

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Detrunorm 15 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg propiverinklorida (što odgovara 13,64 mg propiverina).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Laktoza hidrat (100,69 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera oko 8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje urinarne inkontinencije i/ili učestalog nagona na mokrenje i urgentnog mokrenja koji se mogu javiti u bolesnika koji imaju sindrom hiperaktivnog mjehura ili neurogenu hiperaktivnost detrusora (hiperrefleksni detrusor) zbog oštećenja leđne moždine, npr. paraplegije zbog transverzalne ozljede leđne moždine.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Filmom obložene tablete za primjenu kroz usta.

Preporučene dnevne doze:

Odrasli: Preporuča se standardna doza od jedne filmom obložene tablete (= 15 mg propiverinklorida) dva puta dnevno, koja se može povećati na tri puta dnevno. Neki bolesnici mogu reagirati već na dozu od 15 mg dnevno.

Za neurogenu hiperaktivnost detrusora preporuča se doza od jedne filmom obložene tablete tri puta dnevno. Maksimalna preporučena dnevna doza je 45 mg.

Starije osobe: Općenito, ne postoji poseban režim doziranja za starije osobe (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija: Zbog nedostatnih podataka Detrunorm 15 mg filmom obložene tablete se ne smije davati djeci.

Potreban je oprez i liječnici moraju pažljivo pratiti potencijalni nastup nuspojava u bolesnika u sljedećim slučajevima (vidjeti dijelove 4.4, 4.5):

*Primjena kod oštećenja funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Međutim, treba ih liječiti s oprezom. U bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina < 30 ml/min) maksimalna dnevna doza je 30 mg.

#### *Primjena kod oštećenja funkcije jetre*

U bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije nema potrebe za prilagodbom doze; međutim, liječenje se mora odvijati uz oprez. Nisu provedena ispitivanja primjene propiverina u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije. Stoga se njegova primjena u takvih bolesnika ne preporučuje.

#### *Bolesnici koji se istodobno liječe lijekovima koji su potentni inhibitori CYP3A4 u kombinaciji s metimazolom*

U bolesnika koji uzimaju lijekove koji su potentni inhibitori flavin-monooksigenaze (FMO) poput metimazola u kombinaciji s potentnim inhibitorima CYP 3A4/5 liječenje je potrebno započeti dozom od 15 mg na dan. Doza se nakon toga može postupno povećavati. Međutim potreban je oprez i liječnici moraju pažljivo pratiti ove bolesnike zbog mogućih nuspojava (vidjeti dijelove 4.5, 5.2).

Visokokalorični masni obrok povećava bioraspoloživost propiverina. Stoga propiverin treba uzeti prije obroka, osobito bolesnici s oštećenjem bubrega ili jetre (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Lijek je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 te u bolesnika koji imaju jedan od sljedećih poremećaja:

- opstrukciju crijeva
- značajan stupanj opstrukcije istjecanja urina iz mokraćnog mjehura kod koje se može očekivati retencija urina
- miasteniju gravis
- atoniju crijeva
- teški ulcerozni kolitis
- toksični megakolon
- neliječeni glaukom uskog kuta
- umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre
- tahiaritmije

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji boluju od:

- neuropatije autonomnog živčanog sustava
- oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2)
- oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)

Simptomi sljedećih bolesti mogu se pogoršati nakon primjene ovog lijeka:

- teško kongestivno zatajenje srca (NYHA IV)
- povećanje prostate
- hijatalna hernija s refluksnim ezofagitisom
- srčana aritmija
- tahikardija

Propiverin, kao i drugi antikolinergici, izaziva midrijazu. Stoga predisponirane osobe s uskim kutom prednje očne komore mogu imati povećan rizik za razvoj akutnog glaukoma uskog kuta.

Prijavljeno je da lijekovi iz ove skupine, uključujući propiverin, izazivaju ili ubrzavaju razvoj akutnog glaukoma uskog kuta.

Prije početka liječenja potrebno je isključiti polakizurija i nokturiju uslijed bolesti bubrega ili kongestivnog zatajenja srca, kao i organske bolesti mokraćnog mjehura (npr. infekcije mokraćnih puteva, zloćudni tumori).

