RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mictonorm 15 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita contiene 15 mg di propiverina cloridrato (equivalenti a 13,64 mg di propiverina).

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (63 mg), glucosio monoidrato (0,6 mg), saccarosio (49 mg) e rosso cocciniglia A (0,15 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita
Compresse di colore rosa, biconvesse, rotonde, con rivestimento in zucchero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza urinaria e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria, che può presentarsi nei pazienti con sindrome della vescica iperattiva o con iperattività detrusoriale neurogena (iperreflessia detrusoriale) dovuta a lesioni del midollo spinale, ad es. paraplegia da sezione trasversa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Compresse rivestite per uso orale.

Le dosi giornaliere raccomandate sono:

Adulti: la dose standard consigliata corrisponde ad una compressa rivestita (= 15 mg di propiverina cloridrato) due volte al giorno, e può essere aumentata a tre volte al giorno. Alcuni pazienti possono rispondere già ad un dosaggio di 15 mg al giorno.

Per il trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena, si consiglia una dose pari ad una compressa rivestita tre volte al giorno. La dose massima giornaliera raccomandata è di 45 mg.

Anziani: generalmente non è previsto un regime posologico specifico per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica: a causa della mancanza di dati Mictonorm non deve essere usato nei bambini.
È necessario usare prudenza e il medico deve monitorare attentamente i pazienti per eventuali effetti indesiderati nelle seguenti condizioni (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 5.2):
Uso nei pazienti con compromissione renale
Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata non è richiesta alcuna modifica della dose; tuttavia, tali pazienti devono essere trattati con cautela. Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), la dose massima giornaliera è di 30 mg.
Uso nei pazienti con compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario modificare la dose: si deve, tuttavia, procedere con il trattamento usando cautela. Non sono stati effettuati studi sull'uso della propiverina in pazienti con compromissione epatica moderata o grave. Il suo uso non è pertanto raccomandato in questi pazienti,

Pazienti sottoposti a trattamento contemporaneo con farmaci che sono potenti inibitori del CYP 3A4 in associazione con il metimazolo
Nei pazienti sottoposti a trattamento con potenti inibitori della monossigenasi contenente flavina (FMO), come il metimazolo, in combinazione con potenti inibitori del CYP 3A4/5, il trattamento deve iniziare con una dose di 15 mg/die. La dose può essere successivamente aumentata ad una dose maggiore. Tuttavia, è necessario usare prudenza ed il medico deve monitorare attentamente questi pazienti per eventuali effetti indesiderati (vedere paragrafi 4.5, 5.2).

Un pasto ricco di grassi aumenta la biodisponibilità della propiverina. Pertanto, la propiverina deve essere somministrata prima dell'assunzione di cibo, soprattutto nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 5.2).

Questo medicinale contiene 0,61 mg di glucosio. Pertanto, una dose giornaliera di 2 compresse rivestite fornisce 1,22 mg di glucosio.

4.3 Controindicazioni

Il farmaco è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, e nei pazienti affetti da uno dei seguenti disturbi:

- ostruzione intestinale
- significativa ostruzione al deflusso vescicale con rischio di ritenzione urinaria
- miastenia grave
- atonia intestinale
- colite ulcerosa grave
- megacolon tossico
- glaucoma ad angolo chiuso non controllato
- compromissione epatica moderata o grave
- tachiaritmie.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da:

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- neuropatia autonomica
- compromissione renale (vedere paragrafo 4.2)
- compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

In seguito alla somministrazione di questo farmaco, i sintomi delle malattie seguenti possono essere esacerbati:
- insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA IV)
- ingrossamento della prostata
- ernia iatale con esofagite da reflusso
- aritmia cardiaca
- tachicardia

La propiverina, come altri anticolinergici, induce midriasi. Pertanto, nei soggetti predisposti, con angolo stretto della camera anteriore, il rischio di indurre glaucoma acuto ad angolo chiuso può essere aumentato.
Per i farmaci appartenenti a questa classe, inclusa la propiverina, sono stati riportati casi di induzione o aggravamento di glaucoma acuto ad angolo chiuso.
Prima di iniziare il trattamento, devono essere escluse pollachiuria e nicturia dovute a malattie renali o ad insufficienza cardiaca congestizia, così come le malattie organiche della vescica (ad es. infezioni del tratto urinario, tumori maligni).

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato, glucosio monoidrato, saccarosio e rosso cocciniglia A (E124, lacca).

<u>Lattosio monoidrato:</u>
pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
<u>Glucosio monoidrato:</u>
pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
<u>Saccarosio:</u>
pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.
<u>Il colorante rosso cocciniglia A (E124 lacca):</u>
Il rosso cocciniglia A (E124 lacca) può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- E' stato osservato un aumento degli effetti della propiverina in seguito alla somministrazione contemporanea con antidepressivi triciclici (ad es. imipramina), tranquillanti (ad es. benzodiazepine), anticolinergici (se somministrati per via sistemica), amantadina, neurolettici (ad es. fenotiazine) e agonisti beta-adrenergici (beta-simpaticomimetici).
- Una diminuzione degli effetti è stata riscontrata a seguito di concomitante uso di farmaci colinergici.
- In pazienti trattati con isoniazide la propiverina riduce la pressione sanguigna.
- L'attività di procinetici quali la metoclopramide può essere invece diminuita.
- –Sono possibili interazioni farmacocinetiche con altri farmaci metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Tuttavia, non ci si aspetta un aumento molto pronunciato della

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

concentrazione di tali farmaci, in quanto gli effetti della propiverina sono modesti in confronto con i classici inibitori enzimatici (ad es. ketoconazolo o succo di pompelmo). La propiverina può essere considerata un inibitore debole del CYP 3A4. Non sono ancora stati condotti studi di farmacocinetica con pazienti che ricevono contemporaneamente inibitori potenti del CYP 3A4, quali gli antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo) o gli antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina).

- Pazienti sottoposti a trattamento concomitante con farmaci che sono potenti inibitori del CYP 3A4 in associazione con il metimazolo:
  Nei pazienti sottoposti a trattamento con potenti inibitori della monossigenasi contenente flavina (FMO), come il metimazolo, in combinazione con potenti inibitori del CYP 3A4/5, il trattamento deve iniziare con una dose di 15 mg/die. La dose può essere successivamente aumentata fino ad una dose maggiore. Tuttavia, deve essere usata cautela e i medici devono monitorare questi pazienti attentamente per gli effetti indesiderati (vedere paragrafi 4.2, 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati relativi all'uso di propiverina in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La propiverina non è raccomandata durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se la propiverina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di propiverina o dei suoi metaboliti nel latte. Il rischio per i neonati o i lattanti non può essere escluso.
Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con propiverina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Non ci sono dati disponibili nell'uomo riguardanti gli effetti della propiverina sulla fertilità. Studi sugli animali non evidenziano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. La propiverina può provocare sonnolenza e offuscamento della vista. Ciò può compromettere la capacità del paziente di svolgere attività che richiedano attenzione, quali la guida di veicoli o l'uso di macchinari, o di eseguire lavori rischiosi durante il trattamento con questo farmaco.
I sedativi possono aumentare la sonnolenza causata dalla propiverina.

4.8 Effetti indesiderati

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di frequenza in base alla seguente convenzione:

Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tutti gli effetti indesiderati sono transitori e regrediscono in seguito alla riduzione della dose o al termine della terapia, entro un massimo di 1 - 4 giorni.

