

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 30 mg hidrocloreuro de propiverina (equivalente a 27,28 mg propiverina).

Excipiente (s) con efecto conocido: Lactosa monohidrato (5,7 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de liberación modificada

Cápsulas Nº 3 de color naranja y blanco que contienen microgránulos de color blanco a blanquecino

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria y/o incremento de la frecuencia y urgencia urinarias en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es la siguiente:

Adultos: Como dosis habitual se recomienda una cápsula (= 30 mg hidrocloreuro de propiverina) una vez al día.

Uso en personas de edad avanzada: En general no se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica: Debido a la escasez de datos, este medicamento no está recomendado para su uso en niños.

Se recomienda re-evaluar la eficacia del medicamento a partir de las 4 semanas de tratamiento (ver sección 5.1).

Se debe tener precaución y los médicos debe monitorizar atentamente al paciente en cuanto a los efectos adversos en las siguientes condiciones (ver secciones 4.4, 4.5, 5.2).

Uso en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado, no se requiere ajuste de dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Uso en insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de grado leve, no se requiere ajuste de dosis; sin embargo, debe administrarse el tratamiento con precaución. No se han llevado a cabo estudios para investigar el uso de

propiverina en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes (ver sección 4.3 y 5.2).

Forma de administración

Cápsulas para uso oral.

No aplastar o masticar las cápsulas.

No se observa un efecto significativo de la comida en la farmacocinética de propiverina (ver sección 5.2). En base a ello, no hay recomendaciones particulares para la ingesta de propiverina en relación con la dieta.

4.3. Contraindicaciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1, así como en pacientes que padezcan las alteraciones siguientes:

- obstrucción intestinal
- obstrucción significativa del flujo urinario en presencia de retención urinaria precoz
- miastenia grave
- atonía intestinal
- colitis ulcerativa severa
- megacolon tóxico
- glaucoma de ángulo cerrado no controlado
- lesión hepática de grado moderado o severo
- taquiarritmias

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes que padecen:

- neuropatía autonómica
- insuficiencia renal (ver sección 4.2)
- insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

Tras la administración del fármaco, pueden agravarse los síntomas de las patologías siguientes:

- insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA IV)
- hipertrofia prostática
- hernia de hiato con reflujo esofágico
- arritmia cardíaca
- taquicardia

Al igual que otros anticolinérgicos, propiverina puede inducir midriasis. Por lo tanto, puede incrementarse el riesgo de inducirse glaucoma agudo de ángulo cerrado en sujetos con predisposición a ángulos estrechos de la cámara anterior. Los fármacos de este grupo, incluido propiverina, han evidenciado inducción de glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Antes del tratamiento, debería ser descartada la presencia de poliaquiuria y nocturia debidas a lesión renal o insuficiencia cardíaca congestiva, así como patologías orgánicas de la vejiga (ej. infecciones del tracto urinario, lesiones malignas).

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Incremento del efecto debido a tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos (ej. imipramina), tranquilizantes (ej. benzodiazepinas), anticolinérgicos (si se administran vía sistémica), amantadina, neurolépticos (ej. fenotiazinas) y agonistas de los beta-adrenoreceptores (beta-simpaticomiméticos).
- Disminución del efecto debido a tratamiento concomitante con fármacos colinérgicos.
- Disminución de la presión sanguínea en pacientes tratados con isoniazida.
- Puede reducirse el efecto de procinéticos como la metoclopramida.
- Pueden observarse interacciones con otros fármacos que se metabolizan a través del citocromo P4503A4 (CYP 3A4). No obstante, no se espera un incremento significativo en las concentraciones de estos fármacos, ya que el efecto de propiverina es reducido cuando se compara con otros inhibidores enzimáticos clásicos (ej. ketoconazol o zumo de pomelo). Propiverina puede ser considerado como un inhibidor débil del CYP 3A4. No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ej. ketoconazol, itraconazol) o antibióticos macrólidos (ej. eritromicina, claritromicina).
- Pacientes en tratamiento concomitante con fármacos inhibidores potentes del CYP 3A4 en combinación con metimazol.

En pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores potentes de la flavina monooxigenasa (FMO), tales como metimazol, en combinación con inhibidores potentes del CYP 3A4/5, el tratamiento con propiverina debería iniciarse con dosis de 15 mg/día. La dosis puede ser incrementada posteriormente. Sin embargo, debe tenerse precaución y los médicos deberían monitorizar cuidadosamente estos pacientes en virtud de potenciales efectos secundarios (ver secciones 4.2, 5.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de propiverina en la fertilidad.

Los estudios en animales no indican de forma directa o indirecta efectos nocivos en la fertilidad.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el efecto de propiverina en el embarazo.

Los estudios en animales han evidenciado toxicidad reproductora (ver sección 5.3).

Se recomienda no administrar Mictonorm 30 mg durante el embarazo o en mujeres fértiles que no utilicen anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si propiverina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han evidenciado excreción de propiverina o sus metabolitos en la leche materna (para más información ver sección 5.3).

No se puede descartar un riesgo en recién nacidos o niños.

Se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de administrar Mictonorm 30 mg teniendo en consideración bien el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento en la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto para conducir o utilizar máquinas.

Propiverina puede producir somnolencia y visión borrosa. Esto puede limitar la capacidad del paciente para actividades que requieren estar en alerta, como conducir vehículos de motor u otra maquinaria, o producir un riesgo en el ejercicio del trabajo mientras está en tratamiento con este fármaco. Los fármacos tranquilizantes pueden potenciar la somnolencia producida por propiverina.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican para cada sistema de órganos afectados en función de su frecuencia, de la manera siguiente:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)
- Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 pacientes)
- Muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 pacientes)
- No conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Todas las reacciones adversas son transitorias y remiten tras una reducción de la dosis o al final del tratamiento en un máximo de 1-4 días

Trastornos del sistema inmunológico

Rara: hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: inquietud, confusión

No conocida: alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: temblor, mareos, disgeusia

No conocida: alteración en el habla

Trastornos oculares

Frecuentes: Trastornos de la acomodación, discapacidad visual

Trastornos cardíacos

Rara: taquicardia

Muy raras: palpitaciones

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: descenso de la presión arterial con somnolencia, enrojecimiento

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: sequedad de boca

Frecuentes: estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia

Poco frecuentes: náuseas/vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito
Rara: erupción

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: retención urinaria, síntomas en vejiga y uretra

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: fatiga

Los enzimas hepáticos deben ser monitorizados durante el tratamiento a largo término, ya que en raras ocasiones pueden producirse alteraciones reversibles en los enzimas hepáticos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Una sobredosis con el antagonista del receptor muscarínico propiverina puede potencialmente desencadenar efectos anticolinérgicos severos. Pueden producirse alteraciones en el sistema nervioso central y periférico tales como:

- sequedad de boca severa
- bradicardia, que puede inducir taquicardia al cabo de un tiempo
- midriasis y alteraciones de la acomodación
- retención urinaria
- inhibición de la motilidad intestinal
- inquietud, confusión, alucinaciones, confabulación
- mareos, náuseas, alteraciones del habla, debilidad muscular

Tratamiento:

- En caso de sobredosis por propiverina el paciente debe ser tratado con carbón activado en suspensión con una cantidad elevada de agua.
- El lavado gástrico sólo debe realizarse con intubación protectora con un tubo engrasado (sequedad de la mucosa) y aplicado en la hora siguiente a la ingestión de propiverina. No se debe inducir el vómito.
- La diuresis forzada o la hemodiálisis no resulta eficaz para favorecer la eliminación renal.
- En caso de efectos severos centrales de tipo anticolinérgico tales como alucinaciones o excitación masiva, se debe administrar un tratamiento antídoto con fisostigmina.
- Convulsiones o excitación masiva: tratamiento con benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria: tratamiento con respiración asistida.
- Retención urinaria: aplicar cateterización.
- Midriasis: tratamiento con pilocarpina en gotas oftálmicas y/o mantener al paciente en oscuridad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Antiespasmódicos urinarios
Código ATC: G04BD06

Mecanismo de acción

Inhibición del flujo de calcio y modulación del calcio intracelular en las células de músculo liso de la vejiga urinaria provocando espasmolisis musculotrópica.

Inhibición de la conexión eferente del nervio pélvico debido a su actividad anticolinérgica.

Actividad farmacodinámica

En modelos animales, propiverina hidrocloreuro produce un descenso dosis-dependiente de la presión intravesical así como un incremento en la capacidad de la vejiga.

Su actividad se basa en la suma de las propiedades farmacológicas de propiverina y sus tres metabolitos activos a nivel urinario, tal y como se evidencia en franjas aisladas de músculo detrusor en humanos y animales.

La eficacia clínica de Mictonorm 30 mg se ha establecido en dos estudios clínicos controlados, randomizados y doble ciego en sujetos con vejiga hiperactiva.

Se ha realizado un estudio clínico pivotal para demostrar la eficacia de Mictonorm 30 mg en comparación con placebo y un comparador activo para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (ver resultados en la tabla inferior).

Tabla 1 /Resumen de resultados (promedio) tras 4 semanas de tratamiento con propiverina en un estudio clínico randomizado y doble ciego

	Mictonorm 30 mg (N=363)	Placebo (N=187)	Comparador activo* (N=360)
Número episodios incontinencia/24 horas			
Basal (BL)	3.4	3.5	3.4
Fin tratamiento (EoT)	0.9	1.7	1.1
Diferencia EoT-BL	-2.5	-1.8	-2.3
p-value**	<0.0001		0.0001
Número micciones/24 horas			
Basal (BL)	12.7	13.4	12.8
Fin tratamiento (EoT)	9.1	10.3	9.1
Diferencia EoT-BL	-3.6	-3.0	-3.7
p-value **	0.0002		0.0002
Número episodios urgentes/24 horas			
Basal (BL)	6.4	6.1	6.1
Fin tratamiento (EoT)	3.8	4.4	4.1
Diferencia EoT-BL	-2.9	-1.9	-2.5
p-value **	0.0028		0.1106

* propiverine hydrochloride 15 mg coated tablets (b.i.d.)

** versus placebo

Un ensayo clínico doble ciego y doble dummy de 8 semanas demostró no inferioridad por parte de Mictonorm 30 mg frente tolterodina 4 mg de liberación prolongada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales del principio activo

Propiverina se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal. También sufre un extensor efecto de primer paso. El efecto sobre las células lisas de la musculatura lisa de la vejiga se debe tanto al principio activo original como a sus tres metabolitos activos, que son rápidamente excretados por la orina.

Absorción

Tras la administración de Mictonorm 30 mg por vía oral, propiverina se absorbe en el tracto gastrointestinal llegando a concentraciones máximas en plasma a las 9,9 horas. La biodisponibilidad absoluta media de Mictonorm 30 mg es $60,8 \pm 17,3$ % (media aritmética \pm DS para $AUC_{0-\infty}$ (p.o.) / $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

Los alimentos no influyen en la farmacocinética de propiverina. La biodisponibilidad de propiverina tras la ingesta fue del 99% en comparación con la administración en ayunas. La administración de las cápsulas conducen a una concentración máxima media C_{max} – concentraciones de propiverina de unos 70 ng/ml, y se alcanzan a las 9,5 horas tras su administración. Los valores de C_{max} para el metabolito principal de propiverina, propiverina-N-óxido resultaron ligeramente elevados por la comida ($f = 1,26$), mientras la absorción permaneció inalterada. Propiverina-N-óxido evidenció para todos los parámetros farmacocinéticos un 90% de los intervalos de confianza en rangos aceptables.

No se requiere ajuste de dosis en relación con la ingesta de alimentos.

Distribución

Tras la administración de Mictonorm 30 mg, el estado de equilibrio se alcanza a los cuatro o cinco días a un nivel de concentración superior que al cabo de administrar una dosis única ($C_{promedio} = 71$ ng/ml). El volumen de distribución se determine en 21 voluntarios sanos tras administración intravenosa de propiverina hidrocloreuro en un rango de 125 a 473 l (media 279 l) resultando que una elevada cantidad de propiverina libre se distribuye hacia los compartimentos periféricos. Se liga a proteínas plasmáticas en un 90 - 95 % en cuanto a su componente principal, y sobre el 60% su metabolito principal.

Tabla 2/Características farmacocinéticas (media geométrica \pm DS) de propiverina en 10 voluntarios sanos tras una dosis única de Mictonorm 30 mg y propiverina hidrocloreuro 45 mg en cápsulas de liberación modificada:

Dosis [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 ± 2.4	9.9 ± 2.4

Figura 1/Concentraciones plasmáticas de propiverina en 10 voluntarios sanos tras una dosis única de Mictonorm 30 mg y propiverina hidrocloreuro 45 mg en cápsulas de liberación modificada:

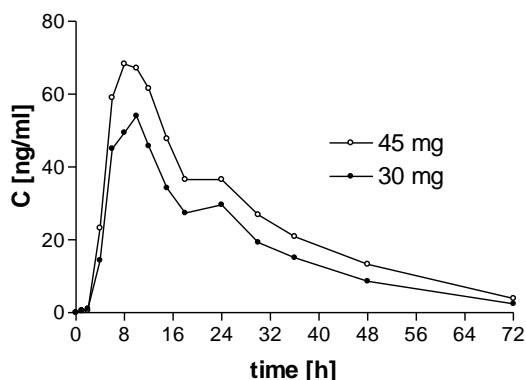
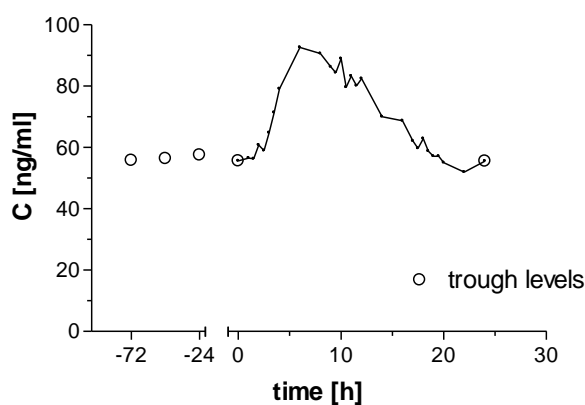


Tabla 3/Características del estado de equilibrio para propiverina tras administración de dosis repetida en 24 voluntarios sanos de propiverina hidrocloreuro 45 mg en cápsulas de liberación modificada, una vez al día durante 7 días:

	Media geométrica	Rango o \pm DS
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

Figura 2/Concentraciones plasmáticas de propiverina a día 7 y a diversos niveles tras administración de dosis repetida de propiverina hidrocloreuro 45 mg cápsulas de liberación modificada una vez al día durante 7 días:



Biotransformación

Propiverina es extensamente metabolizada por enzimas intestinales y hepáticas. La ruta metabólica primaria produce la oxidación de la piperidil-N mediada por CYP 3A4 y flavin-monooxigenasas (FMO) 1 y 3, y conduce a la formación de un N-óxido mucho menos activo y que excede en concentración notablemente al componente original. En orina se han identificado 4 metabolitos; tres de ellos son farmacológicamente activos y contribuyen a la eficacia terapéutica.

En vitro se detecta una ligera inhibición de CYP 3A4 y CYP 2D6, que se produce a concentraciones que superan de 10 a 100 veces la concentración plasmática terapéutica.

Eliminación

Tras la administración de una dosis oral de 30 mg de ^{14}C -propiverina hidrocloreto en voluntarios sanos, se recuperó un 60 % de radiactividad en orina y un 21 % en heces a lo largo de 12 días. En orina se excreta menos del 1% de una dosis oral en forma inalterada. El aclaramiento medio total tras una dosis única de 30 mg es 71 ml/min (191 – 870 ml/min).

Linealidad/no linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de propiverina tras una administración oral de 10 – 45 mg de propiverina hidrocloreto están en relación lineal con la dosis.

Figura 3/Correlación entre la dosis oral de liberación prolongada de propiverina y $\text{AUC}_{0-\infty}$ resultante:

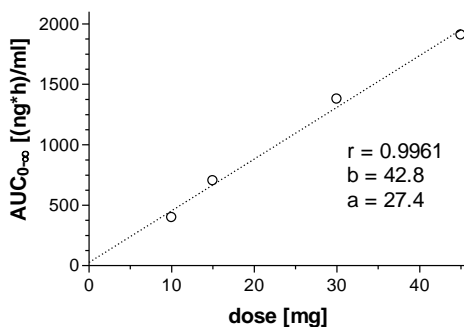
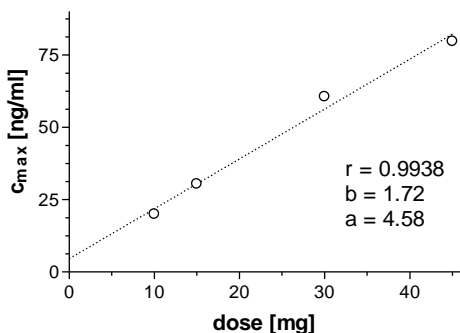


Figura 4/Correlación entre la dosis oral de liberación prolongada de propiverina y C_{max} resultante:



Características en pacientes

Insuficiencia renal:

La presencia de lesión renal severa no altera de forma significativa la disponibilidad de propiverina y su metabolito principal, propiverina-N-óxido, tal y como se deduce de un estudio a dosis única en 12 pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. No se recomienda ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática:

Se ha observado un estado de equilibrio similar a nivel farmacocinético en 12 pacientes con lesión hepática debida a hígado graso cuando se comparan con 12 sujetos sanos control. No se dispone de datos en lesión hepática de grado severo.

Edad:

La comparación de concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio no muestra diferencias entre los pacientes de edad más avanzada (60-85 años, media 68) y sujetos voluntarios jóvenes. El ratio entre fármaco original y metabolito permanece inalterado en los pacientes de más edad, confirmando que la conversión metabólica de propiverina en su principal metabolito, propiverina-N-óxido, ni es afectada por la edad ni tampoco es un factor limitante en la excreción global. Como se ha evidenciado bioequivalencia entre propiverina hidrocloreuro 15 mg comprimidos recubiertos 3 veces al día y propiverina hidrocloreuro 45 mg cápsulas de liberación modificada una vez al día en un ensayo que cumple GCP, lo mismo se puede concluir para Mictonorm 30 mg.

Pacientes con glaucoma:

El tratamiento con Mictonorm 30 mg no provoca increment de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto ni en pacientes tratados (controlados) con glaucoma de ángulo cerrado. Esto se ha demostrado en dos estudios controlados con propiverina hidrocloreuro 15 mg comprimidos recubiertos 3 veces al día frente a placebo, durante 7 días.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios a largo término en dos especies mamíferas, el efecto principal relacionado con el tratamiento fueron alteraciones en el hígado (incluida elevación de los enzimas hepáticos). Estos efectos se caracterizaron por hipertrofia hepática y degeneración grasa. La degeneración grasa resultó reversible tras cesar el tratamiento. En estudios en animales, cuando el fármaco se administró por vía oral a dosis elevadas en hembras preñadas, se produjo un retraso esquelético en las camadas. En mamíferos en estando de lactancia, propiverina se excretó por la leche materna.

No se ha apreciado evidencia de mutagenicidad. El estudio de carcinogenicidad llevado a cabo en ratones, tras dosis elevadas se evidenció una incidencia elevada de adenoma hepatocelular y carcinoma en machos. En el estudio de carcinogenicidad llevado a cabo en ratas, tras dosis elevadas se observó adenoma hepatocelular, adenoma renal y papiloma de vejiga urinaria en los machos, mientras las hembras mostraron tras dosis elevadas pólipos en el estroma endometrial. Tanto los tumores en ratón como los de rata se consideraron específicos de la especie y por lo tanto sin relevancia clínica.

No se observaron efectos sobre la fertilidad en machos y hembras, ni en el comportamiento durante la reproducción, en los estudios toxicológicos llevados a cabo en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Microgránulos

ácido cítrico
povidona
lactosa monohidrato
talco
trietil citrato
estearato de magnesio
ácido metacrílico –metil metacrilato copolímero (1:1)
ácido metacrílico –metil metacrilato copolímero (1:2)
copolímero de metacrilato de amonio tipo A
copolímero de metacrilato de amonio tipo B

Cápsula

gelatina
dióxido de titanio E171
óxido de hierro rojo E172
óxido de hierro amarillo E172

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad
No conservar a temperatura superior a 25°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/PVDC con una lámina de aluminio en envases con 7, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 o 280 cápsulas
Pueden no ser comercializados todos los formatos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LACER, S.A.
Sardenya 350
08025 Barcelona- España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2017