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

- Pojačani učinci uzrokovani istodobnom primjenom lijeka s tricikličkim antidepresivima (npr. imipraminom), sedativima (npr. benzodiazepinima), antikolinergicima (ako se primjenjuju sistemski), amantadinom, neurolepticima (npr. fenotiazinima) i agonistima beta adrenergičkih receptora (beta-simpatomimetici).
- Smanjeni učinci uzrokovan istodobnom primjenom lijeka s kolinergičkim lijekovima.
- Sniženje krvnog tlaka u bolesnika liječenih izoniazidom.
- Učinak prokinetika, kao što je metoklopramid, može biti smanjen.
- Moguće su farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem citokroma P450 3A4 (CYP 3A4). Međutim, ne očekuje se izrazito povišenje koncentracija tih lijekova budući da su učinci propiverina slabi u usporedbi s učincima klasičnih inhibitora enzima (npr. ketokonazola ili soka od grejpa). Propiverin se može smatrati slabim inhibitorom CYP 3A4. Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika koji su istodobno primali potentne inhibitore CYP 3A4, kao što su azolski antimikotici (npr. ketokonazol, itrakonazol) ili makrolidni antibiotici (npr. eritromicin, klaritromicin).
- Bolesnici koji se istodobno liječe lijekovima koji su potentni inhibitori CYP 3A4 u kombinaciji s metimazolom:  
U bolesnika koji uzimaju lijekove koji su potentni inhibitori flavin-monooksigenaze (FMO), poput metimazola, u kombinaciji s potentnim inhibitorima CYP 3A4/5 liječenje mora započeti dozom od 15 mg na dan. Doza se nakon toga može postupno povećavati. Međutim, potreban je oprez i liječnici moraju pažljivo pratiti ove bolesnike zbog mogućih nuspojava (vidjeti dijelove 4.2, 5.2).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni propiverina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Detrunorm 15 mg filmom obložene tablete tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se propiverin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se propiverin/metaboliti izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Detrunorm 15 mg filmom obložene tablete uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Nema podataka o učinku propiverina na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Propiverin može izazvati omamljenost i zamagljen vid. Ovo može narušiti sposobnost bolesnika da tijekom uzimanja lijeka obavlja aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost, kao što je upravljanje motornim vozilom ili drugim strojevima ili obavljanje opasnih poslova.

Sedativi mogu pojačati omamljenost izazvanu propiverinom.

## 4.8 Nuspojave

Unutar svake pojedine klase organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti prema sljedećim smjernicama:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Sve su nuspojave prolazne naravi i postupno nestaju nakon smanjenja doze ili prekida liječenja za najviše 1-4 dana.

### **Poremećaji imunološkog sustava**

Rijetko: preosjetljivost

### **Psihijatrijski poremećaji**

Vrlo rijetko: nemir, konfuzija

Nepoznato: halucinacija

### **Poremećaji živčanog sustava**

Često: glavobolja

Manje često: tremor, omaglica, disgeuzija

Nepoznato: poremećaj govora

### **Poremećaji oka**

Često: poremećaji akomodacije, oštećenje funkcije vida

### **Srčani poremećaji**

Rijetko: tahikardija

Vrlo rijetko: palpitacija

### **Krvožilni poremećaji**

Manje često: sniženje krvnog tlaka uz omamljenost, crvenilo lica uz osjećaj vrućine

### **Poremećaji probavnog sustava**

Vrlo često: suha usta

Često: konstipacija, abdominalna bol, dispepsija

Manje često: mučnina/povraćanje

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Manje često: pruritus

Rijetko: osip

### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava**

Manje često: retencija mokraće, simptomi mokraćnog mjehura i uretre

### **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

Često: umor

Tijekom dugotrajnog liječenja moraju se provjeravati enzimi jetre, jer se u rijetkim slučajevima mogu razviti reverzibilne promjene jetrenih enzima.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Predoziiranje antagonistom muskarinskih receptora propiverinom može dovesti do teških antikolinergičkih učinaka. Mogu nastati poremećaji perifernog i središnjeg živčanog sustava, kao što su:

- vrlo izražena suhoća usta
- bradikardija koja se nadalje može razviti u tahikardiju
- midrijaza i poremećaj akomodacije oka
- retencija mokraće
- inhibicija motiliteta crijeva
- nemir, konfuzija, halucinacije, konfabulacije
- omaglica, mučnina, poremećaj govora, mišićna slabost

### Liječenje

- U slučaju predoziranja propiverinkloridom bolesnika treba liječiti suspenzijom aktivnog ugljena uz obilne količine vode.
- Ispiranje želuca smije se razmatrati samo uz zaštitnu intubaciju, primjenu nauljene cijevi (zbog suhoće sluznica) i ako se provodi unutar 1 sata od ingestije propiverina. Ne smije se izazivati povraćanje.
- Forsirana diureza ili hemodijaliza nisu učinkovite za pojačanu eliminaciju lijeka putem bubrega.
- U slučaju teških antikolinergičkih učinaka kao što su halucinacije ili izražena ekscitacija, može se pokušati liječenje antidotom fizostigminom.
- Konvulzije ili izražena ekscitacija: liječenje benzodiazepinima
- Respiratorna insuficijencija: liječenje potpomognutim disanjem
- Retencija mokraće: liječenje uvođenjem katetera
- Midrijaza: liječenje pilokarpin kapima za oči i/ili zamračivanjem bolesnikove sobe

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Urologici, lijekovi za učestalo mokrenje i inkontinenciju, ATK oznaka: G04BD06

### Mehanizam djelovanja

Inhibicija ulaska kalcija i modulacija intracelularnog kalcija u stanicama glatkih mišića mokraćnog mjehura, što uzrokuje muskulotropnu spazmolizu.

Inhibicija eferentnih veza nervus pelvicausa uslijed antikolinergičkog djelovanja.

### Farmakodinamički učinci

U životinjskim modelima propiverinklorid uzrokuje o dozi ovisno smanjenje intravezikalnog tlaka te povećanje kapaciteta mokraćnog mjehura.

Učinak se temelji na zbroju farmakoloških svojstava propiverina i njegova tri aktivna metabolita koji se izlučuju urinom, što je potvrđeno na izoliranim slojevima detrusora ljudskog i životinjskog podrijetla.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Opće značajke djelatne tvari

Propiverin se gotovo potpuno apsorbira iz probavnog sustava. Opsežno se metabolizira pri prvom prolasku kroz jetru. Učinci na stanice glatkih mišića mokraćnog mjehura posljedica su djelovanja izvornog spoja kao i njegova tri aktivna metabolita, koji se vrlo brzo izlučuju u mokraću.

### Apsorpcija

Bioekvivalentnost Detrunorm 15 mg filmom obloženih tableta s referentnim lijekom Detrunorm 15 mg obložene tablete je dokazana odgovarajućom studijom bioraspoloživosti.

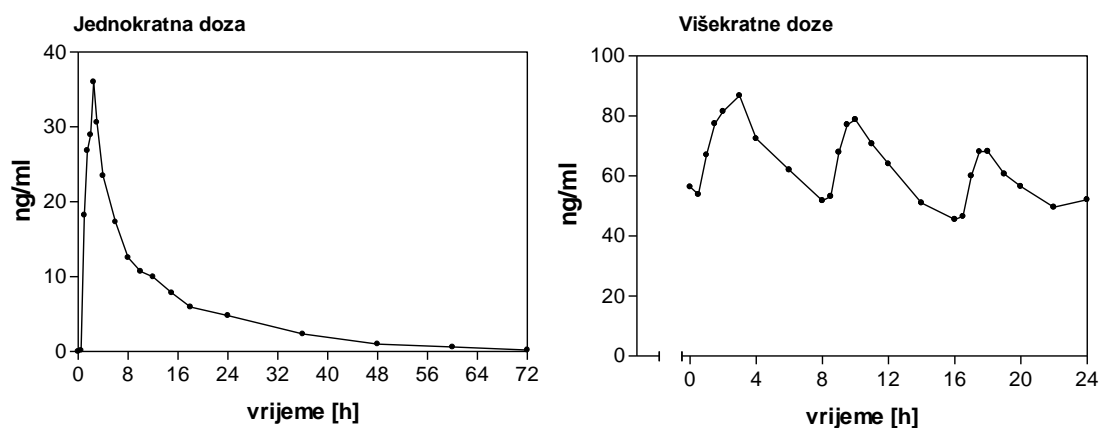
Nakon peroralne primjene Detrunorm 15 mg obloženih tableta, propiverin se brzo apsorbira iz probavnog sustava i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon 2,3 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost Detrunorm 15 mg obloženih tableta je 40,5% (aritmetička srednja vrijednost za  $AUC_{0-\infty}$  (p.o.) /  $AUC_{0-\infty}$  (i.v.)).

Uzimanje hrane povećava bioraspoloživost propiverina (prosječno povećanje iznosi 1,3 puta), ali ne utječe značajno na maksimalnu koncentraciju propiverina ili njegovog glavnog metabolita, propiverin-N-oksida, u plazmi. Nije vjerojatno da bi ova razlika u bioraspoloživosti bila klinički značajna, ali prilagodba doze s obzirom na uzimanje hrane može biti potrebna u bolesnika s oštećenjem bubrenih ili jetrenih funkcija. Stoga se preporučuje uzimanje lijeka prije obroka.

### Distribucija

Nakon primjene Detrunorm 15 mg obloženih tableta tri puta na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon četiri do pet dana na višoj razini koncentracije nego nakon jednokratno primijenjene doze ( $C_{\text{prosječna}} = 61 \text{ ng/ml}$ ). Volumen distribucije, procijenjen u 21 zdravom dragovoljcu nakon intravenske primjene propiverinklorida, kretao se u rasponu od 125 do 473 l (srednja vrijednost 279 l), što ukazuje na to da je velika količina raspoloživog propiverina raspodijeljena na periferne odjeljke. Vežanje za bjelančevine plazme iznosi 90-95% za nepromijenjeni oblik lijeka i oko 60% za glavni metabolit.

*Koncentracije propiverina u plazmi u 16 zdravih dragovoljaca nakon jednokratne i ponavljane primjene Detrunorm 15 mg obloženih tableta (tri puta na dan tijekom 6 dana):*



*Značajke stanja dinamičke ravnoteže propiverina nakon višekratne primjene Detrunorm 15 mg obloženih tableta u 16 zdravih dragovoljaca (tri puta na dan 6 dana):*

Vremenski interval (h)	$AUC_{0-\tau}$		PTF		$C_{\text{prosječna}}$	
	(ng·h/ml)	KV (%)	(%)	KV (%)	(ng/ml)	KV (%)
0 - 8	515	35	57	16	64	36
8 - 16	460	33	70	25	57	33

16 - 24	421	36	52	39	52	36
KV: koeficijent varijacije						
PTF: fluktuacija vršne i najniže koncentracije ( <i>peak-through fluctuation</i> )						

### Biotransformacija

Propiverin opsežno metaboliziraju jetreni i crijevni enzimi. Primarni metabolički put uključuje oksidaciju piperidil-N putem CYP 3A4 i flavin-monooksigenaza (FMO) 1 i 3, a dovodi do stvaranja bitno manje aktivnog N-oksida, čija koncentracija u plazmi uvelike nadmašuje onu izvornog spoja. Četiri metabolita su identificirana u mokraći; tri su farmakološki aktivna i mogu pridonijeti terapijskoj djelotvornosti Detrunorm 15 mg obloženih tableta.

Otkrivena je blaga inhibicija CYP 3A4 i CYP 2D6 *in vitro*, koja nastaje pri koncentracijama koje nadmašuju terapijske koncentracije u plazmi 10 do 100 puta (vidjeti dio 4.5).

### Eliminacija

Nakon primjene peroralne doze od 30 mg <sup>14</sup>C-propiverinklorida u zdravih dragovoljaca, 60% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a 21% u stolici unutar 12 dana. Manje od 1% peroralne doze se izlučuje mokraćom u nepromijenjenom obliku. Prosječni ukupni klirens nakon jednokratne primjene doze od 30 mg iznosi 371 ml/min (191- 870 ml/min). U tri ispitivanja na ukupno 37 zdravih dragovoljaca, srednje poluvrijeme eliminacije bilo je 14,1, 20,1, odnosno 22,1 sata.

### Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti farmakokinetičkih parametara propiverina i propiverin-N-oksida nakon peroralne primjene 10-30 mg propiverinklorida linearno ovise o dozi. Nema promjena farmakokinetike u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s jednokratnom primjenom doze.

### Karakteristike u pojedinim skupina bolesnika

#### *Oštećenje bubrega:*

Na temelju ispitivanja primjene jednokratne doze u 12 bolesnika s klirensom kreatinina <30 ml/min, zaključeno je da teško oštećenje bubrega ne mijenja značajno raspoloživost propiverina i njegovog glavnog metabolita, propiverin-N-oksida. Ne preporuča se prilagodba doze sve dok ukupna dnevna doza ne premašuje 30 mg (tj. Detrunorm 15 mg obložene tablete dvaput na dan). Ako će se primjenjivati više doze (tj. 45 mg), preporuča se pažljiva titracija doze uzimajući u obzir antikolinergičke učinke kao pokazatelje tolerancije.

#### *Insuficijencija jetre:*

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže bila je slična u 12 bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrenih funkcija zbog bolesti masne jetre i 12 zdravih dragovoljaca u kontrolnoj skupini. Nema podataka za slučajeve teškog oštećenja jetre.

#### *Dob:*

Usporedba najniže koncentracije u plazmi tijekom stanja dinamičke ravnoteže (Detrunorm 15 mg obložene tablete tri puta na dan tijekom 28 dana) nije pokazala razliku između starijih bolesnika (60-85 godina starosti; srednja dob 68 godina) i mladih zdravih ispitanika. Omjer izvornog spoja i metabolita ostaje nepromijenjen u starijih bolesnika, što ukazuje da metabolička pretvorba propiverina u njegov glavni metabolit, propiverin-N-oxid, nije povezana s dobi, niti je ograničavajući faktor u ukupnoj ekskreciji.

#### *Bolesnici s glaukomom:*

Detrunorm 15 mg obložene tablete primijenjene tri puta na dan ne dovode do povećanja intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom širokog kuta i bolesnika s liječenim (kontroliranim) glaukomom uskog kuta, što su pokazale dvije placebo kontrolirane studije.



### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U dugotrajnim ispitivanjima davanja peroralne doze na dvije vrste sisavaca, glavni učinci povezani s liječenjem bili su promjene na jetri (uključujući povišenje jetrenih enzima). Značajke tih promjena bile su hipertrofija i masna degeneracija jetre. Masna degeneracija bila je reverzibilna nakon prestanka liječenja.

U toksikološkim ispitivanjima na štakorima nisu opaženi učinci na plodnost mužjaka ni ženki, kao ni na reprodukcijско ponašanje.

U ispitivanjima na životinjama, kod peroralne primjene visokih doza lijeka gravidnim ženka došlo je do zastoja koštanog razvoja u mladunčadi. Propiverin se izlučivao u mlijeku ženki sisavaca.

Nema dokaza o mutagenosti. Ispitivanja kancerogenosti na miševima pokazala su povećanu incidenciju hepatocelularnog adenoma i karcinoma u mužjaka kojima su primijenjene visoke doze. U istraživanjima kancerogenosti na štakorima, u mužjaka kojima su primijenjene visoke doze zabilježeni su hepatocelularni adenom, adenom bubrega i papilomi mokraćnog mjehura, a u ženki povećanje polipa strome endometrija pri visokim dozama. I kod miševa i kod štakora smatra se da su tumori specifični za vrstu te stoga nemaju klinički značaj.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra:

- laktoza hidrat
- celuloza, prašak
- magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete:

- hipromeloza
- celuloza, mikrokristalična
- stearatna kiselina
- talk
- titanijev dioksid (E171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

5 godina

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u blister (PVC/PVDC/Al) pakiranju.

30 filmom obloženih tableta u blister (PVC/PVDC/Al) pakiranju.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

APOGEPHA Arzneimittel GmbH  
Kyffhäuserstraße 27  
01309 Dresden  
Njemačka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-139909644

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27. listopada 1998.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. kolovoz 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

08. veljače 2023.