Disturbi del sistema immunitario
Raro: ipersensibilità

Disturbi psichiatrici
Molto raro: irrequietezza, confusione
Non noto: allucinazioni

Patologie del sistema nervoso
Comune: cefalea
Non comune: tremore, capogiro, disgeusia
Non nota: disturbo della parola

Patologie dell'occhio
Comune: disturbo dell'accomodazione, compromissione della visione

Patologie cardiache
Raro: tachicardia
Molto raro: palpitazioni

Patologie vascolari
Non comune: riduzione della pressione arteriosa con sonnolenza, vampate

Patologie gastrointestinali
Molto comune: bocca secca
Comune: stipsi, dolore addominale, dispepsia
Non comune: nausea/vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: prurito
Raro: eruzione cutanea

Patologie renali e urinarie
Non comune: ritenzione urinaria, sintomi a livello vescicale e uretrale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: affaticamento

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di trattamento prolungato devono essere monitorati gli enzimi epatici, perché, raramente, è possibile la comparsa di un'alterazione reversibile di tali enzimi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 **Sovradosaggio**

Sintomi:
Un sovradosaggio con propiverina, antagonista dei recettori muscarinici, può potenzialmente provocare effetti anticolinergici gravi. Possono verificarsi disturbi del sistema nervoso centrale e periferico, come ad esempio:
- bocca secca grave
- bradicardia, che può portare successivamente a tachicardia
- midriasi e disturbi dell'accomodazione
- ritenzione urinaria
- inibizione della motilità intestinale
- irrequietezza, confusione, allucinazioni, confabulazione
- capogiro, nausea, disturbo della parola, debolezza muscolare

Trattamento:
- In caso di sovradosaggio con propiverina, il paziente deve essere trattato con una sospensione di carbone attivo con molta acqua.
- La lavanda gastrica deve essere tenuta in considerazione solo con un'intubazione a scopo precauzionale, l'uso di un tubo ben lubrificato (secchezza delle mucose) e se eseguita, entro un'ora dall'ingestione di propiverina. Non si deve indurre il vomito.
- La diuresi forzata o l'emodialisi non sono efficaci al fine di aumentare l'eliminazone renale.
- In caso di effetti anticolinergici centrali gravi come allucinazioni o eccitazione pronunciata, si può tentare la somministrazione di fisostigmina come antidoto.
- Convulsioni ed eccitazione pronunciata: trattamento con benzodiazepine.
- Insufficienza respiratoria: trattamento con la respirazione artificiale.
- Ritenzione urinaria: trattamento con cateterizzazione
- Midriasi: trattamento con collirio a base di pilocarpina e/o oscuramento della stanza del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: G04B D06
Categoria farmacoterapeutica: urologici, farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza.

Meccanismo di azione

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Inibizione dell'afflusso del calcio e modulazione del calcio intracellulare nelle cellule muscolari lisce della vescica urinaria, con conseguente effetto spasmolitico sulle fibre muscolari.
Inibizione delle connessioni efferenti del nervo pelvico dovuta all'azione anticolinergica.

Effetti farmacodinamici
Nei modelli animali, la propiverina cloridrato provoca una diminuzione dose-dipendente della pressione intravescicale ed un aumento della capacità vescicale.
L'effetto è dovuto alla somma delle proprietà farmacologiche della propiverina e di tre metaboliti urinari attivi, come dimostrato in esperimenti condotti con fibre detrusoriali isolate, di origine umana e animale.

5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Caratteristiche generali del principio attivo
La propiverina è assorbita pressoché completamente nel tratto gastrointestinale e sottoposta ad un intenso metabolismo di primo passaggio. Gli effetti sulle cellule della muscolatura liscia della vescica urinaria sono dovuti alla sostanza immodificata e a tre metaboliti attivi, che vengono rapidamente escreti nelle urine.

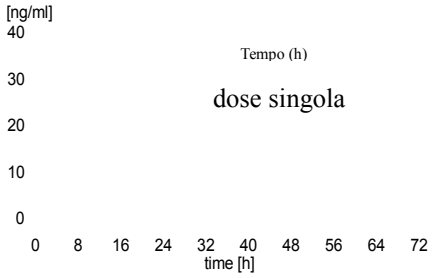
Assorbimento
In seguito alla somministrazione orale di Mictonorm 15 mg compresse rivestite, la propiverina è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale e raggiunge la massima concentrazione plasmatica dopo 2,3 ore. La biodisponibilità media assoluta di Mictonorm è del 40,5% (media aritmetica di $AUC_{0-\infty}$ (per os) /$AUC_{0-\infty}$ (e.v.)).

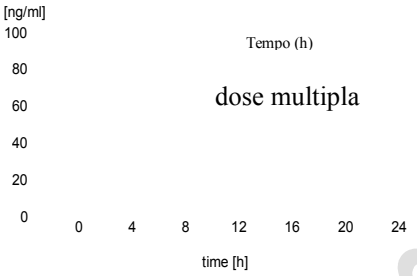
L'assunzione di cibo aumenta la biodisponibilità della propiverina (aumento medio 1,3 volte), ma non influisce in modo significativo sulle concentrazioni plasmatiche massime della propiverina o del suo metabolita principale, la propiverina-N-ossido. Questa differenza di biodisponibilità probabilmente è priva di significato clinico ma può rendersi necessario modificare la dose in rapporto con l'assunzione di cibo nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica. Si raccomanda, quindi di assumere regolarmente il farmaco prima dei pasti.

Distribuzione
In seguito alla somministrazione di Mictonorm tre volte al giorno, lo steady state viene raggiunto dopo quattro – cinque giorni, ad una concentrazione maggiore rispetto a quanto avviene dopo la somministrazione di una dose singola (C_{media} = 61 ng/ml). È stato riportato che, dopo somministrazione endovenosa della propiverina cloridrato a 21 volontari sani, il volume di distribuzione variava da 125 a 473 l (media 279 l), il che significa che una gran parte della propiverina disponibile si distribuisce nei compartimenti periferici. Il legame con le proteine plasmatiche ammonta al 90 - 95% per la sostanza immodificata, e a circa il 60% per il metabolita principale.

Concentrazioni plasmatiche della propiverina in 16 volontari sani in seguito a somministrazione singola o ripetuta di Mictonorm (t.i.d. per 6 giorni):

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco





Caratteristiche dello steady state della propiverina dopo somministrazione di dosi multiple di Mictonorm (t.i.d. per 6 giorni) a 16 volontari sani:

Intervallo tra le dosi [h]	$AUC_{0-\tau}$ [ng·h/ml]	CV [%]	PTF [%]	CV [%]	C_{media} [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: coefficiente di variazione
PTF: fluttuazione picco-minimo

Biotrasformazione
La propiverina viene ampiamente metabolizzata dagli enzimi intestinali ed epatici. La via metabolica principale comporta l'ossidazione del piperidil-N, ed è mediata dal CYP 3A4 e dalle monossigenasi contenenti flavina (FMO) 1 e 3 e conduce alla formazione del composto N-ossido, molto meno attivo, la cui concentrazione plasmatica supera abbondantemente quella della sostanza originaria. Nelle urine sono stati identificati quattro metaboliti; tre di essi sono farmacologicamente attivi e possono contribuire all'efficacia terapeutica di Mictonorm.
In vitro è possibile rilevare una leggera inibizione del CYP 3A4 e del CYP 2D6, che si verifica a concentrazioni superiori alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche di 10 – 100 volte (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione
Dopo la somministrazione di una dose orale di 30 mg di ^{14}C-propiverina cloridrato a volontari sani, il 60% della radioattività viene rilevato nelle urine e il 21% nelle feci, entro 12 giorni. Meno dell'1% di una dose somministrata per via orale viene escreta immodificata nelle urine. La clearance media totale dopo la somministrazione di una dose singola di 30 mg corrisponde a 371 ml/min (191 – 870 ml/min). In tre studi condotti su un totale di 37 volontari sani, l'emivita media di eliminazione era pari, rispettivamente, a 14,1, 20,1 e 22,1 ore.

Linearità/non linearità

Dopo una somministrazione orale di 10 - 30 mg di propiverina cloridrato, i parametri farmacocinetici della propiverina e della propiverina-N-ossido sono in rapporto lineare con la dose. Non vi sono variazioni della farmacocinetica durante lo steady state se paragonate con la somministrazione di una dose singola.

Caratteristiche nei pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Compromissione renale:
Una grave compromissione renale non altera in modo significativo la disponibilità della propiverina e del suo metabolita principale, la propiverina-N-ossido, come risulta da uno studio a dose singola, condotto su 12 pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min. Non si consiglia alcun aggiustamento della dose, purché la dose giornaliera totale non superi i 30 mg (Mictonorm somministrato b.i.d.). In caso di somministrazione di dosi più alte (cioè 45 mg), si consiglia un accurato aggiustamento della dose, considerando gli effetti anticolinergici come indice di tollerabilità.

