

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mictonetten 5 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje 5 mg propiverini hydrochloridum, ekvivalentní 4,55 mg propiverinu.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna obalená tableta obsahuje 0,31 mg monohydrátu glukózy, 34 mg monohydrátu laktózy a 24,5 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Popis přípravku: bílá kulatá bikonvexní obalená tableta

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba močové inkontinence, nutkání k močení a zvýšené frekvence močení u pacientů, kteří trpí buď hyperaktivním močovým měchýřem nebo neurogenní hyperaktivitou detrusoru v důsledku poranění míchy, např. paraparézy či meningeální léze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obalená tableta pro perorální aplikaci.

Doporučené denní dávky:

Pediatrická populace: denně průměrně 0,8 mg propiverin-hydrochloridu/kg hmotnosti ve 2 až 3 dílčích dávkách

Dávkování:

Tělesná hmotnost (kg)	Mictonetten za den
12 – 16	1 – 0 – 1
17 – 22	1 – 1 – 1
23 – 28	2 – 0 – 2
29 – 34	2 – 1 – 2
≥ 35	2 – 2 – 2 nebo 3 – 0 – 3

U dospívajících s tělesnou hmotností 35 kg a více odpovídá maximální denní dávka standardní denní dávce dospělých, tj. 2krát denně 15 mg propiverin-hydrochloridu (2x 3 tbl. Mictonetten).

S léčbou hyperaktivního měchýře by se nemělo začínat před 5. rokem života, protože není ještě v mnoha případech ukončen organický vývoj. Léčba neurogení hyperaktivity detrusoru v důsledku porušení míchy může být zahájena před dosažením 5 let. Podávání propiverin-hydrochloridu dětem mladším 1 roku se nedoporučuje (chybějící data).

Mictonetten je určen kvůli nižšímu obsahu léčivé látky přednostně pro léčbu dětí, příp. dospělých s nízkou tělesnou hmotností.

Dospělí s tělesnou hmotností nad 35 kg by měli být léčeni přípravkem Mictonorm (1 tableta obsahuje 15 mg propiverin-hydrochloridu). Podávání přípravků Mictonorm a Mictonetten se může kombinovat.

Dospělí: doporučená standardní dávka je 15 mg propiverin-hydrochloridu dvakrát denně; může se zvýšit na třikrát denně. Někteří pacienti mohou reagovat již na dávku 15 mg/ den (3 x 5 mg). Při neurogení hyperaktivitě detrusoru se doporučuje dávkování třikrát denně 15 mg propiverin-hydrochloridu. Maximální doporučená denní dávka propiverin-hydrochloridu je 45 mg.

Starší: Pro starší pacienty není speciální režim dávkování (viz bod 5.2).

Je třeba zvýšené opatrnosti a pečlivé lékařské kontroly pro nežádoucí účinky u pacientů s některým z následujících onemocnění (viz body 4.4, 4.5):

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin: u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutné dávkování upravovat (tito pacienti by však měli být léčeni se zvýšenou opatrností). Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je stanovena maximální denní dávka 30 mg.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater: u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nemusí být dávkování měněno (tito pacienti by však měli být opět léčeni se zvýšenou opatrností). Studie u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyly prováděny – proto se u nich léčba propiverinem nedoporučuje.

Pacienti, kteří jsou současně léčeni silnými inhibitory enzymu CYP 3A4 a thiamazolem.

Pacientům, kteří jsou současně s propiverinem léčeni silnými inhibitory flavin monooxygenázy (FMO), např. thiamazol, a silnými inhibitory CYP 3A4 či CYP 3A5 (např. ketokonazol) by měla být na začátku léčby podávána co nejnižší doporučená dávka. Poté může být dávka na potřebnou hodnotu opatrně individuálně vytitrována. Nicméně je třeba postupovat opatrně a lékaři mají sledovat tyto pacienty pro nežádoucí účinky (viz bod 5.2).

Tučné jídlo zvyšuje biologickou dostupnost propiverinu. Proto by měli pacienti užívat Mictonetten před jídlem. To je důležité především u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater – viz bod 5.2.

