RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mictonorm 15 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de chlorhydrate de propivérine (équivalant à 13,64 mg de propivérine).

Excipients à effet notoire : Lactose monohydraté (100,7 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé
Comprimés pelliculés, ronds, blancs et biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire et/ou de l'augmentation de la fréquence et urgence urinaire comme cela peut arriver aux patients qui présentent un syndrome de vessie hyperactive ou une hyperactivité détrusorienne neurologique (hyperflexie du détrusor) suite à des blessures au niveau de la moelle épinière, comme une paraplégie par lésion transversale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Comprimés pelliculés à usage orale.

Les doses quotidiennes recommandées sont les suivantes :

Adultes : la dose standard recommandée est d'un comprimé pelliculé (= 15 mg de chlorhydrate de propivérine) deux fois par jour. Il est possible de passer à trois fois par jour. Certains patients peuvent réagir à partir d'un dosage de 15 mg par jour.
Pour l'hyperactivité détrusorienne neurologique, une dose d'un comprimé pelliculé trois fois par jour est recommandée. La dose quotidienne maximale recommandée est de 45 mg.

Personnes âgées : Il n'y a normalement pas de dosage spécifique aux personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique : En raison d'un manque de données, Mictonorm ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

La prudence doit être exercée et les médecins doivent surveiller attentivement les patients pour des effets indésirables dans les cas suivants (voir rubriques 4.4, 4.5, 5.2) :

Utilisation en cas de déficience rénale

Les patients qui présentent une déficience légère ou modérée de la fonction rénale ne nécessitent pas d'ajustement posologique, mais ils doivent être traités avec prudence. Pour les patients qui présentent une déficience importante de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la dose quotidienne maximale est de 30 mg.

Utilisation en cas de déficience hépatique
Les patients qui présentent une déficience modérée de la fonction hépatique ne nécessitent pas de modification de la dose, mais le traitement doit s'effectuer avec prudence. Aucune étude n'a été réalisée pour étudier l'utilisation de propivérine chez les patients qui présentent une déficience hépatique modérée à grave. L'utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Patients recevant un traitement concomitant avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 associés au méthimazole
Chez les patients recevant des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la monooxygénase à flavine (FMO), tels que le méthimazole associé à de puissants inhibiteurs du CYP 3A4/5, le traitement doit débuter par une dose de 15 mg par jour. Cette dose peut ensuite être revue pour une dose supérieure. Il convient toutefois d'être prudent et les médecins doivent suivre ces patients attentivement pour détecter tout effet indésirable (voir rubriques 4.5, 5.2).

Un repas à forte teneur en graisse augmente la biodisponibilité de la propivérine. Ainsi, la propivérine doit être prise avant un repas, en particulier chez les patients qui présentent une déficience rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 et chez les patients souffrant de l'un des troubles suivants :

- obstruction de l'intestin
- obstruction significative du débit de la vessie, une rétention urinaire pouvant être anticipée
- myasthénie gravis
- atonie intestinale
- colite ulcéreuse sévère
- mégacôlon toxique
- glaucome à angle fermé non contrôlé
- déficience hépatique modérée à sévère
- tachyarythmies

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients qui souffrent de :
- une neuropathie autonome
- une déficience rénale (voir rubrique 4.2)
- une déficience hépatique (voir rubrique 4.2)

Les symptômes des maladies suivantes risquent d'être aggravés suite à l'administration de ce médicament :
- grave insuffisance cardiaque congestive (NYHA IV)
- grossissement prostatique
- hernie diaphragmatique avec œsophagite de reflux

- arythmie cardiaque
- tachycardie

La propivérine, comme les autres anticholinergiques, provoque de la mydriase. C'est pourquoi le risque d'induire un glaucome à angle fermé aigu chez les personnes prédisposées avec de faibles angles de la chambre antérieure peut être accru.

Il a été rapporté que les médicaments de cette classe, y compris la propivérine, induisent ou précipitent un glaucome à angle fermé aigu.
La pollakiurie et la nycturie dues à une maladie rénale ou à une insuffisance cardiaque congestive, ainsi que les maladies organiques de la vessie (comme les infections du tractus urinaire et les tumeurs malignes), doivent être exclues avant le traitement.

Ce médicament contient du monohydrate de lactose.
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit de lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Effets accrus en raison d'une administration concomitante d'antidépresseurs tricycliques (ex : imipramine), de tranquillisants (ex : benzodiazépines), d'anticholinergiques (si administrés en traitement systématique), d'amantadine, de neuroleptiques (ex : phénothiazines) et de substances adrénergiques (bêta-sympathicomimétiques).
- Effets réduits en raison d'une administration concomitante de médicaments cholinergiques.
- Baisse de la tension artérielle chez les patients traités avec de l'isoniazide.
- L'effet des prokinétiques tels que le métoclopramide peut être réduit.
- Des interactions pharmacocinétiques sont possibles avec d'autres médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). Toutefois, une augmentation très prononcée des concentrations de tels médicaments n'est pas prévue car les effets de la propivérine sont faibles comparés aux inhibiteurs enzymatiques classiques (comme le kétoconazole ou le jus de pamplemousse). La propivérine peut être considérée comme un faible inhibiteur du CYP 3A4. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients recevant de manière concomitante de puissants inhibiteurs du CYP 3A4, tels que les azoles antifongiques (ex : kétoconazole, itraconazole) ou des antibiotiques macrolides (ex : érythromycine, clarithromycine).
- Patients recevant un traitement concomitant avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 associés au méthimazole :
  Chez les patients recevant des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de la monooxygénase à flavine (FMO), tels que le méthimazole associé à de puissants inhibiteurs du CYP 3A4/5, le traitement doit débuter par une dose de 15 mg par jour. Cette dose peut ensuite être revue pour une dose supérieure. Il convient toutefois d'être prudent et les médecins doivent suivre ces patients attentivement pour détecter tout effet indésirable (voir rubriques 4.2, 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la propivérine chez les femmes enceintes.
Les études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).
Propivérine n'est pas recommandé durant la grossesse.

Allaitement
On ignore si la propivérine ou les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles sur l'animal ont montré une excrétion de propivérine ou de ses métabolites dans le lait. Un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peut être exclu.
Une décision doit être prise, soit interrompre l'allaitement soit interrompre le traitement de propivérine en tenant compte du bénéfice pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme qui allaite.

Fertilité
Il n'y a pas de données concernant les humains sur l'effet de la propivérine sur la fertilité. Les études animals ne révèlent pas d'effets indésirables directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.
La propivérine peut produire de la somnolence et une vision floue. Cela peut nuire à la capacité du patient, lorsqu'il prend ce médicament, à exercer des activités exigeant une promptitude mentale, telles que la conduite d'un véhicule ou l'usage d'autre machine, ou à exercer un travail dangereux.
Les médicaments sédatifs peuvent accroître la somnolence liée à la propivérine.

4.8 Effets indésirables

Au sein de chaque système d'organe, les effets indésirables sont classés sous les rubriques de fréquence, utilisant l'usage suivant :
Très fréquent (≥1/10)
Fréquent (≥1/100, <1/10)
Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100)
Rare (≥1/10.000, <1/1.000)
Très rare (<1/10.000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tous les effets indésirables sont transitoires et disparaissent entre 1 et 4 jours maximum après une diminution de la dose ou après l'arrêt du traitement.

Affections du système immunitaire
Rare : hypersensibilité

Affections psychiatriques
Très rare : agitation, confusion
Fréquence indéterminée : hallucination

Affections du système nerveux
Fréquent : céphalées
Peu fréquent : tremblements, vertiges, dysgueusie
Fréquence indéterminée : trouble du langage

Affections oculaires
Fréquent : troubles de l'accommodation, anomalies de la vision

Affections cardiaques

Rare :	tachycardie
Très rare :	palpitations

Affections vasculaires

Peu fréquent :	baisse de la pression sanguine avec somnolence, rougissement

Affections gastro-intestinales

Très fréquent :	sécheresse buccale
Fréquent :	constipation, douleurs abdominales, dyspepsie
Peu fréquent :	nausées/vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :	prurit
Rare :	éruption cutanée

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent :	rétention urinaire, symptômes de la vessie et de l'urètre

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent :	fatigue

Au cours des traitements à long terme, les enzymes hépatiques doivent être contrôlées, car des modifications réversibles des enzymes hépatiques peuvent se produire dans de rares cas.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes
Un surdosage d'antagoniste du récepteur muscarinique comme la propivérine peut entraîner de graves effets anticholinergiques. Des troubles du système nerveux périphérique et central peuvent se produire, tels que :

- sécheresse sévère de la bouche
- bradycardie, qui peut conduire ultérieurement à de la tachycardie
- mydriase et trouble de l'accomodation
- rétention urinaire
- inhibition de la motilité intestinale
- agitation, confusion, hallucination, confabulation
- vertiges, nausées, troubles de la parole, faiblesse musculaire

Traitement

- En cas de surdosage de propivérine, le patient doit être traité par l'administration d'une suspension de charbon activé et de grandes quantités d'eau.

- Le lavage d'estomac ne doit être envisagé que moyennant une intubation protectrice à l'aide d'un tube lubrifié (sécheresse des muqueuses) et s'il est réalisé dans l'heure qui suit l'ingestion de la propivérine. Ne pas faire vomir.
- La diurèse forcée et l'hémodialyse n'augmentent pas efficacement l'élimination rénale.
- En présence de graves effets anticholinergiques centraux, tels qu'hallucinations ou excitation extrême, l'administration de physostigmine peut être tentée en antidote.
- Convulsions ou excitation extrême : traitement par benzodiazépines.
- Insuffisance respiratoire : traitement par ventilation artificielle.
- Rétention urinaire : traitement par cathétérisme.
- Mydriase : traitement par pilocarpine en collyre et/ou tamisage des lumières dans la chambre du patient

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : G04B D06
Classe pharmacothérapeutique : médicaments de l'instabilité vésicale et de l'incontinence,

Mécanisme d'action
Inhibition de l'influx de calcium et modulation du calcium intracellulaire dans les cellules musculaires lisses de la vessie entraînant une spasmolyse musculotropique.
Inhibition de la connexion efférente du nerf pelvien en raison de l'action anticholinergique.

Effets pharmacodynamiques
Dans des modèles animaux, le chlorhydrate de propivérine entraîne une baisse de la pression intravésicale qui dépend de la dose et une augmentation de la capacité de la vessie.
Cet effet est basé sur l'addition des propriétés pharmacologiques de la propivérine et de trois métabolites urinaires actifs, comme cela a été démontré sur des lamelles de détrusor isolées d'origine humaine et animale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales de la substance active
La propivérine est presque entièrement absorbée depuis le tractus gastro-intestinal. Elle est soumise au métabolisme de premier passage hépatique extensif. Les effets sur les cellules musculaires lisses de la vessie sont dûs au composant parent et aux trois métabolites actifs, qui sont rapidement excrétés dans l'urine.

Absorption
La bioéquivalence de Mictonorm 15 mg comprimés pelliculés avec le médicament de référence Mictonorm 15 mg comprimés enrobés a été mise en évidence par une étude de biodisponibilité appropriée.
Après l'administration orale de Mictonorm 15 mg comprimés pelliculés, la propivérine est rapidement absorbée depuis le tractus gastro-intestinal, les concentrations maximales dans le plasma étant atteintes après 2,3 heures. La biodisponibilité absolue moyenne des comprimés de Mictonorm est de 40,5 % (moyenne arithmétique pour $AUC_{0-\infty}$ (p.o.) / $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