Insufficienza epatica:
In 12 pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata, dovuta a steatosi epatica, sono stati riscontrati valori farmacocinetici di steady state simili, confrontati a quelli rilevati in 12 controlli sani. Non sono disponibili dati per la compromissione epatica grave.

Età:
Confrontando le concentrazioni plasmatiche minime durante lo steady state (Mictonorm t.i.d. per 28 giorni), non si rilevano differenze tra pazienti anziani (60 – 85 anni; media 68 anni) e soggetti giovani sani. Il rapporto tra il composto precursore e il metabolita rimane invariato nei pazienti anziani indicando che, per quanto riguarda l'eliminazione complessiva, la conversione metabolica della propiverina nel suo metabolita principale, la propiverina-N-ossido, non rappresenta un fattore limitante o correlato all'età.

Pazienti con glaucoma:
Mictonorm t.i.d. non aumenta la pressione intraoculare nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto e nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso trattato (sotto controllo), come dimostrato in due studi controllati con placebo.

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

In studi condotti con una somministrazione orale a lungo termine in due specie di mammiferi, l'effetto principale correlato al trattamento era rappresentato da alterazioni epatiche (compreso un aumento degli enzimi epatici). Queste erano caratterizzate da ipertrofia epatica e degenerazione grassa del fegato. La degenerazione grassa del fegato era reversibile al termine del trattamento.
In studi tossicologici sui ratti, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile e femminile e sul comportamento riproduttivo.
In studi condotti sugli animali, sono stati riscontrati ritardi dell'accrescimento scheletrico nella prole in seguito alla somministrazione orale di alte dosi del farmaco alle femmine gravide.
Durante l'allattamento, la propiverina veniva escreta nel latte materno.

Non sono stati riscontrati effetti mutageni. Gli studi di carcinogenesi condotti nei topi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari negli animali maschi trattati con alte dosi. Negli studi di carcinogenesi condotti nei ratti sono stati riscontrati adenomi epatocellulari, adenomi renali e papillomi della vescica urinaria nei ratti maschi trattati con alte dosi, mentre nelle femmine i polipi dello stroma endometriale erano aumentati con alte dosi. Sia i tumori riscontrati nei ratti che quelli riscontrati nei topi sono stati considerati specie-specifici e pertanto clinicamente non rilevanti.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
- lattosio monoidrato,
- cellulosa in polvere,
- magnesio stearato,

Rivestimento della compressa:
- saccarosio,
- talco,
- caolino,
- calcio carbonato,
- titanio diossido (E171),
- gomma arabica,
- silice colloidale anidra,
- macrogol 6000,
- glucosio monoidrato,
- rosso cocciniglia A (E124 lacca),
- cera montana.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio sono disponibili in confezioni contenenti 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 100, 112, 168, 252 o 300 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Dresden

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mictonorm 15 mg compresse rivestite 14 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768013
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 20 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768025
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 28 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768037
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 30 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768049
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 50 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768052
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 56 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768064
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 60 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768076
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 84 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768621
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 100 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768088
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 112 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768090
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 168 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768633
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 252 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768645
Mictonorm 15 mg compresse rivestite 300 compresse in blister PVC/AL A.I.C.: 037768102

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 7 giugno 2010
Data dell'ultimo rinnovo: 27 settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mictonorm 30 mg capsule a rilascio modificato

11. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ciascuna capsula contiene 30 mg di propiverina cloridrato, equivalenti a 27,28 mg di propiverina.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato (5,7 mg).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

12. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato
Capsule di colore arancione e bianco di formato 3, contenenti pellet di colore da bianco a biancastro.

13. INFORMAZIONI CLINICHE

13.1 **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico dell'incontinenza urinaria e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria, che può presentarsi nei pazienti con vescica iperattiva.

13.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia
Le dosi giornaliere raccomandate sono:
Adulti: la dose standard raccomandata corrisponde ad una capsula (= 30 mg di propiverina cloridrato) una volta al giorno.
Anziani: generalmente non è previsto un regime posologico specifico per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).
Popolazione pediatrica: a causa della mancanza di dati questo prodotto non deve essere usato nei bambini.

E' necessario usare prudenza ed il medico deve monitorare attentamente i pazienti per eventuali effetti indesiderati nelle seguenti condizioni (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 5.2).

Uso nei pazienti con compromissione renale
Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata non è necessario modificare la dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
Uso nei pazienti con compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario modificare la dose; si deve tuttavia procedere con il trattamento usando cautela. Non sono stati effettuati studi sull'uso della propiverina in pazienti con compromissione epatica moderata o grave. Il suo uso non è pertanto raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trattamento contemporaneo con farmaci che sono potenti inibitori del CYP 3A4 in associazione con il metimazolo
Nei pazienti sottoposti a trattamento con potenti inibitori della monossigenasi contenente flavina (FMO), come il metimazolo, in combinazione con potenti inibitori del CYP 3A4/5, il trattamento deve iniziare con una dose di 15 mg/die. La dose può essere successivamente titolata ad una dose maggiore Tuttavia, è necessario usare prudenza ed il medico deve monitorare attentamente questi pazienti per eventuali effetti indesiderati (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modo di somministrazione
Capsule per uso orale.
Le capsule non devono essere né frantumate né masticate.

Non vi sono effetti clinicamente rilevanti del cibo sulla farmacocinetica di Mictonorm 30 mg (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non vi sono particolari raccomandazioni riguardo all'assunzione di Mictonorm 30 mg in relazione al cibo.

13.3 **Controindicazioni**

Il farmaco è controindicato nei pazienti che hanno dimostrato ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, e nei pazienti affetti da uno dei seguenti disturbi:
- ostruzione intestinale
- significativa ostruzione al deflusso vescicale con rischio di ritenzione urinaria
- miastenia grave
- atonia intestinale
- colite ulcerosa grave
- megacolon tossico
- glaucoma ad angolo chiuso non controllato
- compromissione epatica moderata o grave
- tachiaritmie

13.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da:
- neuropatia autonomica
- compromissione renale (vedere paragrafo 4.2)
- compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

In seguito alla somministrazione di questo farmaco, i sintomi delle seguenti malattie possono essere esacerbati:
- insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA IV)
- ingrossamento della prostata
- ernia iatale con esofagite da reflusso
- aritmia cardiaca
- tachicardia

La propiverina, come altri anticolinergici, induce midriasi. Pertanto, nei soggetti predisposti, con angolo stretto della camera anteriore, il rischio di indurre glaucoma acuto ad angolo chiuso può essere aumentato. Per i farmaci appartenenti a questa classe, inclusa la propiverina, sono stati segnalati casi di induzione o aggravamento di glaucoma acuto ad angolo chiuso.
Prima di iniziare il trattamento, devono essere escluse pollachiuria e nicturia dovute a malattie renali o ad insufficienza cardiaca congestizia, così come le malattie organiche della vescica (ad es. infezioni del tratto urinario, tumori maligni).

Questo prodotto contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

13.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

- E' stato osservato un aumento degli effetti della propiverina in seguito alla somministrazione contemporanea con antidepressivi triciclici (ad es. imipramina), tranquillanti (ad es. benzodiazepine), anticolinergici (se somministrati per via sistemica), amantadina, neurolettici (ad es. fenotiazine) e agonisti beta-adrenergici (beta-simpaticomimetici).
- Una diminuzione degli effetti è stata riscontrata a seguito di concomitante uso di farmaci colinergici.
- In pazienti trattati con isoniazide la propiverina riduce la pressione sanguigna.
- L'attività di procinetici quali la metoclopramide può essere invece diminuita.
- Sono possibili interazioni farmacocinetiche con altri farmaci metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Tuttavia, non ci si aspetta un aumento molto pronunciato della concentrazione di tali farmaci, in quanto gli effetti della propiverina sono modesti in confronto con i classici inibitori enzimatici (ad es. ketoconazolo o succo di pompelmo). La propiverina può essere considerata un inibitore debole del CYP 3A4. Non sono ancora stati condotti studi di farmacocinetica con pazienti che ricevono contemporaneamente inibitori potenti del CYP 3A4, quali gli antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo) o gli antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina).
- Pazienti sottoposti a trattamento concomitante con farmaci che sono potenti inibitori del CYP3 A4 in associazione con il metimazolo:
  Nei pazienti sottoposti a trattamento con potenti inibitori della monossigenasi contenente flavina (FMO), come il metimazolo, in combinazione con potenti inibitori del CYP 3A4/5, il trattamento deve iniziare con una dose di 15 mg/die. La dose può essere successivamente titolata ad una maggiore. Si deve tuttavia usare cautela e i medici devono monitorare attentamente questi pazienti per gli effetti indesiderati (vedere paragrafi 4.2, 5.2).