4.3 Kontraindikace

Mictonetten nesmí být podáván pacientům, kteří jsou přecitlivělí na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku a u pacientů trpících jedním z následujících onemocnění:

- obstrukce střeva
- významný stupeň obstrukce v odtoku moči z měchýře, kdy lze očekávat retenci moči
- myasthenia gravis
- intestinální atonie
- těžká colitis ulcerosa
- toxické megakolon
- nekontrolovaný glaukom s uzavřeným úhlem
- střední nebo těžká porucha funkce jater

- tachyarytmie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lék se musí užívat s opatrností u pacientů trpících:

- autonomní neuropatií,
- poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2),
- poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

Po podání léku se mohou zhoršit symptomy těchto nemocí:

- těžké kongestivní srdeční selhání (NYHA IV)
- zbytnění prostaty
- hiátová hernie s refluxní chorobou jícnu
- srdeční arytmie
- tachykardie

U pacientů s rizikem výskytu glaukomu se doporučuje kontrola nitroočního tlaku. Propiverin, stejně jako jiná anticholinergika, vyvolává mydriázu. Může proto u jedinců s predispozicí úzkých úhlů přední komory zvýšit riziko vyvolání akutního glaukomu s uzavřeným úhlem. Bylo hlášeno, že léky z této třídy, včetně propiverinu, mohou vyvolat nebo urychlit vznik glaukomu s uzavřeným úhlem.

Před zahájením léčby se musí vyloučit polakisurie a nykturie renálního nebo kardiálního původu i organické nemoci močového měchýře (např. infekce močových cest, maligní nádor).

Tento přípravek obsahuje monohydrát glukózy, monohydrát laktózy a sacharózu.

Monohydrát glukózy: pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

Monohydrát laktózy: pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

Sacharóza: pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo insuficiencí sacharázy-izomaltázy by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Zvýšení účinků při souběžném podávání tricyklických antidepresiv (např. imipramin), trankvilizérů (např. benzodiazepiny), anticholinergik (jsou-li podávána systémově), amantadinu, neuroleptik (např. fenothiazinů) a agonistů beta-adrenoceptoru (beta-sympatomimetik).
- Snížení účinků při souběžném podávání cholinergik.
- Pokles krevního tlaku u pacientů léčených isoniazidem.
- Účinek prokinetik jako metoklopramidu se může snížit.
- Jsou možné farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami, metabolizovanými cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). Neočekává se však výrazný nárůst jejich plasmatické koncentrace, protože účinky propiverinu jsou ve srovnání s klasickými enzymovými inhibitory (např. ketokonazol nebo grapefruitový džus) malé. Propiverin lze považovat za slabý inhibitor CYP3A4. Farmakokinetické studie u pacientů užívajících současně potentní inhibitory CYP3A4 jako azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol) nebo makrolidová antibiotika (např. erythromycin, klarithromycin) nebyly prováděny.
- Pacientům, kteří jsou současně léčeni silnými inhibitory enzymu CYP 3A4 a thiamazolem, by měla být dávka přizpůsobena (viz body 4.2, 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání propiverinu těhotným ženám. Studie na zvířatech ukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Propiverin se během těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se propiverin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování propiverinu nebo metabolitů do mléka. Riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit.

Je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/zdržet se léčby propiverinem. V úvahu je třeba vzít přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích propiverinu na plodnost. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o účincích na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Propiverin může vyvolat malátnost a zamlžené vidění. To může zhoršit schopnost pacienta vykonávat činnosti, které vyžadují duševní bdělost, jako je řízení motorového vozidla a jiných strojů, resp. provádění jiných nebezpečných prací. Malátnost způsobenou propiverinem mohou zvýšit sedativa.

4.8 Nežádoucí účinky

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny dle četnosti podle následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Všechny nežádoucí účinky jsou přechodné a ustupují po snížení dávky nebo ukončení terapie obvykle za 1 – 4 dny.

