

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mictonorm XL 45 mg
tvrdé kapsuly s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 45 mg propiveríniumchloridu (čo zodpovedá 40,92 mg propiverínu).

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (8,5 mg).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula s riadeným uvoľňovaním.

Oranžové kapsuly veľkosti 2 obsahujúce biele až krémové pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba močovej inkontinencie a/alebo zvýšenej frekvencie močenia a nutkania na močenie u pacientov so syndrómom hyperaktívneho močového mechúra alebo s neurogennou hyperaktivitou detruzora (hyperreflexia detruzora) v dôsledku poranenia miechy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúčané denné dávky sú:

Dospelí

1 kapsula (= 45 mg propiveríniumchloridu) 1-krát denne.

Pri štandardnej liečbe sa odporúča 1-krát denne 1 kapsula s riadeným uvoľňovaním obsahujúca 30 mg propiveríniumchloridu (Mictonorm XL 30 mg) alebo 2-krát denne 1 tableta obsahujúca 15 mg propiveríniumchloridu (Mictonorm), čo sa môže zvýšiť na 3-krát denne 1 tableta obsahujúca 15 mg propiveríniumchloridu. Niektorí pacienti môžu reagovať už na dávku 15 mg propiveríniumchloridu 1-krát denne.

U pacientov, ktorým je indikovaná 3-krát denne 1 tableta obsahujúca 15 mg propiveríniumchloridu (Mictonorm), sa môže uvedený režim dávkovania nahradiť režimom 1-krát denne 1 kapsula s riadeným uvoľňovaním Mictonormu XL 45 mg.

Maximálna denná dávka je 1 kapsula s riadeným uvoľňovaním Mictonormu XL 45 mg.

Starší

Pre starších pacientov nie je vymedzený špeciálny režim dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Pre nedostatok údajov sa tento liek nemá používať u detí.

V nasledujúcich prípadoch je nutná opatnosť a lekári musia starostlivo pacientov sledovať z dôvodu nežiaducich účinkov (pozri časti 4.4, 4.5, 5.2):

Použitie v prípade poruchy funkcie obličiek

Pri liečbe tejto skupiny pacientov je nutná opatnosť. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je stanovená maximálna denná dávka propiveríniumchloridu 30 mg. Preto sa u týchto pacientov neodporúča používať kapsuly s riadeným uvoľňovaním Mictonormom XL 45 mg.

Použitie v prípade poruchy funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania; pri liečbe však treba postupovať opatrne. Nevykonali sa žiadne štúdie, ktoré by skúmali použitie propiverínu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. Preto sa neodporúča používať ho u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Pacienti, ktorí sa súbežne liečia silnými inhibítormi CYP 3A4 a tiamazolom

U pacientov, ktorí sa liečia silnými inhibítormi monoxygenázy obsahujúcej flavín (FMO), napr. tiamazolom, v kombinácii so silnými inhibítormi CYP 3A4/5, sa má liečba začať dávkou 15 mg/deň. Potom sa môže dávka individuálne titrovať na vyššiu dávku. Je však nutná opatnosť a lekári musia týchto pacientov sledovať z dôvodu nežiaducich účinkov (pozri časti 4.5 a 5.2).

Spôsob podávania

Kapsuly na perorálne použitie.
Kapsuly sa nesmú drviť ani žuť.

Jedlo nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku Mictonormu XL 45 mg kapsúl s riadeným uvoľňovaním (pozri časť 5.2). Preto nie je žiadne osobitné odporúčanie, čo sa týka užívania Mictonormu XL 45 mg vo vzťahu k jedlu.

4.3 Kontraindikácie

Tento liek je kontraindikovaný u pacientov, ktorí sú precitlivení na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 a u pacientov trpiacich jedným z nasledujúcich ochorení:

- obštrukcia čreva,
- významný stupeň obštrukcie odtoku moču z močového mechúra, kedy možno očakávať retenciu moču,
- myasténia gravis,
- atónia čreva,
- závažná ulcerózna kolitída,
- toxický megakólón,
- nekontrolovaný glaukóm s uzavretým uhlom,
- stredne závažná alebo závažná porucha funkcie pečene,
- tachyarytmia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tento liek treba používať s opatnosťou u pacientov, ktorí trpia na tieto ochorenia:

- autonómna neuropatia,
- porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.2),
- porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Po podaní tohto lieku sa môžu zhoršiť symptómy týchto chorôb:

- závažné kongestívne zlyhávajúce srdca (NYHA IV),
- hypertrofia prostaty,
- hiátová hernia s refluxnou ezofagitídou,
- srdcová arytmia,
- tachykardia.