13.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza
I dati relativiall'uso di propiverina in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La propiverina non è raccomandata durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se la propiverina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di propiverina o dei suoi metaboliti nel latte. Il rischio per i neonati o i lattanti non può essere escluso.
Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con propiverina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Non esistono dati sull'uomo riguardanti gli effetti della propiverina sulla fertilità. Studi sugli animali non evidenziano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

13.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La propiverina può provocare sonnolenza e offuscamento della vista. Ciò può compromettere la capacità del paziente di svolgere attività che richiedano attenzione, quali la guida di veicoli o l'uso di macchine, o di eseguire lavori rischiosi durante il trattamento con questo farmaco.
I sedativi possono aumentare la sonnolenza causata dalla propiverina.

13.8 **Effetti indesiderati**

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di frequenza in base alla seguente convenzione:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, < 1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tutti gli effetti indesiderati sono transitori e regrediscono in seguito alla riduzione della dose o al termine della terapia, entro un massimo di 1-4 giorni.

Disturbi del sistema immunitario
Raro: ipersensibilità

Disturbi psichiatrici
Molto raro: irrequietezza, confusione
Non nota: allucinazioni

Patologie del sistema nervoso
Comune: mal di testa
Non comune: tremore, capogiro, disgeusia
Non nota: disturbo della parola

Patologie dell'occhio
Comune: disturbo dell'accomodazione, compromissione della visione

Patologie cardiache
Raro: tachicardia
Molto raro: palpitazioni

Patologie vascolari
Non comune: riduzione della pressione arteriosa con sonnolenza, vampate

Patologie gastrointestinali
Molto comune: bocca secca
Comune: stipsi, dolore addominale, dispepsia
Non comune: nausea/vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: prurito
Raro: eruzione cutanea

Patologie renali e urinarie

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune: ritenzione urinaria, sintomi a livello vescicale e uretrale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: affaticamento

Nel corso di terapia a lungo termine devono essere monitorati gli enzimi epatici, perché, raramente, è possibile la comparsa di un'alterazione reversibile di tali enzimi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

13.9 **Sovradosaggio**

Sintomi:
Un sovradosaggio con propiverina, antagonista dei recettori muscarinici, può potenzialmente provocare effetti anticolinergici gravi. Possono verificarsi disturbi del sistema nervoso centrale e periferico, come ad esempio:
- bocca secca grave
- bradicardia, che può portare successivamente a tachicardia
- midriasi e disturbo dell'accomodazione
- ritenzione urinaria
- inibizione della motilità intestinale
- irrequietezza, confusione, allucinazione, confabulazione
- capogiro, nausea, disturbo della parola, debolezza muscolare

Trattamento:
- In caso di sovradosaggio con propiverina, il paziente deve essere trattato con una sospensione di carbone attivo con molta acqua.
- La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione solo con un'intubazione a scopo precauzionale, l'uso di un tubo ben lubrificato (secchezza delle mucose) e se eseguita, entro un'ora dall'ingestione di propiverina. Non si deve indurre il vomito.
- La diuresi forzata o l'emodialisi non sono efficaci al fine di aumentare l'eliminazione renale.
- In caso di effetti anticolinergici centrali gravi come allucinazioni o eccitazione pronunciata, si può tentare la somministrazione di fisostigmina come antidoto.
- Convulsioni o eccitazione pronunciata: trattamento con benzodiazepine.
- Insufficienza respiratoria: trattamento con la respirazione artificiale.
- Ritenzione urinaria: trattamento con cateterizzazione.
- Midriasi: trattamento con collirio a base di pilocarpina e/o oscuramento della stanza del paziente.

14. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

14.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: G04B D06

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Categoria farmacoterapeutica: urologici, farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza.

Meccanismo di azione
Inibizione dell'afflusso del calcio e modulazione del calcio intracellulare nelle cellule muscolari lisce della vescica urinaria, con conseguente effetto spasmolitico sulle fibre muscolari.
Inibizione delle connessioni efferenti del nervo pelvico dovuta all'azione anticolinergica.

Effetti farmacodinamici
Nei modelli animali, la propiverina cloridrato provoca una diminuzione dose-dipendente della pressione intravescicale ed un aumento della capacità vescicale.
L'effetto è dovuto alla somma delle proprietà farmacologiche della propiverina e di tre metaboliti urinari attivi, come dimostrato in esperimenti condotti con fibre detrusoriali isolate, di origine umana e animale.

14.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Caratteristiche generali del principio attivo
La propiverina è assorbita pressoché completamente nel tratto gastrointestinale e sottoposta ad un intenso metabolismo di primo passaggio. Gli effetti sulle cellule della muscolatura liscia della vescica urinaria sono dovuti alla sostanza immodificata e a tre metaboliti attivi, che vengono rapidamente escreti nelle urine.

Assorbimento
In seguito alla somministrazione orale di Mictonorm 30 mg, la propiverina è assorbita nel tratto gastrointestinale e raggiunge la massima concentrazione plasmatica dopo 9,9 ore. La biodisponibilità media assoluta di Mictonorm 30 mg è di 60,8±17,3% (media aritmetica ± DS di $AUC_{0-\infty}$ (per os) /$AUC_{0-\infty}$ (e.v.)).

L'assunzione di cibo non influisce sulla farmacocinetica della propiverina.
La biodisponibilità della propiverina dopo il pasto è risultata essere del 99% rispetto alla somministrazione a digiuno.
La somministrazione della capsula a rilascio prolungato porta a C_{max} medie di propiverina di circa 70 ng/ml, raggiunte entro 9,5 ore dalla somministrazione.
I valori di C_{max} del metabolita principale, la propiverina-N-ossido, sono risultati leggermente aumentati dall'assunzione di cibo (f=1,26), mentre l'esposizione è rimasta invariata.
Per tutti i parametri farmacocinetici la propiverina-N-ossido ha mostrato intervalli di confidenza al 90% entro i limiti di accettabilità.
Non è richiesto un aggiustamento della dose in relazione all'assunzione di cibo.

Distribuzione
In seguito alla somministrazione di Mictonorm 30 mg, lo steady state viene raggiunto dopo quattro – cinque giorni, ad una concentrazione maggiore rispetto a quanto avviene dopo la somministrazione di una dose singola (C_{media} = 71 ng/ml). È stato riportato che, dopo somministrazione endovenosa della propiverina cloridrato a 21 volontari sani, il volume di distribuzione variava da 125 a 473 l (media 279 l), il che significa che una gran parte della propiverina disponibile si distribuisce nei compartimenti periferici. Il legame con le proteine plasmatiche ammonta al 90 - 95% per la sostanza immodificata, e a circa il 60% per il metabolita principale.

Caratteristiche farmacocinetiche (media geometrica ± DS, intervallo) della propiverina in 10 volontari sani in seguito

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

a somministrazione singola di Mictonorm 30 mg e propiverina cloridrato 45 mg capsule a rilascio modificato

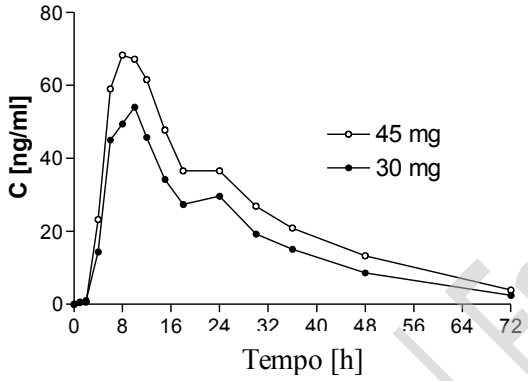
Dose [mg]	**30**	**45**
AUC $_{0-\infty}$ [ng·h/ml]	1378 (903, 2104)	1909 (1002, 3639)
C_{max} [ng/ml]	60,6 (41,5; 88,6)	80,0 (41,8; 152,1)
$t_{1/2}$ [h]	14,2 (10,8; 18,6)	16,3 (13,9; 19,2)
t_{max} [h]	9,9 ± 2,4	9,9 ± 2,4

Agenzia Italiana del Farmaco

18

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Concentrazioni plasmatiche di propiverina in 10 volontari sani dopo somministrazione di una singola dose di Mictonorm 30 mg e di propiverina cloridrato 45 mg capsule a rilascio modificato



Parametri della propiverina allo stato stazionario dopo somministrazione di dosi multiple di propiverina cloridrato 45 mg capsule a rilascio modificato una volta al giorno per 7 giorni a 24 volontari sani

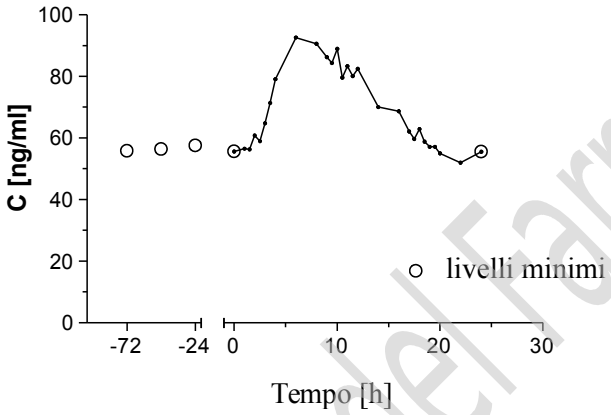
	media geometrica	**intervallo o ±DS**
AUC $_{0\text{-}24h}$ [ng·h/ml]	1711	1079, 2713
PTF [%]	109,4	81,2, 147,5
C_{med} [ng/ml]	71	45,0, 113,0
C_{max} [ng/ml]	105	71, 155
C_{min} [ng/ml]	29	20, 42
$t_{1/2}$ [h]	20,4	12,8, 32,3
t_{max} [h]	7,3	± 2,5

PTF (peak-trough fluctuation) = fluttuazione minimo-massimo

19

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Concentrazioni plasmatiche di propiverina al giorno 7 e livelli minimi durante il trattamento, dopo somministrazione di dosi multiple di propiverina cloridrato capsule a rilascio modificato da 45 mg a 24 volontari sani una volta al giorno per 7 giorni



Biotrasformazione

La propiverina viene ampiamente metabolizzata dagli enzimi intestinali ed epatici. La via metabolica principale comporta l'ossidazione del piperidil-N ed è mediata dal CYP 3A4 e dalle monossigenasi contenenti flavina (FMO) 1 e 3 e conduce alla formazione del composto N-ossido, molto meno attivo, la cui concentrazione plasmatica supera abbondantemente quella della sostanza originaria. Nelle urine sono stati identificati quattro metaboliti; tre di essi sono farmacologicamente attivi e possono contribuire all'efficacia terapeutica.
In vitro è possibile rilevare una leggera inibizione del CYP 3A4 e del CYP 2D6, che si verifica a concentrazioni superiori alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche di 10 – 100 volte (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

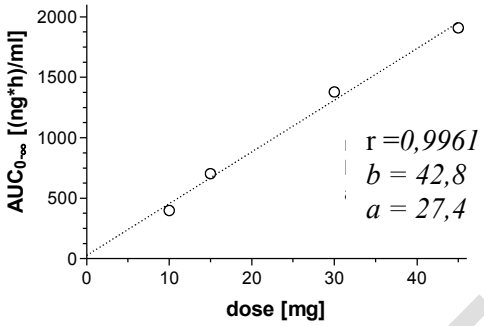
Dopo la somministrazione di una dose orale di 30 mg di ^{14}C-propiverina cloridrato a volontari sani, il 60% della radioattività viene rilevato nelle urine e il 21% nelle feci, entro 12 giorni. Meno dell'1% di una dose somministrata per via orale viene escreta immodificata nelle urine. La clearance media totale dopo la somministrazione di una dose singola di 30 mg corrisponde a 371 ml/min (191 – 870 ml/min).

Linearità/non linearità

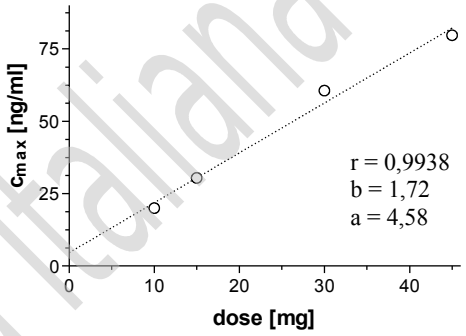
Dopo una somministrazione orale di 10-45 mg di propiverina cloridrato, i parametri farmacocinetici della propiverina sono in rapporto lineare con la dose.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Correlazione tra la dose orale di propiverina a rilascio prolungato e l'$AUC_{0-\infty}$ corrispondente:



Correlazione tra la dose orale di propiverina a rilascio prolungato e la C_{max} corrispondente



<u>Caratteristiche nei pazienti</u>

Compromissione renale:

Una grave compromissione renale non altera in modo significativo la cinetica della propiverina e del suo metabolita principale, la propiverina-N-ossido, come risulta da uno studio a dose singola, condotto su 12 pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose.

Insufficienza epatica:

In 12 pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata, dovuta a steatosi epatica, sono stati riscontrati valori farmacocinetici di steady state simili, confrontati a quelli rilevati in 12 controlli sani. Non sono disponibili dati per la compromissione epatica grave.

Età:

Confrontando le concentrazioni plasmatiche minime durante lo steady state, non si rilevano differenze tra pazienti anziani (60 – 85 anni; media 68 anni) e soggetti giovani sani. Il rapporto tra il composto precursore e il metabolita rimane invariato nei pazienti anziani indicando che, per quanto riguarda l'eliminazione complessiva, la conversione metabolica della propiverina nel suo metabolita principale, la propiverina-N-ossido, non rappresenta un fattore limitante o correlato

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

all'età. Dal momento che, in uno studio conforme alle norme GCP, la bioequivalenza è stata dimostrata per Mictonorm 15 mg compresse rivestite t.i.d. e propiverina cloridrato capsule a rilascio modificato da 45 mg s.i.d., la medesima conclusione può essere tratta per Mictonorm 30 mg .
Pazienti con glaucoma:
Il trattamento con Mictonorm 30 mg non induce aumento della pressione intraoculare nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto e nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso trattato (sotto controllo). Ciò è stato dimostrato in due studi controllati con placebo con l'uso di Mictonorm 15 mg compresse rivestite somministrate tre volte al giorno per 7 giorni.

14.3 **Dati preclinici di sicurezza**

In studi condotti con una somministrazione orale a lungo termine in due specie di mammiferi, l'effetto principale correlato al trattamento era rappresentato da alterazioni epatiche (compreso un aumento degli enzimi epatici). Queste erano caratterizzate da ipertrofia epatica e degenerazione grassa del fegato. La degenerazione grassa del fegato era reversibile al termine del trattamento. In studi tossicologici sui ratti, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile e femminile né sul comportamento riproduttivo.