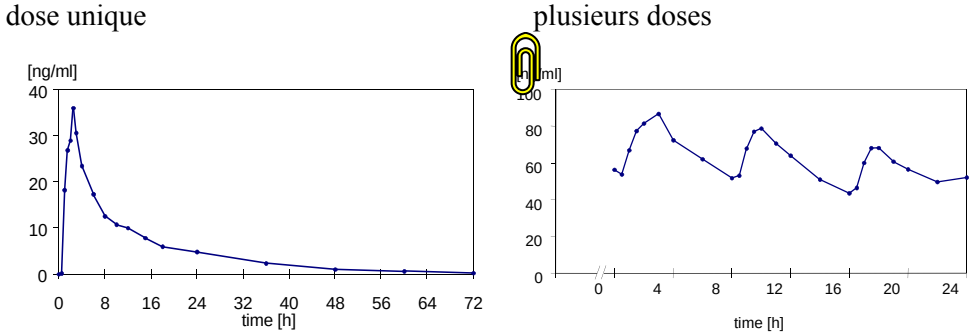
La prise de nourriture augmente la biodisponibilité de la propivérine (augmentation moyenne de 1,3 fois), mais n'affecte pas significativement les concentrations maximales de propivérine dans le plasma ni de son métabolite principal, le propivérine-N-oxyde. La différence de biodisponibilité est peu susceptible d'avoir une importance clinique, mais l'ajustement de la dose en fonction de la prise de nourriture peut être requis chez les patients souffrant d'une déficience de la fonction hépatique ou rénale. Une prise régulière avant les repas est donc

recommandée.

Distribution

Après l'administration de comprimés de Mictonorm trois fois par jour, l'état d'équilibre est atteint après quatre à cinq jours à un niveau de concentration plus élevé qu'après une application à dose unique ($C_{moyenne}$ = 61 ng/ml). Il a été estimé chez 21 volontaires sains après l'administration par voie intraveineuse de chlorhydrate de propivérine que le volume de distribution était compris entre 125 et 473 l (moyenne 279 l), ce qui indique qu'une grande quantité de propivérine disponible est distribuée vers les compartiments périphériques. La liaison aux protéines du plasma est de 90 à 95 % pour le composant parent et d'environ 60 % pour le métabolite principal.

Concentrations de propivérine dans le plasma de 16 volontaires sains après administration unique et répétée de comprimés de Mictonorm (trois fois par jour pendant 6 jours):



Caractéristiques d'état d'équilibre de la propivérine suite à l'administration de plusieurs doses de comprimés de Mictonorm (trois fois par jour pendant 6 jours) chez 16 volontaires sains :

Intervalle entre les doses [h]	$AUC_{0-\tau}$ [ng·h/ml]	CV [%]	PTF [%]	CV [%]	$C_{moyenne}$ [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 de variation
PTF : peak trough fluctuation

Biotransformation

La propivérine est métabolisée de manière extensive par les enzymes hépatiques et intestinales. La voie métabolique principale implique l'oxydation du piperidyl-N et est facilitée par le CYP 3A4 et les flavin-monooxygénases (FMO) 1 et 3 et entraîne la formation du N-oxyde beaucoup moins actif, dont la concentration dans le plasma dépasse largement celle du composant parent. Quatre métabolites ont été identifiés dans l'urine ; trois d'entre eux sont actifs pharmacologiquement et peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique des comprimés de Mictonorm.

In vitro, il existe une légère inhibition du CYP 3A4 et du CYP 2D6 détectables, qui se produit à des concentrations qui dépassent de 10 à 100 fois les concentrations thérapeutiques dans le plasma (voir rubrique 4.5).

Elimination

Suite à l'administration d'une dose orale de 30 mg de ^{14}C-chlorhydrate de propivérine chez des volontaires sains, 60 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 21 % dans les

fèces dans les 12 jours. Moins de 1 % d'une dose orale est excrété dans l'urine sans modification. La clairance totale moyenne avec l'administration d'une dose unique de 30 mg est de 371 ml/min (191 à 870 ml/min). Sur trois études auprès de 37 volontaires sains au total, l'élimination moyenne de demi-vie était respectivement de 14,1 ; 20,1 et 22,1 heures.

