

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mictonorm 15 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere filmomhulde tablet bevat 15 mg propiverinehydrochloride (overeenkomend met 13,64 mg propiverine).

Hulpstof met bekend effect: Lactosemonohydraat (100,7 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte, biconvexe, ronde, filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van urine-incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie en -urgentie zoals kan voorkomen bij patiënten met overactieve blaassyndroom of neurogene detrusor overactiviteit (detrusor hyperreflexia) te wijten aan ruggenmergletsels, bv. transversale lesie paraplegie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Filmomhulde tabletten voor oraal gebruik.

De aanbevolen dagelijkse doseringen zijn als volgt:

Volwassenen: Als standaarddosis wordt één filmomhulde tablet (= 15 mg propiverinehydrochloride) tweemaal daags aanbevolen, dit kan verhoogd worden tot driemaal daags. Sommige patiënten kunnen reeds reageren op een dosering van 15 mg daags.

Voor neurogene detrusor overactiviteit wordt een dosis van één filmomhulde tablet driemaal daags aanbevolen. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 45 mg.

Ouderen: Over het algemeen is er geen speciaal doseringsregime voor ouderen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten: Door een gebrek aan gegevens dient Mictonorm niet bij kinderen gebruikt te worden.

Voorzichtigheid is geboden en artsen moeten patiënten zorgvuldig controleren op bijwerkingen in de volgende gevallen (zie rubrieken 4.4, 4.5, 5.2):

Gebruik bij nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met milde of matige beschadiging van de nierfunctie is geen dosisaanpassing nodig; zij dienen echter met voorzichtigheid behandeld te worden. Bij patiënten met ernstige beschadiging van de nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de maximale dagelijkse dosis 30 mg.

Gebruik bij leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met milde leverfunctiebeschadiging is er geen nood aan een dosisaanpassing; behandeling dient echter met voorzichtigheid voortgezet te worden. Er werden geen studies uitgevoerd om het gebruik van propiverine bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiebeschadiging te onderzoeken. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij deze patiënten.

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die krachtige CYP 3A4-inhibitoren zijn en met methimazol

Bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die krachtige flavine-bevattende monooxygenase (FMO)-inhibitoren zijn, zoals methimazol, in combinatie met krachtige CYP 3A4/5-inhibitoren dient de behandeling gestart te worden met een dosis van 15 mg per dag. De dosis kan daarna getitreerd worden naar een hogere dosis. Voorzichtigheid is echter geboden en artsen dienen deze patiënten nauwkeurig op te volgen voor bijwerkingen (zie rubrieken 4.5, 5.2).

Een maaltijd met een hoog vetgehalte verhoogt de biologische beschikbaarheid van propiverine. Daarom dient propiverine genomen te worden vóór een maaltijd, in het bijzonder bij patiënten met nier- of leverbeschadiging (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met een aangetoonde overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen en bij patiënten die lijden aan één van de volgende aandoeningen:

- obstructie van de darm
- significante graad van obstructie van de blaasuitgang waar urineretentie kan verwacht worden
- myasthenia gravis
- dermatonie
- ernstige colitis ulcerosa
- toxische megacolon
- ongecontroleerd gesloten hoek glaucoom
- matige of ernstige leverfunctiestoornis
- tachyritmie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het geneesmiddel dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die lijden aan:

- autonome neuropathie
- nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2)
- leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2)

Symptomen van de volgende ziekten kunnen verergeren na toediening van het geneesmiddel:

- ernstig congestief hartfalen (NYHA IV)
- prostaatvergroting
- hernia hiatus met reflux-oesofagitis
- cardiale aritmie
- tachycardie

Propiverine, zoals andere anticholinergica, induceert mydriasis. Daarom kan het risico op het induceren van acuut gesloten hoek glaucoom verhoogd zijn bij personen met vernauwde kamerhoeken in de voorste oogkamer.

Van geneesmiddelen van deze klasse, waaronder propiverine, werd gerapporteerd dat ze acuut gesloten hoek glaucoom induceren of versnellen.