In studi condotti sugli animali, sono stati riscontrati ritardi dell'accrescimento scheletrico nella prole in seguito alla somministrazione orale di alte dosi del farmaco alle femmine gravide. Durante l'allattamento, la propiverina veniva escreta nel latte materno.
Non sono stati riscontrati effetti mutageni. Gli studi di carcinogenesi condotti nei topi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari negli animali maschi trattati con alte dosi. Negli studi di carcinogenesi condotti nei ratti sono stati riscontrati adenomi epatocellulari, adenomi renali e papillomi della vescica urinaria nei ratti maschi trattati con alte dosi, mentre nelle femmine i polipi dello stroma endometriale erano aumentati con alte dosi. Sia i tumori riscontrati nei ratti che quelli riscontrati nei topi sono stati considerati specie-specifici e pertanto clinicamente non rilevanti.

15. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

15.1 **Elenco degli eccipienti**

<u>Pellet</u>
acido citrico
povidone
lattosio monoidrato
talco
trietil citrato
magnesio stearato
copolimero acido metacrilico-metil metacrilato (1:1)
copolimero acido metacrilico-metil metacrilato (1:2)
copolimero ammonio metacrilato tipo A
copolimero ammonio metacrilato tipo B

<u>Capsula:</u>
gelatina
titanio diossido E171

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ferro ossido rosso E172
ferro ossido giallo E172

15.2 **Incompatibilità**

Non pertinente.

15.3 **Periodo di validità**

3 anni

15.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister:
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Flacone:
Tenere il flacone ben chiuso.

15.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC e alluminio in confezioni contenenti 14,20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 o 280 capsule.
Flaconi in polietilene, da 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98 o 100 capsule, con tappo a vite di polipropilene, contenente un essiccante a base di gel di silice.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

16. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Dresden
Germania

17. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037768114 - "30 mg capsule a rilascio modificato"14 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768126- "30 mg capsule a rilascio modificato"20 capsule in blister PVC/ PVDC/AL
AIC n. 037768138 - "30 mg capsule a rilascio modificato"28 capsule in blister PVC/ PVDC/AL
AIC n. 037768140 - "30 mg capsule a rilascio modificato"30 capsule in blister PVC/ PVDC/AL
AIC n. 037768153 - "30 mg capsule a rilascio modificato"49 capsule in blister PVC/ PVDC/AL

23

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

AIC n. 037768165 - "30 mg capsule a rilascio modificato”56 capsule in blister PVC /PVDC/AL
AIC n. 037768177 - "30 mg capsule a rilascio modificato”50 capsule in blister PVC /PVDC/AL
AIC n. 037768189 - "30 mg capsule a rilascio modificato”60 capsule in blister PVC/ PVDC/AL
AIC n. 037768191 - "30 mg capsule a rilascio modificato”84 capsule in blister PVC/ PVDC/AL
AIC n. 037768203 - "30 mg capsule a rilascio modificato”98 capsule in blister PVC /PVDC/AL
AIC n. 037768215 - "30 mg capsule a rilascio modificato”100 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768227 - "30 mg capsule a rilascio modificato”112 capsule in blister PVC /PVDC/AL
AIC n. 037768355 - "30 mg capsule a rilascio modificato”280 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768239 - "30 mg capsule a rilascio modificato”10 capsule in flacone PE
AIC n. 037768241 - "30 mg capsule a rilascio modificato”14 capsule in flacone PE
AIC n. 037768254 - "30 mg capsule a rilascio modificato”20 capsule in flacone PE
AIC n. 037768266 - "30 mg capsule a rilascio modificato”28 capsule in flacone PE
AIC n. 037768278 - "30 mg capsule a rilascio modificato”30 capsule in flacone PE
AIC n. 037768280 - "30 mg capsule a rilascio modificato”49 capsule in flacone PE
AIC n. 037768292 - "30 mg capsule a rilascio modificato”50 capsule in flacone PE
AIC n. 037768304 - "30 mg capsule a rilascio modificato”56 capsule in flacone PE
AIC n. 037768316 - "30 mg capsule a rilascio modificato”60 capsule in flacone PE
AIC n. 037768328 - "30 mg capsule a rilascio modificato”84 capsule in flacone PE
AIC n. 037768330 - "30 mg capsule a rilascio modificato”98 capsule in flacone PE
AIC n. 037768342 - "30 mg capsule a rilascio modificato”100 capsule in flacone PE

18. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL’ AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 febbraio 2012

19. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

24

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mictonorm 45 mg capsule a rilascio modificato

20. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 45 mg di propiverina cloridrato, equivalenti a 40,92 mg di propiverina.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato (8,5 mg).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

21. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida a rilascio modificato
Capsule di colore arancio di dimensione 2, contenenti pellet di colore da bianco a biancastro.

22. INFORMAZIONI CLINICHE

22.1 **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico dell'incontinenza urinaria e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria in pazienti con sindrome della vescica iperattiva o iperattività del detrusore di origine neurologica (iperreflessia detrusoriale) dovuta a lesioni del midollo spinale.

22.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Le dosi giornaliere raccomandate sono:

Adulti: una capsula (= 45 mg di propiverina cloridrato) una volta al giorno. La dose standard raccomandata corrisponde a una capsula a rilascio modificato da 30 mg di propiverina una volta al giorno o a una compressa da 15 mg di propiverina due volte al giorno, che può essere aumentata a una compressa da 15 mg tre volte al giorno. Alcuni pazienti possono rispondere già al dosaggio di 15 mg al giorno.
Nei pazienti in cui è indicata la terapia con le compresse da 15 mg di propiverina tre volte al giorno, il regime di trattamento con le compresse da 15 mg tre volte al giorno può essere sostituito da Mictonorm 45 mg capsule a rilascio modificato una volta al giorno.

La dose massima giornaliera è di una capsula a rilascio modificato di Mictonorm 45 mg al giorno.

Anziani: generalmente non è previsto un regime posologico specifico per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica: a causa della mancanza di dati questo prodotto non deve essere usato nei bambini.

E' necessario usare prudenza ed il medico deve monitorare attentamente i pazienti per eventuali effetti indesiderati nelle seguenti condizioni (vedere paragrafi 4.4, 4.5, 5.2).

Uso nei pazienti con compromissione renale
E' necessario usare prudenza nel trattamento di questo gruppo di pazienti. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min) la dose massima giornaliera di propiverina cloridrato è di 30 mg. Mictonorm 45 mg capsule a rilascio modificato non è pertanto raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave.

Uso nei pazienti con compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve, non è necessario modificare la dose; si deve tuttavia procedere con il trattamento usando cautela. Non sono stati effettuati studi sull'uso della propiverina in pazienti con compromissione epatica moderata o grave. Il suo uso non è pertanto raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).
Pazienti sottoposti a trattamento concomitante con farmaci che sono potenti inibitori del CYP 3A4 in associazione con il metimazolo
Nei pazienti sottoposti a trattamento con potenti inibitori della monossigenasi contenente flavina (FMO), come il metimazolo, in combinazione con potenti inibitori del CYP 3A4/5, il trattamento deve iniziare con una dose di 15 mg/die. La dose può essere successivamente titolata ad una maggiore. Tuttavia, è necessario usare prudenza ed il medico deve monitorare attentamente questi pazienti per eventuali effetti indesiderati (vedere paragrafi 4.5, 5.2).

Modo di somministrazione
Capsule per uso orale.
Le capsule non devono essere frantumate, né masticate.

Non vi sono effetti clinicamente rilevanti del cibo sulla farmacocinetica di Mictonorm 45 mg capsule a rilascio modificato (vedere paragrafo 5.2). Pertanto non vi sono particolari raccomandazioni riguardo all'assunzione di Mictonorm 45 mg in relazione al cibo.

