posebno pozornost posvetite volumnu rezidualnega urina v primeru okužb sečil.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje antagonistov muskarinskih receptorjev propiverinijevega klorida bi lahko vodilo do pojava antiholinergičnih učinkov na osrednje živčevje, npr. nemira, omotice,

vrtočlavice, motenj govora in vida ter mišične šibkosti. Poleg tega se lahko pojavi tudi izrazita suhost sluznic, tahikardija in zastoj seča.

Zdravljenje naj bo simptomatsko in podporno. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lahko vključuje izzivanje bruhanja ali izpiranje želodca s pomočjo naoljene cevke (pozor: izsušitev sluznic), temu pa naj pri odraslih sledi simptomatsko in podporno zdravljenje kot pri prevelikem odmerjanju atropina (npr. s fizostigminom), ki ga damo s počasno intravensko injekcijo v odmerku od 1,0 do 2,0 mg, ki ga damo s počasno intravensko injekcijo (kar lahko po potrebi tudi ponavljate do skupaj 5 mg).

Pri 14-letni deklici, ki je zaužila 450 mg propiverinijevega klorida, so se pojavile konfabulacije, vendar je najstnica popolnoma okrevala.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni sečil, ki vključujejo spazmolitike; Urospazmolitiki.
oznaka ATC : G04B D06

Mehanizem delovanja

Zavora vtoka kalcija in prilagoditev koncentracije znotrajceličnega kalcija v celicah gladkega mišičja sečnega mehurja, kar vodi do muskulotropne spazmolize.

Zavora eferentnega loka n. pelvicus zaradi antiholinergičnega delovanja zdravila.

Farmakodinamika

V živalskih modelih propiverinijev klorid povzroča od odmerka odvisno zmanjšanje intravezikalnega tlaka in povečanje kapacitete sečnega mehurja.

V živalskih modelih je propiverinijev klorid povzročil od odmerka odvisno zmanjšanje tlaka v sečnem mehurju in povečanje kapacitete sečnega mehurja.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti zdravilne učinkovine

Propiverin se skoraj popolnoma absorbira iz prebavil in se obsežno presnovi že pri prvem prehodu skozi jetra. Njegovi učinki na celice gladkih mišic sečnega mehurja so posledica delovanja matične spojine in treh aktivnih presnovkov, ki se hitro izločajo v seč.

Absorpcija

Po peroralni uporabi zdravila Detrunorm 15 mg obložene tablete se propiverin hitro absorbira iz prebavil in doseže največjo plazemsko koncentracijo po 2,3 ure. Srednja vrednost absolutne biološke uporabnosti zdravila Detrunorm 15 mg obložene tablete je 40,5 % (aritmetična sredina med $AUC_{0-\infty}$ (p.o.) in $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

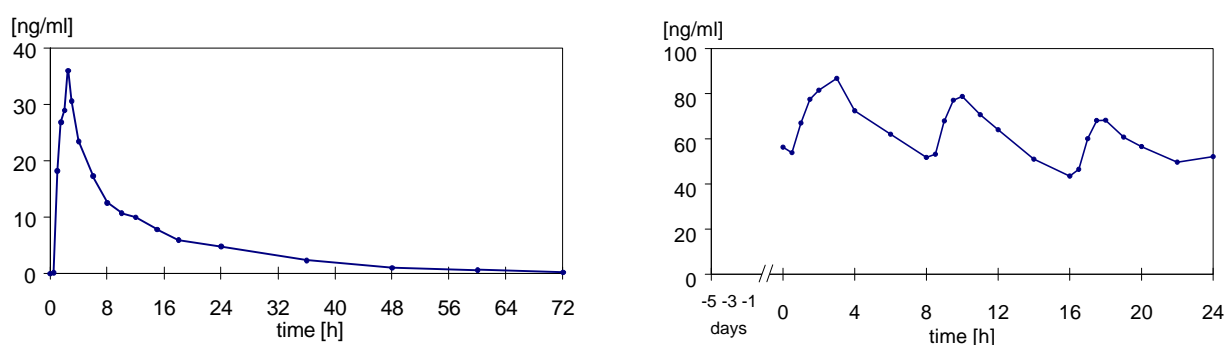
Uživanje hrane poveča biološko uporabnost propiverina (srednje povečanje je 1,3-kratno), vendar ne vpliva bistveno na največjo plazemsko koncentracijo propiverina ali njegovega glavnega presnovka, propiverinijevega-N-oksida. Malo je verjetno, da bi bila ta razlika v

biološki uporabnosti klinično pomembna, vendar bo lahko pri bolnikih, ki imajo motnje delovanja ledvic ali jeter, kljub temu potrebna prilagoditev odmerka glede na uživanje hrane. Zato je priporočljivo redno jemanje zdravila pred obroki.

Porazdelitev

Po zaužitju zdravila Detrunorm 15 mg obložene tablete trikrat na dan je ravnovesno stanje doseženo po štirih do petih dneh, pri višji koncentraciji kot po zaužitju enkratnega odmerka ($C_{\text{povprečni}} = 61 \text{ ng/ml}$). Pri 21 zdravih prostovoljcih so ocenili, da se porazdelitveni volumen po intravenski uporabi propiverinijevega klorida giblje v razponu od 125 do 473 l (srednja vrednost 279 l), kar pomeni, da se velika količina uporabnega propiverina porazdeli po perifernih razdelkih. Vezava matične učinkovine na plazemske beljakovine je 90 do 95 %, vezava glavnega presnovka pa približno 60 %.

