

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mictonorm Uno 30 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje propiverini hydrochloridum 30 mg, ekvivalentní 27,28 mg propiverinu.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy (5,7 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním

Popis přípravku: tobolky o velikosti 3, s oranžovým víčkem a bílým tělem, obsahující bílé až téměř bílé pelety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba močové inkontinence a/nebo zvýšené frekvence močení a imperativního nutkání k močení u pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené denní dávky:

Dospělí: Doporučená standardní dávka je 1 tobolka (= 30 mg propiverin-hydrochloridu) jednou denně.

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

Pediatrická populace: Vzhledem k nedostatku údajů by neměl být tento přípravek podáván dětem.

Mictonorm Uno 30 mg by měl být podáván pacientům s některým z následujících onemocnění se zvýšenou opatrností za důkladné lékařské kontroly nežádoucích účinků (viz body 4.4, 4.5, 5.2):

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin: u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutné dávkování upravovat (viz body 4.4 a 5.2).

Použití u pacientů s poruchou funkce jater: u pacientů s lehkou poruchou funkce jater nemusí být dávkování měněno, léčba má však pokračovat se zvýšenou opatrností. Studie ohledně použití propiverinu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nebyly provedeny. Jeho použití se proto u těchto pacientů nedoporučuje (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pacienti, kteří jsou současně léčeni potentními inhibitory enzymu CYP3A4 a thiamazolem.

Pacientům, kteří jsou současně s propiverinem léčeni silnými inhibitory monoxygenasy obsahující flavin (FMO), např. thiamazol, a silnými inhibitory CYP 3A4/5 má být na začátku léčby propiverinem podávána dávka 15 mg. Poté může být dávka titrována na vyšší dávku. Nicméně, je třeba postupovat opatrně a lékaři mají sledovat tyto pacienty pro nežádoucí účinky. (viz body 4.5, 5.2).

Způsob podání

Tvrdé tobolky pro perorální podání.
Tobolky nedrťte ani nežvýkejte.

Příjem potravy nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku Mictonorm Uno 30 mg (viz bod 5.2). Proto není pro podávání přípravku Mictonorm Uno 30 mg žádné zvláštní doporučení v souvislosti s jídlem.

4.3 Kontraindikace

Lék se nesmí používat u pacientů, kteří jsou přecitlivělí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 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 těžké poruchy 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 následujících onemocnění:

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

Propiverin, stejně jako ostatní anticholinergika, navozuje mydriázu. Může proto u jedinců s predispozicí úzkých úhlů přední komory zvýšit riziko vyvolání akutního glaukomu s uzavřeným úhlem. Bylo hlášeno, že léky této třídy, včetně propiverinu, mohou vyvolat anebo 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 léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli 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 např. metoklopramidu, se může snížit.
- Jsou možné farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami, metabolizovanými cytochromem P450 3A4 (CYP 3A4). 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 CYP 3A4. Farmakokinetické studie u pacientů užívajících současně potentní inhibitory CYP 3A4 jako azolová antimykotika (např. ketokonazol, itraconazol) nebo makrolidová antibiotika (např. erythromycin, klarithromycin) nebyly provedeny.
- Pacienti, kteří jsou současně léčeni silnými inhibitory enzymu CYP3A4 a thiamazolem: Pacientům, kteří jsou současně s propiverinem léčeni silnými inhibitory monoxygenasy obsahující flavin (FMO), např. thiamazol, a silnými inhibitory CYP 3A4/5 má být na začátku léčby propiverinem podávána dávka 15 mg. Poté může být dávka titrována na vyšší dávku. Nicméně je třeba postupovat opatrně a lékaři mají sledovat tyto pacienty pro nežádoucí účinky (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 prokázaly 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/ukončit léčbu 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 fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Propiverin může vyvolat ospalost a rozmazané 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.

Ospalost 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 nejdéle 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, závrat', 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

Při dlouhodobé terapii je nutné sledovat hladiny jaterních enzymů, protože ve vzácných případech může dojít k jejich reverzibilním změnám.

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. Mohou se vyskytnout poruchy periferního a centrálního nervového systému, 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, nauzea, poruchy řeči, svalová slabost

Léčba:

- V případě předávkování propiverinem má být pacient léčen suspenzí aktivního uhlí a velkým množstvím vody.
- Výplach žaludku připadá v úvahu pouze s ochrannou intubací, za použití naolejované sondy (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

Kód ATC: G04B D06

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence

Mechanismus účinku

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. Jak bylo prokázáno na izolovaných stripech detrusoru lidského a zvířecího původu, je účinek výsledkem farmakologických vlastností propiverinu a jeho tří urinálně aktivních metabolitů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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 přípravku Mictonorm Uno 30 mg se propiverin absorbuje z gastrointestinálního traktu a maximální koncentrace v plasmě se dosahuje za 9,9 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost Mictonormu Uno 30 mg je $60,8 \pm 17,3 \%$ (aritmetická střední hodnota $\pm$ SD pro $AUC_{0-\infty (p.o.)} / AUC_{0-\infty (i.v.)}$).

Požítí jídla nemá vliv na farmakokinetiku propiverinu.

Biologická dostupnost propiverinu po požití jídla činí 99 % oproti hodnotám nalačno. Podávání tohoto léku vede k C_{max} -hodnotám cca 70 ng/ml, které jsou dosaženy během 9,5 hod. po podání dávky.

C_{max} -hodnoty hlavního metabolitu, N-oxid propiverinu, se přijímáním potravy mírně zvyšují ($f = 1,26$), ale rozsah absorpce zůstává nezměněn. N-oxid propiverin vykazoval ve všech farmakokinetických parametrech 90 %ní interval spolehlivosti uvnitř akceptovaných hranic.

Omezení podávání léku ve vztahu k příjmu potravy není proto nutné.

Distribuce

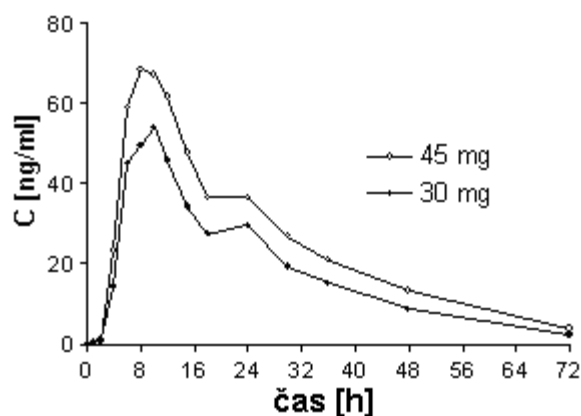
Po podávání Mictonormu Uno 30 mg se rovnovážného stavu koncentrací dosáhne po čtyřech až pěti dnech při vyšší koncentraci než po aplikaci jediné dávky ($C_{\text{prům.}} = 71 \text{ ng/ml}$).

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.

Farmakokinetické vlastnosti propiverinu (geometrický průměr; $\pm$ interval SD) u 10 zdravých dobrovolníků po jedné dávce Mictonormu Uno 30 mg a Mictonormu Uno 45 mg v tvrdých tobolkách s řízeným uvolňováním:

Dávka [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 $\pm 2,4$

Koncentrace propiverinu v plasmě u 10 zdravých dobrovolníků po jedné dávce Mictonormu Uno 30 mg a Mictonormu Uno 45 mg v tvrdých tobolkách s řízeným uvolňováním:

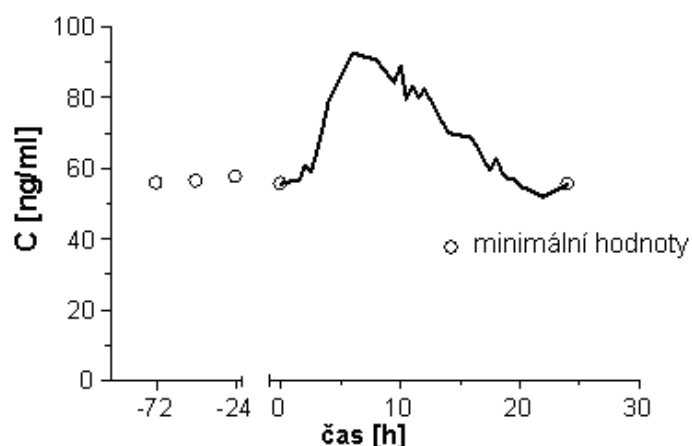


Charakteristiky rovnovážného stavu u propiverinu po vícenásobné aplikaci Mictonormu Uno 45 mg v tvrdých tobolkách s řízeným uvolňováním 24 zdravým dobrovolníkům (jednou denně po 7 dnů):

	geometrický průměr	$\pm$ Intervall 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: peak-trough fluctuation (kolísání mezi vrcholovou a minimální hladinou)

Koncentrace propiverinu v plasmě v den 7 a minimální hodnoty po vícenásobné aplikaci Mictonormu Uno 45 mg v tvrdých tobolkách s řízeným uvolňováním 24 zdravým dobrovolníkům (jednou denně po 7 dnů):



Biotransformace

Propiverin je extenzivně metabolizován střevními a jaterními enzymy. Primární metabolická cesta zahrnuje oxidaci piperidylu-N a je zprostředkována CYP 3A4 a monooxygenázou obsahující flavin (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.

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

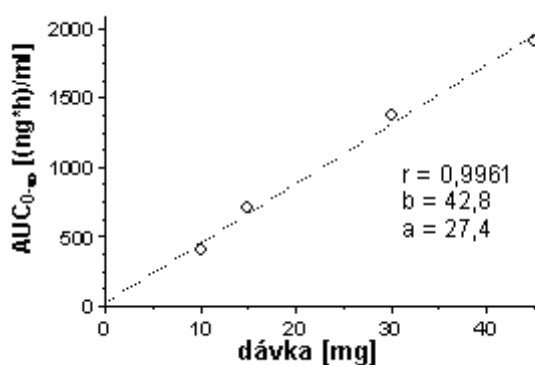
Eliminace

Po perorálním podání 30 mg ^{14}C -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).

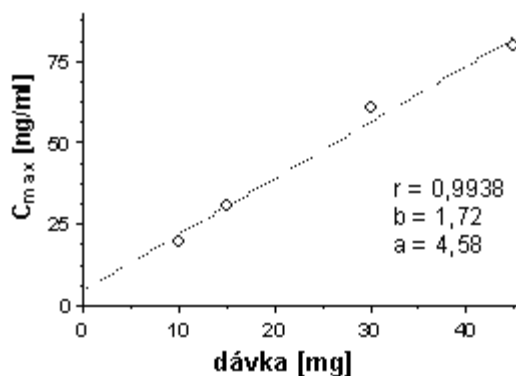
Linearita/ nelinearita

Farmakokinetické parametry propiverinu po perorálním podání 10 - 45 mg propiverin-hydrochloridu jsou lineárně závislé na dávce.

Korelace mezi perorální dávkou propiverinu s řízeným uvolňováním a výsledným $AUC_{0-\infty}$:



Korelace mezi perorální dávkou propiverinu s řízeným uvolňováním a výsledným C_{max} :



Charakteristiky u pacientů

Porucha funkce ledvin:

Vážné poruchy funkce 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.

Porucha 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 funkce jater nejsou údaje k dispozici.

Věk:

Porovnání minimálních koncentrací v plasmě při rovnovážném stavu 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 propiverin, není závislá na věku a nelimituje celkovou exkreci. Jak ukázala studie provedená dle GCP, je bioekvivalence Mictonormu tbl. 15 mg (při dávkování 3krát denně 1 tableta) a Mictonormu Uno 45 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním shodná. Stejný závěr může být učiněn pro Mictonorm Uno 30 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním.

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 Uno 30 mg nezvyšuje, jak bylo prokázáno dvěma placebem kontrolovanými studiemi s Mictonormem tbl. 15 mg třikrát denně po 7 dnů.

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 samčí a samičí fertilitu a reprodukční chování.

Ve studiích na zvířatech se objevila při perorálním podávání vysokých dávek březím samicím skeletální retardace plodu. Propiverin se vylučoval 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

Pelety

kyselina citronová
povidon
monohydrát laktózy
mastek
triethyl-citrát
magnesium-stearát
kopolymer MA/MMA 1:1
kopolymer MA/MMA 1:2
methakrylátový kopolymer typ RL PO
methakrylátový kopolymer typ RS PM

Tobolka

želatina
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)
žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry PVC/PVDC - Al v krabičkách s 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 či 280 tvrdými tobolkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

73/948/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 12. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 6. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 2. 2020