22.3 **Controindicazioni**

Il farmaco è controindicato nei pazienti che hanno dimostrato ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 e nei pazienti affetti da uno dei seguenti disturbi:

- ostruzione intestinale
- significativa ostruzione al deflusso vescicale con rischio di ritenzione urinaria
- miastenia grave
- atonia intestinale
- colite ulcerosa grave
- megacolon tossico
- glaucoma ad angolo chiuso non controllato
- compromissione epatica moderata o grave
- tachiaritmie

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

22.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il farmaco deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da:
- neuropatia autonomica
- compromissione renale (vedere paragrafo 4.2)
- compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

In seguito alla somministrazione di questo farmaco, i sintomi delle seguenti malattie possono essere esacerbati:
- insufficienza cardiaca congestizia grave (NYHA IV)
- ingrossamento della prostata
- ernia iatale con esofagite da reflusso
- aritmia cardiaca
- tachicardia

La propiverina, come altri anticolinergici, induce midriasi. Pertanto, nei soggetti predisposti, con angolo stretto della camera anteriore, il rischio di indurre glaucoma acuto ad angolo chiuso può essere aumentato. È stato riportato che medicinali appartenenti a questa classe, inclusa la propiverina, hanno indotto o fatto scatenare il glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Prima di iniziare il trattamento, devono essere escluse pollachiuria e nicturia dovute a malattie renali o ad insufficienza cardiaca congestizia, così come le malattie organiche della vescica (ad es. infezioni del tratto urinario, tumori maligni).

Questo prodotto contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

22.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

- E' stato osservato un aumento degli effetti della propiverina in seguito alla somministrazione contemporanea con antidepressivi triciclici (ad es. imipramina), tranquillanti (ad es. benzodiazepine), anticolinergici (se somministrati per via sistemica), amantadina, neurolettici (ad es. fenotiazine) e agonisti beta-adrenergici (beta-simpaticomimetici).
- Una diminuzione degli effetti è stata riscontrata a seguito di concomitante uso di farmaci colinergici.
- In pazienti trattati con isoniazide la propiverina riduce la pressione sanguigna.
- L'attività di procinetici quali la metoclopramide può essere invece diminuita.
- Sono possibili interazioni farmacocinetiche con altri farmaci metabolizzati dal citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Tuttavia, non ci si aspetta un aumento molto pronunciato della concentrazione di tali farmaci, in quanto gli effetti della propiverina sono modesti in confronto con i classici inibitori enzimatici (ad es. ketoconazolo o succo di pompelmo). La propiverina può essere considerata un inibitore debole del CYP 3A4. Non sono ancora stati condotti studi di farmacocinetica con pazienti che ricevono contemporaneamente inibitori potenti del CYP 3A4, quali gli antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo) o gli antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina, claritromicina).Pazienti sottoposti a trattamento concomitante con farmaci che sono potenti inibitori del CYP3A4 in associazione con il metimazolo:
  Nei pazienti sottoposti a trattamento con potenti inibitori della monossigenasi contenente flavina (FMO), come il metimazolo, in combinazione con potenti inibitori del CYP 3A4/5, il

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

trattamento deve iniziare con una dose di 15 mg/die. La dose può essere aumentata. Tuttavia, è necessario usare prudenza ed il medico deve monitorare attentamente questi pazienti per eventuali effetti indesiderati (vedere paragrafi 4.2, 5.2).

22.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza
I dati relativi all'uso di propiverina in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La propiverina non è raccomandata durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se la propiverina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di propiverina o dei suoi metaboliti nel latte. Il rischio per i neonati o i lattanti non può essere escluso.
Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con propiverina tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità
Non ci sono dati disponibili nell'uomo riguardanti gli effetti della propiverina sulla fertilità. Studi sugli animali non evidenziano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

22.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
La propiverina può provocare sonnolenza e offuscamento della vista. Ciò può compromettere la capacità del paziente di svolgere attività che richiedano attenzione, quali la guida di veicoli o l'uso di macchine, o di eseguire lavori rischiosi durante il trattamento con questo farmaco.
I sedativi possono aumentare la sonnolenza causata dalla propiverina.

22.8 **Effetti indesiderati**

Nell'ambito della classificazione per sistemi e organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di frequenza in base alla seguente convenzione:

Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, < 1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tutti gli effetti indesiderati sono transitori e regrediscono in seguito alla riduzione della dose o al termine della terapia, entro un massimo di 1-4 giorni.

Disturbi del sistema immunitario
Raro: ipersensibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi psichiatrici
Molto raro: irrequietezza, confusione
Non nota: allucinazioni

Patologie del sistema nervoso
Comune: mal di testa
Non comune: tremore, capogiro, disgeusia
Non nota: disturbo della parola

Patologie dell'occhio
Comune: disturbo dell'accomodazione, compromissione della visione

Patologie cardiache
Raro: tachicardia
Molto raro: palpitazioni

Patologie vascolari
Non comune: riduzione della pressione arteriosa con sonnolenza, vampate

Patologie gastrointestinali
Molto comune: bocca secca
Comune: stipsi, dolore addominale, dispepsia
Non comune: nausea/vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: prurito
Raro: eruzione cutanea

Patologie renali e urinarie
Non comune: ritenzione urinaria, sintomi a livello vescicale o uretrale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: affaticamento

Durante la terapia a lungo termine devono essere monitorati gli enzimi epatici, perché, raramente, è possibile la comparsa di un'alterazione reversibile di tali enzimi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

22.9 **Sovradosaggio**

Sintomi:

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Un sovradosaggio con l'antagonista dei recettori muscarinici, propiverina, può potenzialmente provocare effetti anticolinergici gravi. Possono verificarsi disturbi del sistema nervoso centrale e periferico, come ad esempio:

- bocca secca grave
- bradicardia che può portare successivamente a tachicardia
- midriasi e disturbi dell'accomodazione
- ritenzione urinaria
- inibizione della motilità intestinale
- irrequietezza, confusione, allucinazioni, confabulazione
- capogiri, nausea, disturbo della parola, debolezza muscolare

Trattamento:

- In caso di sovradosaggio con propiverina il paziente deve essere trattato con una sospensione di carbone attivo con molta acqua.
- La lavanda gastrica deve essere presa in considerazione solo con un'intubazione a scopo precauzionale, l'uso di un tubo ben lubrificato (secchezza delle mucose) e se eseguita entro un'ora dall'ingestione di propiverina. Non si deve indurre il vomito.
- La diuresi forzata o l'emodialisi non sono efficaci al fine di aumentare l'eliminazione renale.
- In caso di effetti anticolinergici centrali gravi come allucinazioni o eccitazione pronunciata, si può tentare la somministrazione di fisostigmina come antidoto.
- Convulsioni o eccitazione pronunciata: trattamento con benzodiazepine.
- Insufficienza respiratoria: trattamento con la respirazione artificiale.
- Ritenzione urinaria: trattamento con cateterizzazione.
- Midriasi: trattamento con collirio a base di pilocarpina e/o oscuramento della stanza del paziente.

23. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

23.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Codice ATC: G04B D06
Categoria farmacoterapeutica: urologici, farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza.

Meccanismo di azione

Inibizione dell'afflusso del calcio e modulazione del calcio intracellulare nelle cellule muscolari lisce della vescica urinaria, con conseguente effetto spasmolitico sulle fibre muscolari.
Inibizione delle connessioni efferenti del nervo pelvico dovuta all'azione anticolinergica.

Effetti farmacodinamici

Nei modelli animali, la propiverina cloridrato provoca una diminuzione dose-dipendente della pressione intravescicale ed un aumento della capacità vescicale.
L'effetto è dovuto alla somma delle proprietà farmacologiche della propiverina e di tre metaboliti urinari attivi, come dimostrato in esperimenti condotti con fibre detrusoriali isolate, di origine umana e animale.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

23.2 **Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di Mictonorm 45 mg, la propiverina è assorbita nel tratto gastrointestinale e raggiunge la massima concentrazione plasmatica dopo 9-10 ore. La biodisponibilità media assoluta di Mictonorm 45 mg è di 59,5±23,3% (media aritmetica ± DS di $AUC_{0-\infty}$ (per os) /$AUC_{0-\infty}$ (e.v.)).

L'assunzione di cibo non influisce sulla farmacocinetica della propiverina.
La biodisponibilità della propiverina dopo il pasto è risultata essere del 99% rispetto alla somministrazione a digiuno.
La somministrazione della capsula a rilascio modificato porta a C_{max} medie di propiverina di circa 70 ng/ml, raggiunte entro 9,5 ore dopo la somministrazione.