Propiverín, tak ako iné anticholinergiká, vyvoláva mydriázu. Preto sa môže u jedincov s predispozíciou na úzke uhly prednej očnej komory zvýšiť riziko vyvolania akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Zaznamenalo sa, že lieky z tejto skupiny, vrátane propiverínu, môžu vyvolať alebo urýchliť vznik glaukómu s uzavretým uhlom.

Pred začiatkom liečby sa má vylúčiť polakizúria a noktúria, vyvolané ochorením obličiek alebo kongestívnym zlyhávaním srdca, ako aj organické choroby močového mechúra (napr. infekcie močových ciest, malígný nádor).

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

- Zvýšenie účinkov pri súbežnom použití s tricyklickými antidepresívami (napr. imipramín), trankvilizérmami (napr. benzodiazepíny), anticholinergikami (ak sa podávajú systémovo), amantadínom, neuroleptikami (napr. fenotiazíny) a agonistov betaadrenoceptorov (betasympatomimetík).
- Zníženie účinkov pri súbežnom použití cholinergík.
- Pokles krvného tlaku u pacientov liečených izoniazidom.
- Účinok prokinetik ako metoklopramid sa môže znížiť.
- Sú možné farmakokinetické interakcie s ďalšími liekmi metabolizovanými cytochrómom P450 3A4 (CYP 3A4). Neočakáva sa však výrazný nárast ich plazmatickej koncentrácie, pretože účinky propiverínu sú v porovnaní s klasickými enzýmovými inhibítormi (napr. ketokonazol alebo grapefruitový džús) malé. Propiverín je možné považovať za slabý inhibítor CYP 3A4. Neuskutočnili sa farmakokinetické štúdie u pacientov, ktorí by súbežne užívali silné inhibítory CYP 3A4 ako azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, itrakonazol) alebo makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín).
- Pacienti, ktorí sa súbežne liečia silnými inhibítormi CYP 3A4 a tiamazolom: U pacientov, ktorí sa liečia silnými inhibítormi monooxygenázy obsahujúcej flavín (FMO), napr. tiamazolom, v kombinácii so silnými inhibítormi CYP 3A4/5, sa má liečba začať dávkou 15 mg/deň. Potom sa môže dávka individuálne titrovať na vyššiu dávku. Je však nutná opatrnosť a lekári musia týchto pacientov sledovať z dôvodu nežiaducich účinkov (pozri časti 4.2, 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití propiverínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Neodporúča sa používať propiverín počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa propiverín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie propiverínu alebo jeho metabolitov do mlieka. Riziko pre novorodencov a dojčatá sa nedá vylúčiť.

Je potrebné rozhodnúť, či sa preruší dojčenie alebo sa preruší/vysadí liečba propiverínom, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch propiverínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie týkajúce sa účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Propiverín môže vyvolať ospalosť a rozmazané videnie, čo môže počas užívania tohto lieku zhoršiť schopnosť pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú mentálnu bdelosť, napr. vedenie motorového vozidla alebo obsluha iných strojov alebo vykonávanie nebezpečnej práce.

Sedatíva môžu zvýšiť ospalosť spôsobenú propiverínom.

4.8 Nežiaduce účinky

V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce účinky zoradené podľa frekvencie na základe nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$),
časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),
zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),
veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$),
neznáme (z dostupných údajov).

Všetky nežiaduce účinky sú prechodné a ustupujú po znížení dávky alebo ukončení terapie najneskôr do 1 – 4 dní.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: hypersenzitivita.

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: nepokoj, zmätenosť.

Neznáme: halucinácie.

Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy.

Menej časté: tremor, závraty, porucha chuti.

Neznáme: porucha reči.

Poruchy oka

Časté: porucha akomodácie, zhoršenie zraku.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: tachykardia,

Veľmi zriedkavé: palpitácia.

Poruchy ciev

Menej časté: znížený krvný tlak spojený s ospalosťou, sčervenanie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: sucho v ústach.

Časté: zápcha, bolesť brucha, porucha trávenia.
Menej časté: nevoľnosť/vracanie.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: svrbenie.
Zriedkavé: vyrážka.

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: retencia moču, symptómy močového mechúra a močovej rúry.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava.

