

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mictonorm Uno 45 mg tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje propiverini hydrochloridum 45 mg, což odpovídá propiverinum 40,92 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktózy (8,5 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním

Popis přípravku: oranžové tobolky o velikosti 2 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 příznaky hyperaktivního močového měchýře nebo s neurogenní hyperaktivitou detrusoru (hyperreflexie detrusoru) v důsledku poranění míchy

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučené denní dávky:

Dospělí: 1 tobolka (= 45 mg propiverin-hydrochloridu) jednou denně.

Při standardní léčbě se doporučuje 1 tobolka Mictonorm Uno 30 mg s řízeným uvolňováním (obsahující 30 mg propiverini hydrochloridum) jednou denně anebo 1 tableta Mictonorm (obsahující 15 mg propiverini hydrochloridum) dvakrát denně. Tato dávka může být zvýšena na jednu tabletu Mictonorm třikrát denně. Někteří pacienti mohou reagovat již na dávku 15 mg jednou denně.

U pacientů, kterým jsou předepsány 15mg tablety propiverini hydrochloridum třikrát denně, může být dávkování nahrazeno tobolkou s řízeným uvolňováním přípravku Mictonorm Uno 45 mg jednou denně.

Maximální denní dávka je 1 tobolka přípravku Mictonorm Uno 45 mg denně.

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

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

Mictonorm Uno 45 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: Tito pacienti musí být léčeni se zvýšenou opatrností. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je maximální denní

dávka propiverini hydrochloridum 30 mg. Proto se pacienti se závažným renálním selháním nedoporučuje léčit přípravkem Mictonorm Uno 45 mg.

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 bod 5.2).

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 by měli sledovat tyto pacienty pro nežádoucí účinky (viz body 4.5, 5.2).

Způsob podání:

Tvrdé tobolky pro perorální podání.

Tobolky nedrtěte ani nežvýkejte.

Příjem potravy nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku Mictonorm Uno 45 mg (viz bod 5.2). Proto není pro podávání přípravku Mictonorm Uno 45 mg žádné zvláštní doporučení v souvislosti s jídlem.

Příjem potravy nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku Mictonorm Uno 45 mg (viz bod 5.2). Proto není pro podávání přípravku Mictonorm Uno 45 mg žádné zvláštní doporučení v souvislosti s jídlem.

4.3 Kontraindikace

Lék se nesmí používat u pacientů, kteří jsou precitlivělí 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 močového 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 vytitrována 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, 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

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 nitro-buněčného vápníku v buňkách hladkého svalu močového měchýře způsobuje muskulotropní spasmolýzu.

Inhibice eferentního spojení nervus pelvici 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

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Mictonorm Uno 45 mg se propiverin absorbuje z gastrointestinálního traktu a maximální koncentrace v plasmě se dosahuje za 9 až 10 hodin. Průměrná absolutní biologická dostupnost přípravku Mictonorm Uno 45 mg je $59,5 \pm 23,3$ % (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 tobolek s řízeným uvolňováním vede ke středním C_{max} -hodnotám cca 70 ng/ml propiverinu, které jsou dosaženy během 9,5 hod. po podání dávky.

Distribuce

Po podávání přípravku Mictonorm Uno 45 mg se rovnovážného stavu koncentrací dosáhne po čtyřech až pěti dnech při vyšší koncentraci než po aplikaci jediné dávky ($C_{prům.} = 71$ 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 přípravku Mictonorm Uno 30 mg a Mictonormu Uno 45 mg:

Dávka [mg]	30	45
$AUC_{0-\infty}$ [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 $\pm 2,4$

Charakteristiky rovnovážného stavu u propiverinu po vícenásobné aplikaci přípravku Mictonorm Uno 45 mg 24 zdravým dobrovolníkům (jednou denně po 7 dnů):

	geometrický průměr (rozmezí)
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 (SD: $\pm 2,5$)

PTF: peak-trough fluctuation (kolísání mezi maximální 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 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 – 100krát (viz bod 4.5) zjištěna slabá inhibice CYP 3A4 a CYP 2D6.

Eliminace

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).

Linearita/ nelinearita

Po perorálním podání 10 - 45 mg propiverin-hydrochloridu jsou hodnoty C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ lineárně závislé na dávce.

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. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je však maximální denní dávka 30 mg. Proto se nedoporučuje léčit pacienty s těžkým selháním ledvin přípravkem Mictonorm Uno 45 mg.

Porucha funkce jater:

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

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.

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, zatímco u samic polypy na slizniční vrstvě dělohy.

Všechny uvedené tumory (u potkanů i myši) 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 kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1 : 1
kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu 1 : 2
amonio-methakrylátový kopolymer typ A
amonio-methakrylátový kopolymer typ B

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

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, 168 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

73/378/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 6. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 6. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 2. 2020