Distribuzione

In seguito alla somministrazione di Mictonorm 45 mg, lo steady state viene raggiunto dopo quattro – cinque giorni, ad una concentrazione maggiore rispetto a quanto avviene dopo la somministrazione di una dose singola (C_{media} = 71 ng/ml). È stato riportato che, dopo somministrazione endovenosa della propiverina cloridrato a 21 volontari sani, il volume di distribuzione variava da 125 a 473 l (media 279 l), il che significa che una gran parte della propiverina disponibile si distribuisce nei compartimenti periferici. Il legame con le proteine plasmatiche ammonta al 90 - 95% per la sostanza immodificata, e a circa il 60% per il metabolita principale.

Caratteristiche farmacocinetiche (media geometrica, ± DS, intervallo) della propiverina in 10 volontari sani in seguito a somministrazione singola di Mictonorm 30 mg e Mictonorm 45 mg

Dose [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

31

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Caratteristiche dello steady state della propiverina dopo somministrazione di dosi multiple di Mictonorm 45 mg una volta al giorno per 7 giorni a 24 volontari sani

	media geometrica (range)
AUC $_{0\text{-}24h}$ [ng·h/ml]	1711 (1079; 2713)
PTF [%]	109,4 (81,2; 147,5)
C_{med} [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 (DS ± 2,5)

PTF = fluttuazione minimo-massimo

Biotrasformazione

La propiverina viene ampiamente metabolizzata dagli enzimi intestinali ed epatici. La via metabolica principale comporta l'ossidazione del piperidil-N, ed è mediata dal CYP 3A4 e dalle monossigenasi contenenti flavina (FMO) 1 e 3 e conduce alla formazione del composto N-ossido, molto meno attivo, la cui concentrazione plasmatica supera abbondantemente quella della sostanza originaria. Nelle urine sono stati identificati quattro metaboliti; tre di essi sono farmacologicamente attivi e possono contribuire all'efficacia terapeutica .
In vitro è possibile rilevare una leggera inibizione del CYP 3A4 e del CYP 2D6, che si verifica a concentrazioni superiori alle concentrazioni plasmatiche terapeutiche di 10 –100 volte (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose orale di 30 mg di ^{14}C-propiverina cloridrato a volontari sani, il 60% della radioattività viene rilevato nelle urine e il 21% nelle feci, entro 12 giorni. Meno dell'1% di una dose somministrata per via orale viene escreta immodificata nelle urine. La clearance media totale dopo la somministrazione di una dose singola di 30 mg corrisponde a 371 ml/min (191 – 870 ml/min).

Linearità/non linearità

Dopo una somministrazione orale di 10-45 mg di propiverina cloridrato, la C_{max} e l'$AUC_{0\text{-}\infty}$ sono aumentate in rapporto lineare con la dose.

Caratteristiche nei pazienti

Compromissione renale:

Una grave compromissione renale non altera in modo significativo la cinetica della propiverina e del suo metabolita principale, la propiverina-N-ossido, come risulta da uno studio a dose singola, condotto su 12 pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min. Tuttavia, nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min), la dose massima

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

giornaliera di propiverina è di 30 mg. Mictonorm 45 mg capsule a rilascio modificato non è raccomandato nei pazienti con grave insufficienza renale.
Insufficienza epatica:
In 12 pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata, dovuta a steatosi epatica, sono stati riscontrati valori farmacocinetici di steady state simili, confrontati a quelli rilevati in 12 controlli sani. Non sono disponibili dati per la compromissione epatica grave.

Età:
Confrontando le concentrazioni plasmatiche minime durante lo steady state, non si rilevano differenze tra pazienti anziani (60 – 85 anni; media 68 anni) e soggetti giovani sani. Il rapporto tra il composto precursore e il metabolita rimane invariato nei pazienti anziani indicando che, per quanto riguarda l'eliminazione complessiva, la conversione metabolica della propiverina nel suo metabolita principale, la propiverina-N-ossido, non rappresenta un fattore limitante o correlato all'età.

23.3 **Dati preclinici di sicurezza**

In studi condotti con una somministrazione orale a lungo termine in due specie di mammiferi, l'effetto principale correlato al trattamento era rappresentato da alterazioni epatiche (compreso un aumento degli enzimi epatici). Queste erano caratterizzate da ipertrofia epatica e degenerazione grassa del fegato. La degenerazione grassa del fegato era reversibile al termine del trattamento. In studi tossicologici sui ratti, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile e femminile né sul comportamento riproduttivo.

In studi condotti sugli animali, sono stati riscontrati ritardi dell'accrescimento scheletrico nella prole in seguito alla somministrazione orale di alte dosi del farmaco alle femmine gravide. Durante l'allattamento, la propiverina veniva escreta nel latte materno.

Non sono stati riscontrati effetti mutageni. Gli studi di carcinogenesi condotti nei topi hanno dimostrato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari negli animali maschi trattati con alte dosi. Negli studi di carcinogenesi condotti nei ratti sono stati riscontrati adenomi epatocellulari, adenomi renali e papillomi della vescica urinaria nei ratti maschi trattati con alte dosi, mentre nelle femmine i polipi dello stroma endometriale erano aumentati con alte dosi. Sia i tumori riscontrati nei ratti che quelli riscontrati nei topi sono stati considerati specie-specifici e pertanto clinicamente non rilevanti.

24. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

24.1 **Elenco degli eccipienti**

<u>Pellet</u>
Acido citrico
povidone
lattosio monoidrato
talco
trietil citrato
magnesio stearato

33

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

copolimero acido metacrilico-metil metacrilato (1:1)
copolimero acido metacrilico-metil metacrilato (1:2)
copolimero ammonio metacrilato tipo A
copolimero ammonio metacrilato tipo B

Capsula
Gelatina
titanio diossido E171
ferro ossido rosso E172
ferro ossido giallo E172.

24.2 **Incompatibilità**

Non pertinente.

24.3 **Periodo di validità**

3 anni

Flacone:
Stabilità dopo la prima apertura: 100 giorni

24.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Blister:
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.
Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Flacone:
Mantenere il flacone ben chiuso.

24.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC e alluminio in confezioni contenenti 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 168 o 280 capsule.
Flaconi in polietilene con tappo a vite di polipropilene contenente un gel di silice igroscopico da 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98 o 100 capsule.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

24.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare

25. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Dresden
Germania

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

26. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 037768367 - "45 mg capsule a rilascio modificato"14 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768379- "45 mg capsule a rilascio modificato"20 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768381 - "45 mg capsule a rilascio modificato"28 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768393 - "45 mg capsule a rilascio modificato"30 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768405 - "45 mg capsule a rilascio modificato"49 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768417 - "45 mg capsule a rilascio modificato"50 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768429 - "45 mg capsule a rilascio modificato"56 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768431 - "45 mg capsule a rilascio modificato"60 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768443 - "45 mg capsule a rilascio modificato"84 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768456 - "45 mg capsule a rilascio modificato"98 capsule in blister PVC /PVDC/AL
AIC n. 037768468 - "45 mg capsule a rilascio modificato"100 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768470 - "45 mg capsule a rilascio modificato"112 capsule in blister PVC /PVDC/AL
AIC n. 037768482 - "45 mg capsule a rilascio modificato"168 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768494 - "45 mg capsule a rilascio modificato"280 capsule in blister PVC/PVDC/AL
AIC n. 037768506 - "45 mg capsule a rilascio modificato"10 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768518 - "45 mg capsule a rilascio modificato"14 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768520 - "45 mg capsule a rilascio modificato"20 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768532 - "45 mg capsule a rilascio modificato"28 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768544 - "45 mg capsule a rilascio modificato"30 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768557 - "45 mg capsule a rilascio modificato"49 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768569 - "45 mg capsule a rilascio modificato"50 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768571 - "45 mg capsule a rilascio modificato"56 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768583 - "45 mg capsule a rilascio modificato"60 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768595 - "45 mg capsule a rilascio modificato"84 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768607 - "45 mg capsule a rilascio modificato"98 capsule in flacone in PE
AIC n. 037768619 - "45 mg capsule a rilascio modificato"100 capsule in flacone in PE

27. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 maggio 2015
Data del rinnovo più recente: 11 maggio 2016

28. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

35

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).