Počas dlhodobej liečby je potrebné sledovať pečeňové enzýmy, lebo v zriedkavých prípadoch môže dôjsť ku vratným zmenám pečeňových enzýmov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie antagonistom muskarínových receptorov – propiverínom – môže vyústiť do závažných anticholinergných účinkov. Môžu sa objaviť poruchy periférneho a centrálného nervového systému, napr:

- závažná suchosť úst,
- bradykardia, ktorá môže viesť k tachykardii,
- mydriáza a porucha akomodácie,
- retencia moču,
- inhibícia intestinálnej motility,
- nepokoj, zmätenosť, halucinácia, konfabulácia,
- závraty, nevoľnosť, porucha reči, svalová slabosť.

Liečba

- V prípade predávkovania propiverínom sa má pacient liečiť suspenziou aktívneho uhlia spolu s veľkým množstvom vody.
- Výplach žalúdka prichádza do úvahy len s ochrannou intubáciou, použitím naolejovanej tuby (pre suchosť sliznice) a ak sa vykoná do jednej hodiny po požití propiverínu. Vracanie sa nesmie vyvolať.
- Forsírovaná diuréza ani hemodialýza nie sú z hľadiska zvýšenia renálnej eliminácie účinné.
- V prípade závažných centrálnych anticholinergných účinkov, napr. halucinácia alebo výrazná excitácia, možno použiť ako antidotum fyzostigmín.
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečba benzodiazepínmi.
- Dychová nedostatočnosť: liečba umelým dýchaním.
- Retencia moču: liečba katetrizáciou.
- Mydriáza: liečba pilokarpínovými očnými kvapkami a/alebo zatemnením pacientovej izby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, liečivá na časté močenie a inkontinenciu,
ATC kód: G04BD06.

Mechanizmus účinku

Inhibícia vstupu vápnika a modulácia vnútrobunkového vápnika v bunkách hladkého svalu močového mechúra spôsobuje muskulotropnú spazmolýzu.

Inhibícia eferentného spojenia *nervus pelvici* vplyvom anticholinergného pôsobenia.

Farmakodynamické účinky

Propiveríniumchlorid vyvoláva na zvieracích modeloch od dávky závislé zníženie intravezikálneho tlaku a zvýšenie kapacity močového mechúra.

Účinok je daný súčtom farmakologických vlastností propiverínu a jeho troch aktívnych urinárnych metabolitov, ako sa preukázalo na izolovaných prúžkoch detruzora ľudského a zvieracieho pôvodu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Mictonormu XL 45 mg sa propiverín absorbuje z gastrointestinálneho traktu a po 9 až 10 hodinách dosahuje maximálnu plazmatickú koncentráciu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť Mictonormu XL 45 mg je $59,5 \pm 23,3$ % (aritmetický priemer $\pm$ SD pre $AUC_{0-\infty (p.o.)} / AUC_{0-\infty (i.v.)}$).

Jedlo nemá vplyv na farmakokinetiku propiverínu.

Biologická dostupnosť propiverínu po jedle je 99 % oproti hodnotám nalačno. Podávanie kapsuly s riadeným uvoľňovaním vedie k stredným hodnotám c_{max} približne 70 ng/ml, ktoré sa dosiahnu do 9,5 h po podaní dávky.

Distribúcia

Po podávaní Mictonormu XL 45 mg sa rovnovážny stav dosiahne po štyroch až piatich dňoch pri vyššej koncentrácii než po podaní jedinej dávky ($c_{priemerná} = 71$ ng/ml).

Distribučný objem sa odhadoval u 21 zdravých dobrovoľníkov po intravenóznom podaní propiveríniumchloridu a pohyboval sa v rozmedzí od 125 do 473 l (priemer 279 l), čo ukazuje, že veľké množstvo propiverínu sa distribuuje do periférnych kompartmentov. Väzba na bielkoviny plazmy je 90 – 95 % pre materskú zlúčeninu a asi 60 % pre hlavný metabolit.

Farmakokinetické charakteristiky propiverínu (geometrický priemer; $\pm$ SD, rozmedzie) u 10 zdravých dobrovoľníkov po jednej dávke Mictonormu XL 30 mg a Mictonormu XL 45 mg:

Dávka [mg]	30	45
AUC _{0-∞} [ng·h/ml]	1 378 (903; 2 104)	1 909 (1 002; 3 639)
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 propiverínu v rovnovážnom stave po opakovanom podaní dávky Mictonormu XL 45 mg 24 zdravým dobrovoľníkom (raz denne počas 7 dní):

	geometrický priemer (rozmedzie)
AUC _{0-24h} [ng·h/ml]	1 711 (1 079; 2 713)
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 (kolísanie medzi maximálnou a minimálnou hodnotou).

Biotransformácia

Propiverín sa extenzívne metabolizuje črevnými a pečevnými enzýmami. Primárna metabolická cesta zahŕňa oxidáciu piperidylu-N a je sprostredkovaná CYP 3A4 a monooxygenázou obsahujúcou flavín (FMO) 1 a 3, čo vedie k tvorbe oveľa menej aktívneho N-oxidu, ktorého plazmatická koncentrácia značne prevyšuje koncentráciu materskej zlúčeniny. V moči sa zistili štyri metabolity; tri z nich sú farmakologicky aktívne a môžu prispieť k terapeutickému účinnosti.

In vitro sa zistila slabá inhibícia CYP 3A4 a CYP 2D6 pri koncentráciách 10 až 100-krát prevyšujúcich terapeutické plazmatické koncentrácie (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Po perorálnom podaní 30 mg ¹⁴C- propiveríniumchloridu zdravým dobrovoľníkom sa počas 12 dní vylúčilo 60 % rádioaktivity močom a 21 % stolicou. Menej než 1 % perorálnej dávky sa vylučuje do moču v nezmenenej forme. Priemerný celkový klírens po podaní jednej 30 mg dávky je 371 ml/min (191 – 870 ml/min).

Linearita/nelinearita

Po perorálnom podaní 10 – 45 mg propiveríniumchloridu stúpali hodnoty $c_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ proporcionálne s dávkou.

Charakteristiky u pacientov

Porucha funkcie obličiek

Závažná porucha funkcie obličiek významne nemení dispozíciu propiverínu a jeho hlavného metabolitu, propiverín-N-oxidu, ako vyplýva zo štúdie s jednou dávkou u 12 pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je stanovená maximálna denná dávka 30 mg. Preto sa u týchto pacientov neodporúča používať kapsuly s riadeným uvoľňovaním Mictonorm XL 45 mg.

Insuficiencia pečene

U 12 pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene v dôsledku steatózy pečene bola v porovnaní s 12 zdravými kontrolnými osobami farmakokinetika v rovnovážnom stave podobná. Pre závažné poruchy funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Vek

Porovnanie minimálnych plazmatických koncentrácií v rovnovážnom stave neukazuje žiadny rozdiel medzi staršími pacientmi (60 – 85 rokov; priemer 68) a mladými zdravými subjektmi. Pomer materskej zlúčeniny k metabolitu zostáva u starších pacientov nezmenený, čo svedčí o tom, že metabolická konverzia propiverínu na jeho hlavný metabolit, N-oxid-propiverín, nezávisí od veku a nelimituje celkovú exkréciu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dlhodobých štúdiách s perorálnym podávaním u dvoch druhov cicavcov boli hlavným účinkom spojeným s liečbou zmeny v pečeni (vrátane elevácie hepatických enzýmov). Tieto zmeny boli charakterizované hypertrofiou pečene a tukovou degeneráciou pečene. Tuková degenerácia bola po ukončení liečby reverzibilná.

V toxikologických štúdiách na potkanoch sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu a reprodukčné správanie samcov a samíc.

V štúdiách na zvieratách sa pri perorálnom podávaní vysokých dávok gravidným samiciam objavila u plodu retardácia skeletu. U cicavcov sa v období laktácie propiverín vylučoval do mlieka.

Nezistil sa žiaden dôkaz o mutagenite. Štúdie karcinogenity vykonané na myšiach ukázali zvýšený výskyt hepatocelulárneho adenómu a karcinómu u samcov, ktorým sa podávali vysoké dávky. Štúdia karcinogenity na potkanoch preukázala pri vysokých dávkach u samcov hepatocelulárny adenóm, obličkový adenóm a papilóm močového mechúra, kým u samíc došlo pri vysokých dávkach k zvýšeniu stromálnych polypov endometria. Všetky uvedené tumory (u potkanov aj myší) sa považovali za druhovo špecifické, a preto nie sú klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pelety

kyselina citrónová

povidón
monohydrát laktózy
mastenec
trietylcitrát
stearát horečnatý
kopolymér kyseliny metakrylovej a metylmetakrylátu (1:1)
kopolymér kyseliny metakrylovej a metylmetakrylátu (1:2)
amónno-metakrylátový kopolymér (typ A)
amónno-metakrylátový kopolymér (typ B)

Kapsula

želatína
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PVC/PVDC a hliníkovej fólie v škatuľkách so 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 168 alebo 280 tvrdými kapsulami.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Herbacos Recordati s.r.o.
generála Svobody 335, Rosice
533 51 Pardubice
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

73/0650/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. marec 2012

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2025/00472-Z1A

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. júl 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025

Licencia od spoločnosti APOGEPHA Arzneimittel GmbH