Linéarité / non-linéarité
Les paramètres pharmacocinétiques de la propivérine et du propivérine-N-oxyde après l'administration orale de 10 à 30 mg de chlorhydrate de propivérine présentent une relation linéaire à la dose. Il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique entre l'état d'équilibre et l'administration d'une dose unique.

Caractéristiques chez les patients
Déficience rénale :
Une grave déficience rénale n'altère pas de manière significative l'élimination de la propivérine et de son métabolite principal, le propivérine-N-oxyde, comme l'a indiqué une étude à dose unique auprès de 12 patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min. Aucun ajustement de dose n'est recommandé tant que la dose quotidienne totale ne dépasse pas 30 mg (c.à.d. Mictonorm administré deux fois par jour). Si une dose supérieure (c.à.d. 45 mg) est administrée, un titrage de dose précis est recommandé en considération des effets anticholinergiques comme marqueur de la tolérabilité.

Insuffisance hépatique :
La pharmacocinétique d'état d'équilibre chez 12 patients présentant une déficience légère à modérée de la fonction du foie en raison d'une stéatose hépatique était similaire à celle de 12 contrôles sur des volontaires sains. Aucune donnée n'est disponible pour une insuffisance hépatique grave.

Âge :
La comparaison des concentrations plasmatiques réelles pendant l'état d'équilibre (Mictonorm trois fois par jours pendant 28 jours) ne révèle aucune différence entre les patients âgés (60 à 85 ans ; moyenne 68) et les jeunes sujets sains. Le rapport entre composant parent et métabolite reste inchangé chez les patients âgés, ce qui indique que la conversion métabolique de la propivérine vers son métabolite principal, le propivérine-N-oxyde, n'est pas liée à l'âge et ne limite pas l'excrétion globale.

Patients avec glaucome :
La pression intra-oculaire chez les patients qui présentent un glaucome à angle ouvert et chez les patients qui présentent un glaucome à angle fermé traité (contrôlé) n'augmente pas sous l'effet de Mictonorm administrés trois fois par jour, comme l'ont démontré deux études avec contrôle par placebo.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études avec dose orale à long terme sur deux espèces de mammifères, le principal effet lié au traitement a été des modifications au niveau du foie (y compris une augmentation des enzymes hépatiques). Elles étaient caractérisées par une hypertrophie hépatique et une dégénérescence graisseuse. La dégénérescence graisseuse était réversible après arrêt du traitement.
Aucun effet n'a été observé sur la fertilité masculine et féminine et le comportement de reproduction lors d'études toxicologiques sur des rats.
Au cours d'études sur des animaux, un retard osseux de la descendance a été observé lorsque le médicament était administré oralement à fortes doses à des femelles enceintes. Chez des mammifères allaitants, la propivérine était excrété dans le lait.
Il n'y avait aucune preuve de mutagénicité. L'étude de cancérogénicité sur des souris a indiqué une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles

ayant reçu des doses élevées. L'étude de cancérogénicité sur des rats a fait apparaître des adénomes hépatocellulaires, des adénomes rénales et des papillomes de la vessie chez les mâles ayant reçu des doses élevées, tandis que des polypes stromaux de l'endomètre ont été constatés chez les femelles ayant reçu des doses élevées. Les tumeurs des rats et des souris ont été considérées comme spécifiques à ces espèces, et donc sans incidence clinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
- lactose monohydraté
- cellulose en poudre
- stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé
- hypromellose
- cellulose microcristalline
- acide stéarique
- talc
- dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium sont disponibles dans une boîte en carton avec 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 112, 168, 252 ou 300 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Consilient Health Ltd
Floor 3, Block 3, Miesian Plaza Dublin 2, D02 Y754
Irlande

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE346884

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : **07/09/2009**
Date de dernier renouvellement : 17/12/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2023