Poruchy imunitního systému

vzácné: hypersenzitivita

Psychiatrické poruchy

velmi vzácné: neklid, zmatenost

není známo: halucinace

Poruchy nervového systému

časté: bolesti hlavy

méně časté: tremor, závrať, poruchy chuti

není známo: poruchy řeči

Poruchy oka

časté: poruchy akomodace, zhoršení zraku

Srdeční poruchy:

vzácné: tachykardie

velmi vzácné: palpitace

Cévní poruchy

méně časté: snížený krevní tlak s ospalostí, zrudnutí

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: sucho v ústech

časté: obstipace, bolest břicha, dyspepsie
méně časté: nauzea/zvracení

Poruchy kůže a podkožní tkáň

méně časté: svědění
vzácné: vyrážka

Poruchy ledvin a močových cest

méně časté: retence moči, symptomy močového měchýře a močové trubice

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

časté: únava

Pediatrická populace:

V klinických studiích u dětí byly navíc zaznamenány tyto nežádoucí účinky: nechutenství, poruchy spánku a poruchy koncentrace.

Při dlouhodobé terapii je nutné sledovat jaterní testy, protože vzácně může dojít k reverzibilním změnám jaterních enzymů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Symptomy:

Předávkování propiverinem, antagonistou muskarinového receptoru, může potenciálně vést k závažným anticholinergním účinkům, charakterizovaným periferními symptomy a poruchami centrální nervové soustavy, např.

- závažné sucho v ústech
- bradykardie, což může vést k tachykardii
- mydriáza a poruchy akomodace
- retence moči
- inhibice intestinální motility
- neklid, zmatenost, halucinace, konfabulace
- závratě, nevolnost, poruchy řeči, svalová slabost

Léčba:

- V případě předávkování propiverin-hydrochloridem má být pacient léčen suspenzí aktivního uhlí a velkým množstvím vody.
- Výplach žaludku připadá v úvahu pouze s ochrannou intubací (kvůli suchosti sliznic) a je-li proveden do 1 hodiny po požití propiverinu. Zvracení nesmí být vyvoláno.
- Forsírovaná diuréza nebo hemodialýza nevedou ke zvýšení renální eliminace.
- V případě závažných centrálních anticholinergních účinků (halucinace, výrazná excitace) lze použít jako antidotum fysostigmin.
- Křeče či výrazná excitace: léčba benzodiazepiny.
- Dechová nedostatečnost: léčba umělým dýcháním.
- Retence moči: léčba katetrizací.
- Mydriáza: léčba očními kapkami pilokarpinu a/nebo zatemněním pacientova pokoje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: G04BD06

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence

Mechanismus působení

Inhibice vstupu vápníku a modulace nitrobuňčného vápníku v buňkách hladkého svalu močového měchýře způsobuje muskulotropní spasmolýzu.

Inhibice eferentního spojení nervus pelvicius vlivem anticholinergního působení.

Farmakodynamické účinky

V experimentech na zvířatech vyvolává propiverin-hydrochlorid dávkově závislé snížení intravezikálního tlaku a zvýšení objemu močového měchýře.

Účinek je založen na farmakologických vlastnostech propiverinu a jeho tří urinárně aktivních metabolitů, jak bylo prokázáno na izolovaných stripech detrusoru močového měchýře lidského a zvířecího původu.

Pediatrická populace

Signifikantní účinnost propiverinu u dětí (snížení počtu inkontinentních epizod, snížení mikční frekvence, zvýšení objemu moči) doložila randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie, fáze III.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všechny následující údaje se vztahují na propiverin-hydrochlorid, podávaný v dávkách 15 mg (Mictonorm).

Obecná charakteristika léčivé látky

Propiverin se téměř kompletně absorbuje z gastrointestinálního traktu. Podléhá vysokému first pass metabolismu. Účinky na buňky hladkého svalu močového měchýře jsou způsobeny vlastní léčivou látkou a třemi aktivními metabolity, které se rychle vylučují do moči.

Absorpce

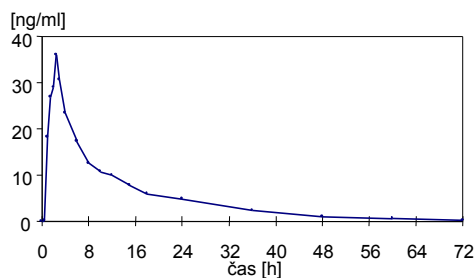
Po perorálním podání Mictonormu se propiverin rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu a maximální koncentrace v plasmě se dosahuje za 2,3 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost Mictonormu je 40.5 % (aritmetická střední hodnota pro $AUC_{0-\infty (p.o.)} / AUC_{0-\infty (i.v.)}$).