Plazemska koncentracija propiverina pri zdravih prostovoljcih po enkratnem odmerku in po večkratnih odmerkih (trikrat na dan 6 dni) obloženih tablet



*Značilnosti ravnovesnega stanja propiverina po dajanju večkratnih odmerkov 16 zdravim prostovoljcem
Zdravilo Detrunorm 15 mg obložene tablete (3 x 15 mg/6 dni)*

Razmik med odmerki [h]	AUC _{0-t(zadnji)}		PTF		C _{povpr.}	
	[ngxh/ml]	[%]*	[%]	[%]*	[ng/ml]	[%]*
0 – 8	515	35	57	16	64	64
8 - 16	460	33	70	25	57	33
16 - 24	421	36	52	39	52	36

*CV: koeficient variacije

PTF: nihanje od največje do najmanjše vrednosti

Presnova

Propiverin se obsežno presnovi s pomočjo črevesnih in jetrnih encimov. Pri primarni presnovni poti pride do oksidacije piperidilijevega dušika s pomočjo izoencima CYP 3A4 in flavin monooksigenaz (FMO) 1 in 3, kar vodi do nastanka mnogo manj aktivnega N-oksida, katerega plazemska koncentracija močno presega plazemsko koncentracijo matične substance. V seču so ugotovili štiri presnovke. Dva od njih sta tudi farmakološko aktivna in torej lahko prispevata k terapevtski učinkovitosti zdravila Detrunorm 15 mg obložene tablete.

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

Izločanje

Po dajanju 30 mg peroralnega odmerka ¹⁴C-propiverinijevega klorida-¹⁴C zdravim prostovoljcem so v 12 dneh v seču našli 60 % radioaktivnosti, v blatu pa 21 %. Manj kot 1 % peroralnega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki s sečem. Srednji skupni očištek po

zaužitju enkratnega odmerka 30 mg je 371 ml/min (191 do 870 ml/min). V treh študijah, v katere so vključili skupaj 37 zdravih prostovoljcev, pa so bile srednje razpolovne dobe izločanja 14,1, 20,1 in 22,1 ur.

Linearnost oz. nelinearnost

Farmakokinetični parametri propiverina in propiverinijevega-N-oksida po zaužitju od 10 do 30 mg propiverinijevega klorida so linearno odvisni od odmerka, ni pa nobenih razlik v farmakokinetiki v stanju dinamičnega ravnovesja glede na uporabo enkratnega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro:

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. Prilagoditve odmerka ni potrebna, če skupni dnevni odmerek ne preseže 30 mg (t.j. Detrunorm 15 mg obložene tablete, zaužite dvakrat na dan). V primeru jemanja večjega odmerka (t.j. 45 mg) pa je priporočljiva previdna titracija odmerka, pri čemer lahko štejemo antiholinergične učinke kot kazalnik prenašanja zdravila.

Bolniki z jetrno insuficienco:

Farmakokinetika v stanju dinamičnega ravnovesja pri 12 bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter zaradi maščobne degeneracije je bila podobna kot pri 12 zdravih osebah iz kontrolne skupine. Nimamo podatkov o hudi jetrni okvari.

Starostniki:

Primerjava najnižjih plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja (Detrunorm 15 mg obložene tablete trikrat na dan 28 dni) ni pokazala nobenih razlik med starejšimi bolniki (od 60 do 85 let; srednja vrednost 68 let) in mlajšimi zdravimi preiskovanci. Razmerje med koncentracijo matičnega zdravila in presnovka je ostalo nespremenjeno pri starejših bolnikih, kar pomeni, da metabolična pretvorba propiverina v njegov glavni presnovek, propiverinijev N oksid, ni odvisna od starosti in ni omejujoči korak v celotnem izločanju zdravila.

Bolniki z glavkomom:

Dve s placebom nadzorovani študiji sta pokazali, da pri bolnikih z glavkomom odprtega zakotja in pri tistih z zdravljenim (obvladanim) glavkomom odprtega zakotja znotrajčasni tlak ni povečan med jemanjem zdravila Detrunorm 15 mg obložene tablete trikrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah dolgotrajne uporabe peroralnih odmerkov zdravila pri dveh sesalskih vrstah so med z zdravljenjem povezane učinke sodile predvsem 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 študijah na živalih je prišlo do zastoja rasti skeleta pri mladičih, ko so zdravilo peroralno dajali brejim samicam v velikih odmerkih. Pri sesalcih v času laktacije se je propiverinijev klorid tudi izločal v mleko samic.

Ni nobenih dokazov o mutagenosti zdravila. Ena študija kancerogenosti, opravljena pri miših, je sicer pokazala povečano incidenco hepatocelularnega adenoma in karcinoma pri samcih po dajanju velikih odmerkov. Tudi druga 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,

vendar so omenjene tumorje pri podganah in miših ocenili za vrstno specifične in torej niso klinično pomembni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

- laktoza monohidrat,
- uprašena celuloza,
- magnezijev stearat,

Obloga tablete:

- saharoza,
- smukec,
- težki kaolin,
- kalcijev karbonat,
- titanov dioksid (E 171),
- arabski gumi,
- brezvodni koloidni silicijev dioksid,
- makrogol 6000,
- glukoza monohidrat,
- rdeče 4R (E124),
- rumeni vosek.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminijev pretisni omot v škatli s po 7 obloženih tablet v pretisnem omotu. Škatla z 28 obloženimi tabletami (4 pretisni omoti v škatli).

6.6 Posebni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Schering-Plough Europe, Rue de Stalle 73, Bruselj, Belgija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-431/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 07.10.1999

Darum podaljšanja dovoljenja za promet: 23.02.2011

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.10.2010