Pollakiurie en nycturie ten gevolge van nierziekte of congestief hartfalen, zowel als organische blaasziekten (bv. urineweginfecties, maligniteit) dienen uitgesloten te worden vóór de behandeling.

Dit product bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- Toegenomen effecten te wijten aan gelijktijdige medicatie met tricyclische antidepressiva (bv. imipramine), kalmeermiddelen (bv. benzodiazepines), anticholinergica (wanneer systemisch gebruikt), amantadine, neuroleptica (bv. fenothiazinen) en beta-adrenoreceptoragonisten (beta-sympathicomimetica).
- Verminderde effecten te wijten aan gelijktijdige medicatie met cholinerge geneesmiddelen.
- Verminderde bloeddruk bij patiënten die behandeld worden met isoniazide.
- Het effect van prokinetica zoals metoclopramide kan verminderd zijn.
- Farmacokinetische interacties zijn mogelijk met andere geneesmiddelen gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP 3A4). Echter, een erg uitgesproken toename van de concentratie van dergelijke geneesmiddelen wordt niet verwacht aangezien de effecten van propiverine klein zijn vergeleken met klassieke enzyminhibitoren (bv. ketoconazol of pompelmoessap). Propiverine kan gezien worden als een zwakke inhibitor van CYP 3A4. Farmacokinetische studies met patiënten die gelijktijdig krachtige CYP 3A4-inhibitoren zoals azole-antischimmelp producten (bv. ketoconazol, itraconazol) of macrolide-antibiotica (bv. erythromycine, clarithromycine) werden niet uitgevoerd.
- Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die krachtige CYP 3A4-inhibitoren zijn gecombineerd met methimazol:
Bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die krachtige flavine-bevattende monooxygenase (FMO)-inhibitoren zijn zoals methimazol in combinatie met krachtige CYP 3A4/5-inhibitoren dient de behandeling gestart te worden met een dosis van 15 mg per dag. Deze dosis kan daarna getitreerd worden naar een hogere dosis. Voorzichtigheid is echter geboden en artsen dienen deze patiënten nauwkeurig op te volgen voor bijwerkingen (zie rubrieken 4.2, 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van propiverine bij zwangere vrouwen. Dierenstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Propiverine wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Het is onbekend of propiverine of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de melk van vrouwen. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben een excretie van propiverine of zijn metabolieten in melk aangetoond. Een risico voor de pasgeborene of zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Er moet een beslissing worden genomen om de borstvoeding stop te zetten of om de behandeling met propiverine af te breken/er zich voor te onthouden rekening houdende met de voordelen van de borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van propiverine op de vruchtbaarheid bij mensen. Dierenstudies hebben geen directe of indirecte schadelijke effecten aangetoond op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd over het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Propiverine kan leiden tot slaperigheid en wazig zicht. Dit kan het vermogen van de patiënt om activiteiten uit te voeren die mentale alertheid vereisen, verminderen, zoals het bedienen van een

voertuig of andere machines, of om gevaarlijk werk uit te voeren gedurende de inname van dit geneesmiddel.

Sederende geneesmiddelen kunnen de slaperigheid veroorzaakt door propiverine versterken.

4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere systeem orgaanklasse, zijn de bijwerkingen gerangschikt per frequentie volgens de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Alle ongewenste effecten zijn tijdelijk en verminderen na een verminderde dosering of beëindiging van de behandeling na maximaal 1-4 dagen.

