

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Detrunorm XR 30 mg kapsule s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 30 mg propiverinklorida (odgovara sadržaju od 27,28 mg propiverina). Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna kapsula sadrži 5,7 mg laktoza hidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula s prilagođenim oslobađanjem, tvrda. Kapsule veličine 3, neprozirne narančaste kapice i neprozirnog bijelog tijela, koje sadrže bijele do bjelkaste kuglice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek je namijenjen za primjenu kod odraslih bolesnika za: Simptomatsko liječenje urinarne inkontinencije i/ili povećane učestalosti i urgentnog mokrenja koji se mogu javiti u bolesnika s hiperaktivnim mjehurom.

4.2 Doziranje i način primjene

Kapsule za oralnu primjenu.
Kapsule ne lomiti niti žvakati.

Preporučene dnevne dozu su:

Odrasli: Standardna preporučena doza je jedna kapsula (30 mg propiverinklorida) jedanput na dan.

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

Pedijatrijska populacija: Zbog nedostatnih podataka ovaj lijek 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, 5.2).

Primjena kod oštećenja funkcije bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

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 (vidjeti dio 5.2).

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 FMO (flavin-monooksigenaze) 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).

Hrana nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku propiverina (vidjeti dio 5.2). U skladu s tim, nema posebnih preporuka za uzimanje propiverina u odnosu na hranu.

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 polakiuriju 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, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

- Pojačani učinak uzrokovan istodobnom primjenom lijeka s tricikličkim antidepressivima (npr. imipraminom), sedativima (npr. benzodiazepinima), antikolinergicima (ako se primjenjuju sistemski), amantadinom, neurolepticima (npr. fenotiazinima) i agonistima beta adrenergičkih receptora (beta-simpatomimetici).
- Smanjeni učinak 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, itraconazol) 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 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 dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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).

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 XR 30 mg 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 (za detalje vidjeti 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Detrunorm XR 30 mg uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

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 da obavlja opasne poslove.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Predoziiranje antagonistom muskarinskih receptora propiverinom može dovesti do teških antikolinergičkih učinaka koji se očituju simptomima perifernog živčanog sustava te poremećajima središnjeg živčanog sustava, kao što su:

- vrlo izražena suhoća usta
- bradikardija koja se 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 predoziranja

- 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: G04B D06

Mehanizam djelovanja

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

Inhibicija eferentnih veza nervus pelvica 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

Nakon peroralne primjene Detrunorm XR kapsula, propiverin se apsorbira iz probavnog sustava i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi nakon 9,9 sati. Srednja apsolutna bioraspoloživost Detrunorm XR kapsula je $60,8 \pm 17,3\%$ (aritmetička srednja vrijednost \pm SD za $AUC_{0-\infty}$ (per os) / $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

Hrana nema utjecaj na farmakokinetiku propiverina.

Bioraspoloživost propiverina nakon obroka bila je 99% u usporedbi s uzimanjem natašte. Primjenom kapsula s prilagođenim oslobađanjem prosječne C_{max} - koncentracije propiverina od oko 70 ng/ml postižu se za 9,5 sati nakon uzimanja.

Hrana neznatno povećava vrijednosti C_{max} za glavni metabolit propiverin-N-oksidi ($f=1,26$), dok je stupanj apsorpcije nepromijenjen.

Propiverin-N-oksid je za sve farmakokinetičke parametre pokazao 90%-tni interval pouzdanosti unutar prihvatljivih vrijednosti.

Nije potrebna prilagodba doze vezana za unos hrane.

Distribucija

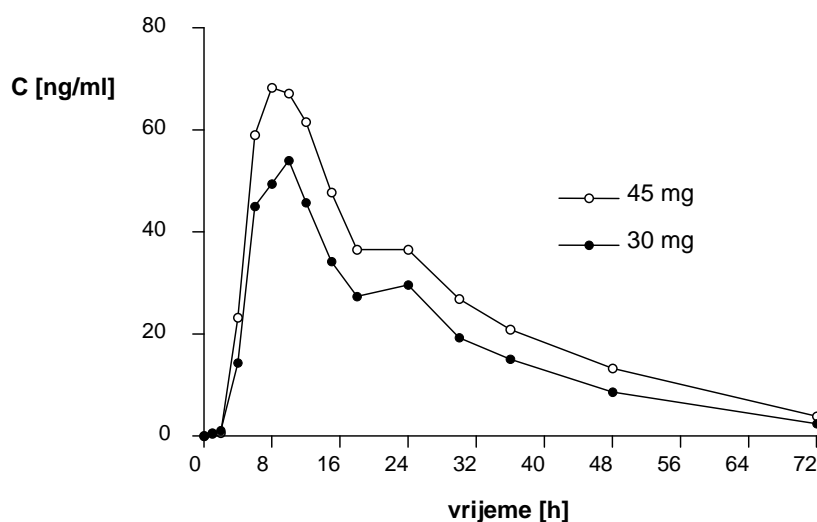
Nakon primjene Detrunorm XR kapsula stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon četiri do pet dana na višoj razini koncentracije nego nakon jednokratno primijenjene doze ($C_{\text{prosječna}}=71 \text{ ng/ml}$).