Požítí jídla zvyšuje biologickou dostupnost propiverinu (střední nárůst 1,3 krát), ale významně neovlivňuje maximální koncentraci propiverinu nebo jeho hlavního metabolitu, N-oxid propiverinu v plasmě. Tento rozdíl v biologické dostupnosti pravděpodobně není klinicky významný, ale úpravu dávky je nutné zvážit u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin. Proto by měl být propiverin užíván před jídlem.

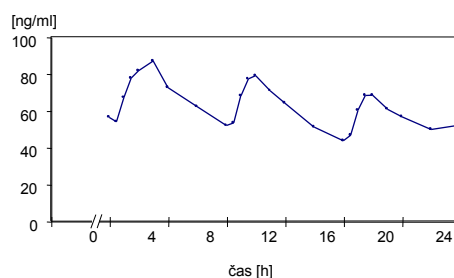
Distribuce

Po opakovaném podávání Mictonormu třikrát denně se rovnovážného stavu koncentrací dosáhne po čtyřech až pěti dnech při vyšší koncentraci než po aplikaci jediné dávky ($C_{prům.} = 61 \text{ ng/ml}$). Distribuční objem byl měřen u 21 zdravých dobrovolníků po intravenózní aplikaci propiverin-hydrochloridu a pohyboval se v rozpětí od 125 do 473 l (průměr 279 l), což ukazuje, že velké množství propiverinu se distribuje do periferních kompartmentů. Vazba na bílkoviny plasmy je 90 – 95 % pro výchozí látku a asi 60 % pro hlavní metabolit.

Koncentrace propiverinu v plasmě u 16 zdravých dobrovolníků po jedné a opakovaných dávkách Mictonormu (třikrát denně po 6 dnů):



jediná dávka



vícenásobné dávky

Charakteristiky rovnovážného stavu propiverinu po vícenásobné aplikaci Mictonormu 16 zdravým dobrovolníkům (třikrát denně po 6 dnů):

interval dávky [h]	AUC _{0-τ} [ng·h/ml]	CV [%]	PTF [%]	CV [%]	Cprům. [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: coefficient of variation (variační koeficient)						
PTF: peak-trough fluctuation (kolísání mezi vrcholovou a minimální hladinou)						

Biotransformace

Propiverin je extenzivně metabolizován střevními a jaterními enzymy. Primární metabolická cesta zahrnuje oxidaci piperidylu-N a je zprostředkována CYP 3A4 a flavin monooxygenázou (FMO) 1 a 3. Dochází k tvorbě mnohem méně aktivního N-oxidu, jehož koncentrace v plasmě značně převyšuje koncentraci výchozí látky. V moči byly zjištěny čtyři metabolity; tři z nich jsou farmakologicky aktivní a mohou přispět k terapeutické účinnosti propiverinu.

In vitro byla (při koncentracích převyšujících terapeutické koncentrace v plasmě 10 - 100 x – viz bod 4.5) zjištěna slabá inhibice CYP 3A4 a CYP 2D6.

Vylučování

Po perorálním podání 30 mg ¹⁴C-propiverin-hydrochloridu zdravým dobrovolníkům bylo během 12 dnů vyloučeno do moči 60 % radioaktivity a 21 % se vyloučilo do stolice. Méně než 1 % perorální dávky se vylučuje do moči v nezměněném stavu. Průměrná celková clearance po podání jedné 30 mg dávky je 371 ml/min (191 – 870 ml/min).

Ve třech studiích, zahrnujících celkem 37 zdravých dobrovolníků, byl průměrný poločas eliminace 14,1 hodin, resp. 20,1 a 22,1 hodin.

Linearita / nelinearita

Farmakokinetické parametry propiverinu a N-oxidu propiverinu po perorálním podání 10 - 30 mg propiverin-hydrochloridu jsou lineárně závislé na dávce.