Immuunsysteem aandoeningen

Zelden: overgevoeligheid

Psychische stoornissen

Zeer zelden: rusteloosheid, verwardheid

Niet bekend: hallucinatie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Soms: tremor, duizeligheid, dysgeusie

Niet bekend: spraakstoornissen

Oogaandoeningen

Vaak: accommodatiestoornissen, abnormaal zicht

Hartaandoeningen

Zelden: tachycardie

Zeer zelden: hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Soms: verminderde bloeddruk met slaperigheid, blozen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: droge mond

Vaak: constipatie, buikpijn, dyspepsie

Soms: nausea/braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: jeuk

Zelden: huiduitslag (rash)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urineretentie, symptomen van blaas en urinebuis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid

Gedurende langetermijnbehandeling dienen de leverenzymen gecontroleerd te worden, aangezien reversiebele wijzigingen van de leverenzymen kunnen optreden in zeldzame gevallen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosis met de muscarinereceptorantagonist propiverine kan mogelijk resulteren in ernstige anticholinerge effecten. Stoornissen van het perifere en centrale zenuwstelsel kunnen optreden, zoals:

- ernstige droge mond
- bradycardie, welke mogelijk later leidt tot tachycardie
- mydriase en accommodatiestoornissen
- urineretentie
- verminderde intestinale motiliteit
- rusteloosheid, verwarring, hallucinaties, confabulatie
- duizeligheid, nausea, spraakstoornissen, spierzwakte

Behandeling

- In het geval van overdosering met propiverine dient de patiënt te worden behandeld met een suspensie van actieve kool met een voldoende hoeveelheid water.
- Maagspoeling kan enkel worden overwogen met beschermende intubatie, gebruik van een geoliede tube (droogheid van de mucosa) en wanneer uitgevoerd binnen het uur na inname van propiverine. Braken dient niet te worden geïnitieerd.
- Geforceerde diurese of hemodialyse is niet effectief voor het versnellen van de renale eliminatie.
- In het geval van ernstige centrale anticholinerge effecten zoals hallucinaties of uitgesproken opwindning kan antidootbehandeling met fystigmine worden geprobeerd.
- Convulsies of uitgesproken opwindning: behandeling met benzodiazepines.
- Respiratoire insufficiëntie: behandeling met kunstmatige beademing.
- Urineretentie: behandeling met catheterisatie.
- Mydriase: behandeling met oogdruppels met pilocarpine en/of het donker maken van de kamer van patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: G04B D06

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen bij overactieve blaas en incontinentie

Werkingsmechanisme

Inhibitie van de calciuminflux en modulatie van het intracellulair calcium in de gladde spiercellen van de urineblaas leidend tot musculotrope spasmyolyse.

Inhibitie van de efferente connectie van de *nervus pelvici* ten gevolge van de anticholinerge werking.

Farmacodynamische effecten

In dierenmodellen veroorzaakt propiverinehydrochloride een dosisafhankelijke afname van de intravesicale druk en een toename van de blaascapaciteit.

Het effect is gebaseerd op de som van de farmacologische eigenschappen van propiverine en drie actieve urinaire metabolieten zoals werd aangetoond in geïsoleerde detrusor strips van humane en dierlijke oorsprong.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen van de werkzame stof

Propiverine wordt bijna volledig geabsorbeerd vanuit het gastro-intestinaal stelsel. Het ondergaat een extensief first-pass-metabolisme. De effecten op de gladde spiercellen van de urineblaas zijn te wijten aan de hoofdcomponent en ook aan de drie actieve metabolieten, die snel worden geëxcreteerd in de urine.

Absorptie

De bio-equivalentie van Mictonorm 15 mg filmomhulde tabletten met het referentiegeneesmiddel Mictonorm 15 mg omhulde tabletten is aangetoond in een geschikte studie naar de biologische beschikbaarheid. Na orale toediening van Mictonorm 15 mg filmomhulde tabletten wordt propiverine snel geabsorbeerd vanuit het gastro-intestinaal stelsel met maximale plasmaconcentraties die bereikt worden na 2,3 uur. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van Mictonorm is 40,5% (wiskundige gemiddelde waarde voor $AUC_{0-\infty}$ (p.o.) / $AUC_{0-\infty}$ (IV)).

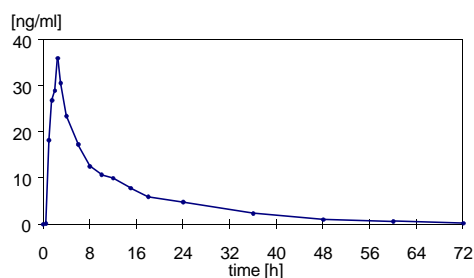
Inname van voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van propiverine (gemiddelde toename met 1,3) maar heeft geen significante invloed op de maximale plasmaconcentraties van propiverine of zijn hoofdm metaboliet propiverine-N-oxide. Dit verschil in biologische beschikbaarheid heeft waarschijnlijk geen klinische betekenis maar aanpassing van de dosis in relatie tot inname van voedsel kan nodig zijn bij patiënten die lijden aan een beschadigde nier- of leverfunctie. Daarom is een regelmatige inname vóór de maaltijden aangeraden.

Distributie

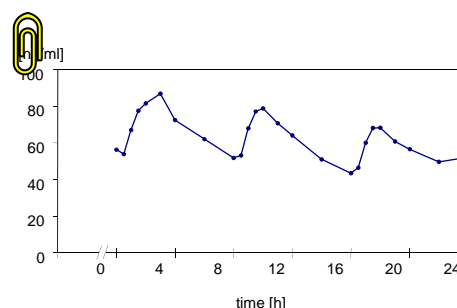
Na toediening van Mictonorm driemaal daags, wordt de steady state bereikt na vier tot vijf dagen bij een hogere concentratiewaarde dan na een enkelvoudige toediening ($C_{\text{gemiddelde}} = 61 \text{ ng/ml}$). Na intraveneuze toediening van propiverinehydrochloride aan 21 gezonde vrijwilligers bleek het distributievolume te variëren van 125 tot 473 l (gemiddeld 279 l) wat erop wijst dat een grote hoeveelheid propiverine wordt gedistribueerd naar perifere compartimenten. De binding aan plasmaproteïnen is 90-95% voor de hoofdcomponent en ongeveer 60% voor de hoofdm metaboliet.

Plasmaconcentraties van propiverine bij 16 gezonde vrijwilligers na enkelvoudige en herhaalde toediening van Mictonorm (driemaal per dag gedurende 6 dagen):

Enkelvoudige dosis



Meervoudige dosis



Steady state kenmerken van propiverine na meervoudige toediening aan 16 gezonde vrijwilligers van Mictonorm (driemaal per dag gedurende 6 dagen):

Dosis interval	$AUC_{0-\tau}$	PTF	$C_{\text{gemiddeld}}$

[u]	[ng·u/ml]	CV [%]	[%]	CV [%]	[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: variatiecoëfficiënt

PTF: peak-trough fluctuatie

Biotransformatie

Propiverine wordt extensief gemetaboliseerd door intestinale enzymen en leverenzymen. De primaire metabole route omvat de oxidatie van de piperidyl-N en wordt gemedieerd door CYP 3A4 en flavinemonooxygenases (FMO) 1 en 3 en leidt tot de vorming van het veel minder actieve N-oxide, waarvan de plasmaconcentratie dat van de originele stof ruimschoots overtreft. Vier metabolieten zijn geïdentificeerd in de urine; drie hiervan zijn farmacologisch actief en kunnen bijdragen aan het therapeutisch effect van Mictonorm.

In vitro is er een lichte inhibitie van CYP 3A4 en CYP 2D6 waarneembaar wat optreedt bij concentraties 10 tot 100 maal boven de therapeutische plasmaconcentraties (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na toediening van een orale dosis van 30 mg ¹⁴C-propiverinehydrochloride aan gezonde vrijwilligers werd binnen 12 dagen 60% radioactiviteit teruggevonden in de urine en 21% in de faeces. Minder dan 1% van de orale dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De gemiddelde totale klaring na toediening van een enkele dosis van 30 mg is 371 ml/min (191 – 870 ml/min). In drie studies met een totaal aan 37 gezonde vrijwilligers was het gemiddelde eliminatiehalfleven respectievelijk 14,1; 20,1 en 22,1 uur.

Lineariteit/Non-lineariteit

Farmacokinetische parameters van propiverine en propiverine-N-oxide na orale toediening van 10-30 mg propiverinehydrochloride zijn lineair gerelateerd aan de dosis. Er zijn geen wijzigingen in de farmacokinetiek gedurende steady state in vergelijking met enkelvoudige toediening.

Eigenschappen bij patiënten

Verminderde nierfunctie:

Ernstige verminderde nierfunctie wijzigt de dispositie van propiverine en zijn hoofdmaboliet, propiverine-N-oxide, niet significant zoals kon worden afgeleid uit een studie met enkelvoudige dosis bij 12 patiënten met creatinineklaring < 30 ml/min. Er wordt geen dosisaanpassing aangeraden zolang de totale dagelijkse dosis niet hoger is dan 30 mg (d.w.z. Mictonorm toegediend tweemaal per dag) niet wordt overschreden. In geval een hogere dosis (d.w.z. 45 mg) wordt toegediend is een nauwkeurige titratie van dosis aangeraden met de anticholinerge effecten als merker voor de tolerantie.

Leverinsufficiëntie:

Twaalf patiënten met milde tot matig verminderde leverfunctie veroorzaakt door vette leverziekte vertoonden gelijkaardige steady state farmacokinetiek als 12 gezonde vrijwilligers. Er zijn geen gegevens beschikbaar van ernstig verminderde leverfunctie.

Leeftijd:

De vergelijking van dal plasmawaarden gedurende steady state (Mictonorm driemaal per dag gedurende 28 dagen) laat geen verschillen zien tussen oudere patiënten (60 – 85 jaar; gemiddeld 68) en jonge gezonde vrijwilligers. De verhouding hoofdcomponent en metaboliet blijft onveranderd bij oudere patiënten wat aangeeft dat metabole conversie van propiverine naar zijn hoofdmaboliet, propiverine-N-oxide, niet gerelateerd is aan leeftijd of geen limiterende stap is in de totale excretie.

Patiënten met glaucoom:

De intraoculaire druk bij patiënten met open hoek glaucoom en bij patiënten met een behandelde (gecontroleerde) gesloten hoek glaucoom wordt niet verhoogd door Mictonorm driemaal per dag, zoals aangetoond in twee placebo-gecontroleerde studies.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In lange termijn orale doseringsstudies in twee zoogdiersoorten was het belangrijkste behandelingsgerelateerde effect veranderingen in de lever (waaronder verhoging van leverenzymen). Deze worden gekarakteriseerd door hypertrofie van de lever en vette degeneratie. De vette degeneratie was omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling.

In toxicologische studies met ratten werden geen effecten waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en het voortplantingsgedrag.

In studies bij dieren trad skeletretardatie op in de nakomelingen bij orale toediening van hoge dosissen van het geneesmiddel aan zwangere vrouwtjes. Het geneesmiddel werd ook gesecreteerd in de melk van lacterende dieren.

Er was geen bewijs van mutageniciteit. De carcinogeniteitsstudie bij muizen toonde een verhoogde incidentie aan van hepatocellulaire adenomen en carcinomen bij mannelijke dieren die hoge dosissen hadden gekregen. In de carcinogeniteitsstudie bij ratten werden hepatocellulaire adenomen, nieradenomen en urineblaaspapillomen aangetoond bij mannelijke ratten die hoge dosissen kregen, terwijl bij vrouwelijke ratten endometriële stromale poliepen verhoogd waren bij hoge dosissen. Zowel de rat- als muistumoren werden beschouwd als zijnde soortspecifiek en hebben daarom geen klinische relevantie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

- lactosemonohydraat
- poedercellulose
- magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

- hypromellose
- microkristallijne cellulose
- stearinezuur
- talk
- titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen zijn verkrijgbaar in dozen met 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 112, 168, 252 of 300 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE346884

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/09/2009
Datum van laatste verlenging: 17/12/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2023