Volumen distribucije, procijenjen u 21 zdravog dobrovoljca nakon intravenske primjene propiverinklorida, kretao se u rasponu od 125 do 473 l (srednja vrijednost 279 l), što ukazuje na to da se velika količina raspoloživog propiverina raspodjeljuje u periferne odjeljke. Vezanje za proteine plazme iznosi 90-95% za izvorni spoj i oko 60% za glavni metabolit.

Farmakokinetička svojstva (geometrijska sredina, \pm SD, raspon) propiverina u 10 zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne doze Detrunorm XR 30 mg kapsula s prilagođenim oslobađanjem i propiverinklorid kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 45 mg:

Doza [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

Koncentracija propiverina u plazmi u 10 zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne primjene Detrunorm XR 30 mg kapsula s prilagođenim oslobađanjem i propiverinklorid kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 45 mg:

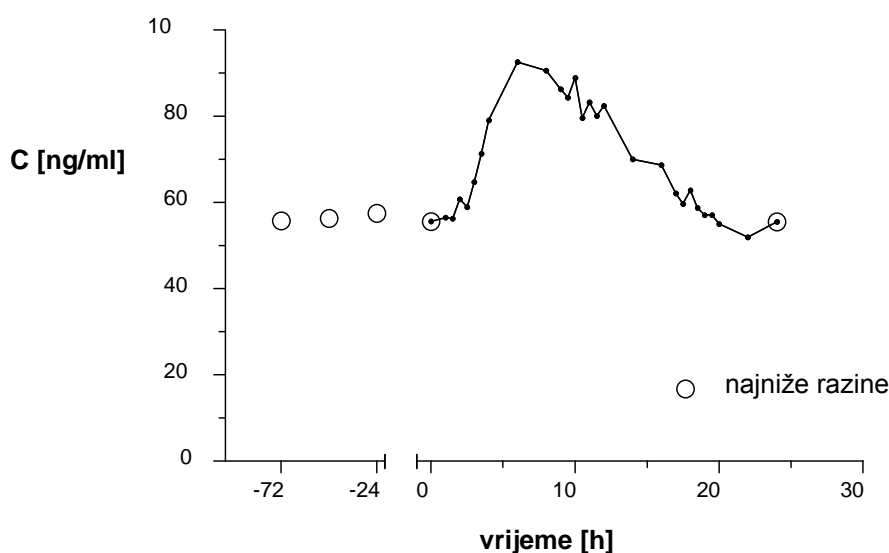


Značajke propiverina u stanju dinamičke ravnoteže nakon višekratne primjene propiverinklorid kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 45 mg jednom dnevno tijekom 7 dana u 24 zdrava dobrovoljca:

	geometrijska sredina	raspon ili \pm SD
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	\pm 2,5

PTF: fluktuacija vršne i najniže koncentracije (en. *peak-trough fluctuation*)

Koncentracija propiverina u plazmi sedmi dan i najnižih razina nakon višekratne primjene propiverinklorid kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 45 mg u 24 zdrava dobrovoljca jednom dnevno tijekom 7 dana:



Biotransformacija

Propiverin opsežno metaboliziraju jetreni i crijevni enzimi. Primarni metabolički put uključuje oksidaciju piperidila-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.

Otkrivena je blaga inhibicija CYP3A4 i CYP 2D6 *in vitro*, koja nastaje pri koncentracijama koje nadmašuju terapijske koncentracije u plazmi 10 do 100 puta (vidjeti dio 4.5).

