

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Propiverin Aristo 5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Propiverinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, beiderseits gewölbte Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Harninkontinenz und/oder erhöhter Miktionsfrequenz und Harndrang bei Patienten mit

- idiopathischer Detrusorhyperaktivität (überaktiver Blase) oder
- neurogener Detrusorhyperaktivität (Detrusorhyperreflexie) durch Rückenmarkschädigungen, z. B. Querschnittslähmung oder Meningomyelozele.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Kinder

Die empfohlene Dosierung beträgt täglich durchschnittlich 0,8 mg/kg Körpermasse (KM) in zwei bis drei Einzeldosen.

#### Mögliche Dosierschemen:

Körpergewicht (kg)	Propiverin Aristo 5 mg pro Tag
12–16	1–0–1
17–22	1–1–1
23–28	2–0–2
29–34	2–1–2
≥35	2–2–2 oder 3–0–3

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 35 kg entspricht die Maximaldosierung der Standarddosierung bei Erwachsenen von zweimal täglich 15 mg (2 × 3 Propiverin Aristo 5 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 Wirkstoffgehalts wird Propiverin Aristo 5 mg Filmtabletten hauptsächlich im Kindesalter bzw. von Erwachsenen mit geringem Körpergewicht eingenommen.

Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht über 35 kg sollten mit Präparaten, die 15 mg Propiverinhydrochlorid pro Filmtablette enthalten, behandelt werden. Diese können mit Propiverin Aristo 5 mg Filmtabletten kombiniert werden.

#### Erwachsene

Als Standarddosierung bei idiopathischer Detrusorhyperaktivität werden zweimal täglich 15 mg Propiverinhydrochlorid empfohlen; eine Steigerung auf dreimal täglich ist möglich. Einige Patienten können bereits auf eine Dosis von 15 mg täglich ansprechen (3 × 5 mg).

Bei neurogener Detrusorhyperaktivität wird eine Dosierung von dreimal täglich 15 mg Propiverinhydrochlorid empfohlen.

Die maximal empfohlene Tagesdosis ist 45 mg.

#### Ältere Menschen

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 wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit unzerkaut vor einer Mahlzeit einzunehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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 Refluxösophagitis
- 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. 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 Blasenkrankungen (z. B. Harnwegsinfektionen, Malignome) sollten vor der Behandlung ausgeschlossen werden.

### 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 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.

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

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die wirksame FMO-Hemmer sind, wie z. B. Methimazol, und gleichzeitig mit starken CYP 3A4-Hemmern behandelt werden, sollten mit der geringsten empfohlenen Dosis behandelt werden. Die Dosierung kann anschließend erhöht werden. Vorsicht ist jedoch geboten und Ärzte sollten diese Patienten sorgfältig bezüglich auftretender Nebenwirkungen überwachen (siehe Abschnitt 4.2).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Fertilität

Es gibt keine humanen Daten von Propiverinhydrochlorid bezüglich des Effekts auf die Fertilität. In Rattenfertilitätsstudien gab es keine Effekte auf die Fruchtbarkeit und das Fortpflanzungsverhalten.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Propiverin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Propiverin Aristo darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Propiverinhydrochlorid aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Propiverin in die humane Muttermilch übergeht. Tierstudien haben einen Übergang von Propiverin in die Muttermilch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Propiverin verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

#### 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häu-

figkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Alle Nebenwirkungen sind vorübergehend und klingen nach einer Dosisreduzierung oder bei Beendigung der Therapie nach maximal 1–4 Tagen ab.

#### Erkrankungen 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 Gastrointestinaltrakts

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

#### 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 Propiverinhydrochlorid sollte Aktivkohle als Suspension in ausreichend Wasser verabreicht werden.
- Eine Magenspülung ist nur unter Intubationsschutz und Verwendung eines eingeeönten 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: Spasmolytikum, Anticholinergikum, ATC-Code: G04BD06

##### 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. 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.

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

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid beträgt 40,5 % (arithmetischer Mittelwert aus  $AUC_{0-\infty}$  (p.o.)/ $AUC_{0-\infty}$  (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 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 Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid t. i. d. wird ein Steady State (Fließgleichgewicht) nach 4 bis 5 Tagen auf einem höheren Konzentrationsniveau als nach einer Einzelgabe erreicht ( $C_{\text{Mittelwert}} = 61 \text{ ng/ml}$ ).

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 Hauptabbaueweg 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, zwei 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).

### Elimination

Nach oraler Gabe von 30 mg  $^{14}\text{C}$ -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/Nicht-Linearität

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 Kreatinin-Clearance  $< 30 \text{ ml/min}$  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 Gesamttagesdosis 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 Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid 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 (Gabe von Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid 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 zweimal täglich durchschnittlich 0,4 mg/kg Körpermas-

se ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bis zum empfohlenen Dosierungsbereich sind die pharmakokinetischen Eigenschaften (z.B.  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{\text{max}}$ ,  $C_{\text{av}}$ ) 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, erhöhen Tabletten mit 15 mg Propiverinhydrochlorid 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.

In Untersuchungen an Tieren kam es bei hochdosierter oraler Verabreichung des Wirkstoffes an trächtige Weibchen zu einer verzögerten Skelettentwicklung bei den Nachkommen. Bei lactierenden 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:  
 Hochdisperses Siliciumdioxid  
 Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
 Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug: Opadry II 85F18378  
 bestehend aus: Poly(vinylalkohol)  
 Titandioxid (E 171)  
 Macrogol 3350  
 Talkum

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium- und PVC-Folie

Packung mit 28 Filmtabletten

Packung mit 30 Filmtabletten

Packung mit 49 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 98 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Klinikpackung mit 280 (10 x 28) Filmtabletten

Klinikpackung mit 300 (10 x 30) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8–10  
13435 Berlin  
Deutschland  
Tel.: +49 30 71094-4200  
Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

70171.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24. Februar 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
18. August 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

04/2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin