

# MICTONORM 15 mg Comprimés enrobés

MICTONORM 15 mg Comprimés enrobés

DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mictonorm<sup>®</sup> 15 mg Comprimés enrobés

(NYCOMED BELGIUM)

[Classification thérapeutique information goes here]

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient 15 mg de chlorhydrate de propiverine, équivalent à 13,64 mg de propiverine.

Pour des informations sur les excipients, voir la rubrique: Liste des excipients.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés

Comprimés enrobés de sucre, ronds, de couleur rose et biconvexes.

DONNEES CLINIQUES

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.

## Posologie et mode d'administration

Comprimés enrobés pour application orale.

Les doses quotidiennes recommandées sont les suivantes :

Adultes : la dose standard recommandée est d'un comprimé enrobé (= 15 mg de chlorhydrate de propiverine) 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 enrobé 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 Propriétés pharmacocinétiques).

### Utilisation en cas de déficience rénale :

Les patients qui présentent une déficience légère à modérée de la fonction rénale ne nécessitent pas de modification de la dose. Le traitement de ce groupe de patients exige une certaine 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 exige une certaine prudence. Le traitement des patients qui présentent une déficience modérée à grave n'est pas recommandé car aucune donnée n'est disponible.

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

Propriétés pharmacocinétiques).

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 du flavine-monoxygénase (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 être revue pour une dose supérieure. Il convient toutefois d'être prudent et les cliniciens doivent suivre ces patients attentivement pour détecter tout effet indésirable (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, Propriétés pharmacocinétiques).

Ce médicament contient 0,61 mg de glucose. Ainsi, une dose quotidienne de 2 comprimés enrobés apporte 1,22 mg de glucose.

### Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une hypersensibilité à la substance active ou à tout excipient 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 grave
- mégacôlon toxique
- glaucome à angle fermé non contrôlé
- déficience hépatique modérée à grave
- tachyarythmies

### Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients qui souffrent de :

- neuropathie autonome
- déficience rénale
- déficience hépatique

Les symptômes des maladies suivantes risquent d'être aggravés suite à l'administration de ce médicament :

- grave insuffisance cardiaque congestive (NYHA IV)
- hypertrophie prostatique
- hernie diaphragmatique avec œsophagite du reflux
- arythmie cardiaque
- tachycardie

La propiverine, 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 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.

Chez les patients recevant des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du 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 être revue pour une dose supérieure. Il convient toutefois d'être prudent (voir Posologie et mode d'administration, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, Propriétés pharmacocinétiques).

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).

Le rouge cochenille A (E124, laque) peut provoquer des réactions allergiques.

En raison d'un manque de données, les comprimés enrobés Mictonorm® 15 mg ne doivent pas être utilisés chez l'enfant.

## 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, 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 la 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 propiverine sont faibles comparés aux inhibiteurs enzymatiques classiques (comme le kétoconazole ou le jus de pamplemousse). La propiverine peut être considérée comme un faible inhibiteur du cytochrome P450 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).

Chez les patients recevant des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du 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 être revue pour une dose supérieure. Il convient toutefois d'être prudent (voir Posologie et mode d'administration, Propriétés pharmacocinétiques).

## Grossesse et allaitement

Lors d'études chez l'animal, un retard osseux a été observé dans la descendance

lorsque le médicament était administré oralement à fortes doses à des femmes enceintes,. Ce médicament était également secrété dans le lait des mammifères allaitant.

Il convient donc de ne pas administrer de chlorhydrate de propiverine à des femmes enceintes ou qui allaitent.

## Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le chlorhydrate de propiverine 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 au chlorhydrate de propiverine.

## Effets indésirables

Effets indésirables	Classe de système d'organes (troubles d'après MedDRA)
Très fréquents (>1/10)	
Bouche sèche	Gastro-intestinal
Fréquents (>1/100, <1/10)	
Accommodation anormale, troubles d'accommodation, vision anormale	Affections oculaires
Fatigue, Mal de tête	Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Douleur au niveau de l'abdomen, dyspepsie	Gastro-intestinal
Constipation	Gastro-intestinal
Peu fréquents (>1/1 000, <1/100)	
Nausée/ vomissement	Gastro-intestinal
Étourdissements	Système nerveux
Tremblements	Système nerveux
Rétention urinaire	Système urinaire
Flushing	Vasculaire
Parageusie	Sens spéciaux - autres troubles
Baisse de la tension artérielle avec somnolence	Vasculaire
Rares (>1/10 000, <1/1 000)	
Rash du à l'idiosyncrasie (chlorhydrate de propiverine) ou hypersensibilité (excipients, ex : colorant)	Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Très rares (<1/10 000, y compris rapports isolés)	
Palpitation	Cardiaque
Agitation, confusion	Psychiatrique

Tous les effets indésirables sont transitoires et disparaissent après une réduction

de dose ou l'arrêt du traitement après 1 à 4 jours au maximum.

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. Il est recommandé de contrôler la tension intra oculaire chez les patients qui présentent un risque de développement de glaucome.

Une attention particulière doit être portée au volume d'urine résiduel en cas d'infection du tractus urinaire.

## Surdosage

Un surdosage d'antagoniste du récepteur muscarinique comme le chlorhydrate de propiverine peut entraîner des effets anticholinergiques centraux, tels qu'une agitation, des étourdissements, des vertiges, des troubles de la parole et de la vision et des faiblesses musculaires. Par ailleurs, il existe des possibilités de forte sécheresse des muqueuses, de tachycardie et de rétention urinaire.

Le traitement doit être symptomatique et de soutien. La gestion du surdosage peut inclure le déclenchement du vomissement ou le lavage d'estomac à l'aide d'un tube lubrifié (attention : sécheresse des muqueuses !), suivi d'un traitement symptomatique et de soutien comme pour un surdosage d'atropine (ex : physostigmine) avec un dosage de 1,0 à 2,0 mg chez l'adulte par lente injection intraveineuse (peut être répété si nécessaire jusqu'à un total de 5 mg).

Une fille de 14 ans ayant ingéré 450 mg de chlorhydrate de propiverine a été atteinte de confabulation. Cette adolescente a entièrement récupéré.

## PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : spasmolytiques urinaires, Code ATC : G04B D06

#### *Mode 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*

Sur des modèles animaux, le chlorhydrate de propiverine 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 propiverine et de trois métabolites urinaires actifs, comme cela a été démontré sur des lamelles de détrusor isolées d'origine humaine et animale.

#### Propriétés pharmacocinétiques

##### *Caractéristiques générales de la substance active*

La propiverine 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

Après l'administration orale de comprimés enrobés de Mictonorm<sup>®</sup> 15 mg, la propiverine 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 enrobés de Mictonorm<sup>®</sup> 15 mg 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 propiverine (augmentation moyenne de 1,3 fois), mais n'affecte pas significativement les concentrations maximales de propiverine dans le plasma ni de son métabolite principal, le propiverine-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.

Après une administration de comprimés enrobés de Mictionorm® 15 mg 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 ( $C_{\text{moyenne}} = 61 \text{ ng/ml}$ ). Il a été estimé chez 21 volontaires sains après l'administration par voie intraveineuse de chlorhydrate de propiverine que le volume de distribution était compris entre 125 et 473 l (moyenne 279 l), ce qui indique qu'une grande quantité de propiverine 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.

The figure contains two line graphs. The left graph, titled 'dose unique', shows a single peak in plasma concentration reaching approximately 35 ng/ml at 4 hours, then gradually declining to near zero by 72 hours. The right graph, titled 'plusieurs doses', shows a series of peaks. The first peak is around 85 ng/ml at 4 hours. Subsequent peaks are lower, around 80 ng/ml at 12 hours and 70 ng/ml at 18 hours, indicating a steady-state concentration is being approached. Both graphs have 'time [h]' on the x-axis and '[ng/ml]' on the y-axis.

Intervalle entre les doses	AUC <sub>0-t</sub>		PTF		C <sub>moyenne</sub>	
[h]	[ng×h/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 : coefficient de variation  
PTF : peak trough fluctuation

### Biotransformation

La propiverine 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-monoxygénases (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 ; deux d'entre eux sont actifs pharmacologiquement et peuvent contribuer à l'efficacité thérapeutique des comprimés enrobés de Mictonorm® 15 mg.

*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 section Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

### Elimination

Suite à l'administration d'une dose orale de 30 mg de <sup>14</sup>C-chlorhydrate de propiverine 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 propiverine et du propiverine-N-oxyde après l'administration orale de 10 à 30 mg de chlorhydrate de propiverine 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 propiverine et de son métabolite principal, le propiverine-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 (i.e. comprimés enrobés de Mictonorm® 15 mg deux fois par jour). Si une dose supérieure (i.e. 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 (comprimés enrobés de Mictonorm® 15 mg 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 propiverine vers son métabolite principal, le propiverine-N-oxyde, n'est pas liée à l'âge et ne limite pas l'excrétion globale.

#### Patients avec glaucome :

La tension 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 des comprimés enrobés de Mictonorm® 15 mg administrés trois fois par jour, comme l'ont démontré deux études avec contrôle par placebo.

#### 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.

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 allaitant, le chlorhydrate de propiverine 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.

## DONNEES PHARMACEUTIQUES

### Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose en poudre, stéarate de magnésium, saccharose, talc, kaolin lourd, carbonate de calcium, dioxyde de titane (E171), gomme arabique, silice colloïdale anhydre, Macrogol 6000, glucose monohydraté, rouge cochenille A (E124, laque), cire de lignite.

### Incompatibilités

Sans objet.

### Durée de conservation

3 ans

Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/aluminium dans une boîte en carton avec 7 comprimés enrobés par plaquette thermoformée.

56 (8 plaquettes thermoformées par boîte)

Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Nycomed Belgium, Chaussée de Gand 615, 1080 Bruxelles

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE346884

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE  
L'AUTORISATION

07/09/09

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2009

Date d'approbation : 09/2009

Prix

Nom	Conditionnement	CNK	Prix	Rb	Type
-----	-----------------	-----	------	----	------