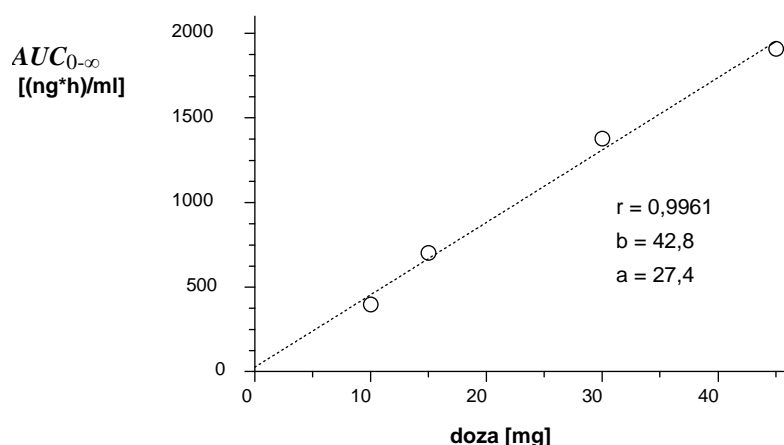
Eliminacija

Nakon primjene peroralne doze od 30 mg ¹⁴C-propiverinklorida u zdravih dobrovoljaca, 60% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći, a 21% u stolici unutar 12 dana. Manje od 1% peroralne doze izlučuje se mokraćom u nepromijenjenom obliku. Prosječni ukupni klirens nakon jednokratne primjene doze od 30 mg iznosi 371 ml/min (191-870 ml/min).

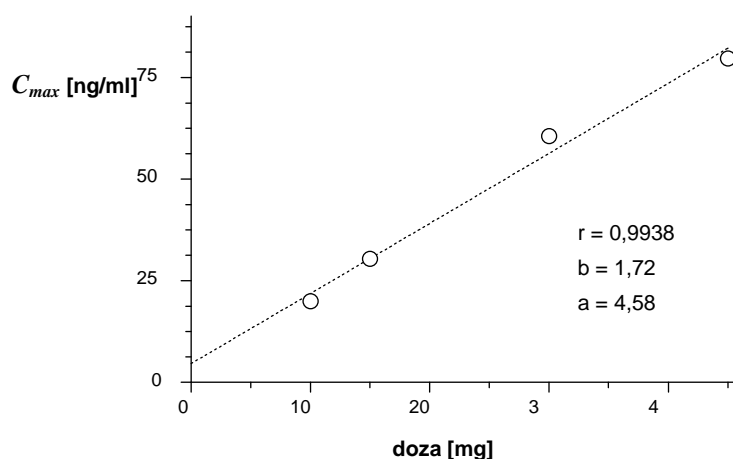
Linearnost/nelinearnost

Vrijednosti farmakokinetičkih parametara propiverina nakon peroralne primjene 10-45 mg propiverinklorida linearno ovise o dozi.

Korelacija između oralne doze propiverina s produljenim oslobađanjem i posljedične $AUC_{0-\infty}$:



Korelacija između oralne doze propiverina s produljenim oslobađanjem i posljedične C_{max} :



Obilježja farmakokinetike u pojedinim skupina bolesnika

Oštećenje funkcije 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 raspodjelu propiverina i njegovog glavnog metabolita, propiverin-N-oksida. Ne preporučuje se prilagodba doze.

Insuficijencija jetre:

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže bila je slična u 12 bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre zbog bolesti masne jetre u usporedbi sa 12 zdravih dobrovoljaca u kontrolnoj skupini. Nema dostupnih podataka za slučajeve teškog oštećenja funkcije jetre.

Dob:

Usporedba najnižih koncentracija u plazmi tijekom stanja dinamičke ravnoteže 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 na to da metabolička konverzija propiverina u njegov glavni metabolit, propiverin-N-oxid, nije povezana s dobi niti je ograničavajući faktor u ukupnoj ekskreciji. Budući da je ispitivanje provedeno u skladu sa smjernicama Dobre kliničke prakse utvrdilo bioekvivalenciju Detrunorm 15 mg obloženih tableta

(triput na dan) i propiverinklorid kapsula s prilagođenim oslobađanjem od 45 mg (jedanput na dan), isto se može zaključiti i za Detrunorm XR kapsule od 30 mg.

Bolesnici s glaukomom:

Liječenje Detrunorm XR kapsulama neće dovesti do povećanja intraokularnog tlaka u bolesnika s glaukomom širokog kuta i bolesnika s liječenim (kontroliranim) glaukomom uskog kuta. To su pokazala dva placebom kontrolirana ispitivanja s Detrunorm 15 mg obloženim tabletama (triput na dan) tijekom 7 dana.

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 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.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kuglice

citratna kiselina

povidon

laktoza hidrat

talk

trietilcitrat

magnezijev stearat

metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:1

metakrilatna kiselina/metilmetakrilat kopolimer 1:2

amonio-metakrilat kopolimer, vrst A

amonio-metakrilat kopolimer, vrst B

Kapsula

želatina

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od PVC/PVDC i aluminijske folije.
Kutija s 28 kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Dresden
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-963565743

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. prosinca 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. travnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. travnja 2022.