Při rovnovážném stavu nejsou ve srovnání s podáním jediné dávky žádné změny ve farmakokinetice.

Charakteristiky u pacientů

Poruchy funkce ledvin:

Vážné poruchy ledvin nemění významně dispozici propiverinu a jeho hlavního metabolitu N-oxidu propiverinu, jak vyplývá ze studie s jednou dávkou u 12 pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min. Upravovat dávku není nutné, pokud celková denní dávka propiverin-hydrochloridu nepřekročí 30 mg (tj. Mictonorm podávaný dvakrát denně). V případě, že se má podávat vyšší dávka (tj. 45 mg), doporučuje se pečlivá titrace dávky a anticholinergního účinku jako ukazatele snášenlivosti.

Poruchy funkce jater:

U 12 pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater (steatóza jater) byla ve srovnání s 12 zdravými kontrolními osobami podobná farmakokinetika rovnovážného stavu. Pro závažné poruchy jater nejsou údaje k dispozici.

Věk:

Porovnání minimálních koncentrací v plasmě při rovnovážném stavu (Mictonorm třikrát denně po 28 dní) nevykazuje žádný rozdíl mezi staršími pacienty (60 – 85 let; průměr 68) a mladými zdravými subjekty. Poměr výchozí látky k metabolitu zůstává u starších pacientů nezměněn, což svědčí o tom, že metabolická konverze propiverinu na jeho hlavní metabolit, N-oxid propiverinu, není závislá na věku a nelimituje celkovou exkreci.

Pediatrická populace:

Studie provedená u dětských pacientů doložila pro dávkování 0,8 mg/kg hmotnosti/den vyvážený poměr mezi účinností a snášenlivostí. Farmakokinetické vlastnosti (např. AUC_{0-8} , C_{max} , C_{av}) jsou při doporučeném dávkování proporcionální dávce. Při dávkování 2krát denně průměrně 0,4 mg/kg tělesné hmotnosti dosahuje hladina séra u dětí ve věku 5 až 10 let přibližně stejných hodnot jako při dávkování 2krát denně 15 mg propiverin-hydrochloridu u dospělých.

Pacienti s glaukomem:

Nitrooční tlak u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem a u pacientů s léčeným (zvládnutým) glaukomem s uzavřeným úhlem se po podání Mictonormu třikrát denně po 7 dnů nezvyšuje, jak bylo prokázáno dvěma placebem kontrolovanými studiemi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V dlouhodobých studiích s perorálním dávkováním na dvou druzích savců byly hlavním účinkem spojeným s léčbou změny v játrech (včetně elevace hepatických enzymů). Tyto změny byly charakterizovány hypertrofií jater a tukovou degenerací jater – tato tuková degenerace byla po ukončení léčby reverzibilní.

V toxikologických studiích na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu a reprodukční chování.

Ve studiích na zvířatech se objevila při perorálním podávání vysokých dávek březím samicím skeletální retardace plodu. Látka se vylučovala do mléka kojících savců.

Nebyly nalezeny důkazy o mutagenitě. Studie na karcinogenitu, provedená na myších, ukázala při vysokých dávkách zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a karcinomů u samců. Studie na karcinogenitu u potkanů odhalila při vysokých dávkách u samců hepatocelulární a ledvinové adenomy, jakož i papilomy močového měchýře, u samic polypy na slizniční vrstvě dělohy. Všechny uvedené tumory byly považovány za druhově specifické, a proto nejsou klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy, celulozový prášek, magnesium-stearát

Obalová vrstva:

Sacharóza, mastek, kaolín, uhličitan vápenatý, oxid titaničitý (E 171), arabská klovatina, koloidní bezvodý oxid křemičitý, makrogol 6000, monohydrát glukózy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (bezbarvý, průhledný PVC/PVDC/Al), papírová krabička, balení po 30, 50 nebo 100 obalených tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

do 30. 11. 2018

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Drážďany
Německo

od 1. 12. 2018

Herbacos Recordati s.r.o.
Štrossova 239
530 03 Pardubice
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

73/128/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

19.02.1990 / 28.7.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 5. 2018