

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mictonorm OD 30 mg Cápsula de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 30 mg de cloridrato de propiverina (equivalente a 27.28 mg de propiverina).

Excipiente(s): lactose mono-hidratada (5.7 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura de libertação modificada.

Cápsulas nº3 laranja e branco contendo pellets de cor branca ou quase branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da incontinência urinária e /ou do aumento da frequência e urgência urinária, que podem ocorrer em doentes com bexiga hiperactiva.

4.2 Posologia e modo de administração

Cápsulas para administração por via oral.

Não mastigar ou esmagar as cápsulas.

As doses diárias recomendadas são:

Adultos: é recomendada como dose padrão uma cápsula (= 30 mg de cloridrato de propiverina) uma vez por dia.

Idosos: geralmente, não é necessário utilizar um regime posológico especial nos idosos (ver secção 5.2).

População pediátrica: devido à ausência de dados, este medicamento não deve ser utilizado em crianças.

Devem ser tomadas precauções especiais e os médicos devem monitorizar cuidadosamente o aparecimento de efeitos secundários nas seguintes situações (ver secções 4.4, 4.5, 5.2).

Uso em caso de compromisso renal

Em doentes com compromisso renal leve a moderado não é necessário fazer um ajustamento da dosagem (ver secção 5.2).

Uso em caso de compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático leve não é necessário ajustar a dose, mas devem ser tomadas precauções. O tratamento de doentes com compromisso hepático moderado a grave não é recomendado devido à ausência de dados disponíveis (ver secção 5.2).

Doentes com tratamento concomitante com fármacos que sejam inibidores potentes do CYP 3A4 associados a metimazol

Em casos de doentes aos quais são administrados fármacos que são inibidores potentes de FMO, tais como metimazole em combinação com inibidores potentes do CYP 3A 4/5, deve começar-se o tratamento com uma dose de 15 mg por dia. A dose pode ser ajustada a uma dose mais elevada. No entanto, devem tomar-se precauções e os médicos devem monitorizar estes doentes cuidadosamente quanto a efeitos secundários (ver secções 4.4, 4.5, 5.2).

Não há efeitos clinicamente significativos resultantes da acção dos alimentos na farmacocinética da propiverina (ver secção 5.2). Assim, não há recomendações especiais para a administração de propiverina relativamente aos alimentos.

4.3 Contra-indicações

O fármaco é contra-indicado nos doentes com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes, e ainda nos doentes que sofram de uma das seguintes patologias:

obstrução intestinal

grau significativo de obstrução do fluxo vesical, quando se prevê a ocorrência de retenção urinária

miastenia grave

atonía intestinal

colite ulcerativa grave

megacólon tóxico

glaucoma de ângulo fechado não controlado

compromisso hepático grave ou moderado

taquiarritmias

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O fármaco deve ser utilizado com precaução nos doentes que sofram de:

neuropatia autonómica

compromisso renal grave

Os sintomas das doenças seguintes podem sofrer agravamento após a administração deste fármaco:

insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA IV)

hipertrofia da próstata

hérnia do hiato com esofagia de refluxo

arritmia cardíaca

taquicardia

A propiverina, à semelhança de outros anticolinérgicos, induz a midriase. Consequentemente, pode aumentar o risco de induzir glaucoma de ângulo fechado

agudo em indivíduos predispostos que apresentem ângulos estreitos da câmara anterior. Os fármacos desta classe têm sido referidos como induzindo ou acelerando o glaucoma de ângulo fechado agudo.

Antes do tratamento, deve excluir-se a possibilidade de existência de polaquíuria e noctúria devido a doença renal ou a insuficiência cardíaca congestiva, assim como doenças orgânicas da bexiga (nomeadamente, infecções do tracto urinário, malignidade).

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Aumento dos efeitos devido a medicação concomitante com antidepressivos tricíclicos (por exemplo, imipramina), tranquilizantes (por exemplo, benzodiazepinas), anticolinérgicos (se administrados sistemicamente), amantadina, neurolépticos (por exemplo, fenotiazinas) e agonistas beta-adrenoreceptores (beta-simpaticomiméticos). Redução dos efeitos devido a administração concomitante com fármacos colinérgicos. Redução da pressão arterial em doentes tratados com isoniazida. O efeito de procinéticos, tais como metoclopramida, pode ser diminuído.

É possível a ocorrência de interações farmacocinéticas com outros fármacos metabolizados pelo citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). Contudo, não se espera um aumento muito acentuado das concentrações destes fármacos, dado que os efeitos da propiverina são pequenos comparados com os efeitos dos inibidores enzimáticos clássicos (ex: cetoconazol ou sumo de toranja). A propiverina pode ser considerada como um fraco inibidor do citocromo P450 3A4. Não foram realizados estudos farmacocinéticos com doentes que recebiam concomitantemente inibidores potentes do CYP 3A4, tais como os antifúngicos da classe dos azoles (ex: cetoconazol, itraconazol), ou antibióticos macrólidos (ex: eritromicina, claritromicina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de cloridrato de propiverina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para os humanos é desconhecido.

O fármaco é excretado no leite materno.

O cloridrato de propiverina não deve ser usado durante a gravidez e não deve ser administrado às mulheres que amamentam.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

O cloridrato de propiverina pode produzir sonolência e turvação da visão. Este facto pode diminuir a capacidade do doente realizar tarefas que requeiram estados adequados de vigília, tais como conduzir veículos motorizados ou utilizar máquinas, ou a realização de trabalhos perigosos durante a administração deste medicamento. Os fármacos sedativos podem potenciar a sonolência provocada pelo cloridrato de propiverina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em cada classe de sistema de órgãos, os efeitos indesejáveis estão classificados de acordo com a sua frequência, usando a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Em cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente da sua gravidade.

Perturbações do foro psiquiátrico

Muito raros: agitação, confusão

Desconhecido: alucinação

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: dor de cabeça

Pouco frequentes: tremor, tontura, disgeusia

Afecções oculares

Frequentes: acomodação anormal, perturbações da acomodação, visão anormal

Cardiopatias

Muito raros: palpitação

Vasculopatias

Pouco frequentes: diminuição da pressão arterial com sonolência, rubor

Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: boca seca

Frequentes: obstipação, dor abdominal, dispepsia

Pouco frequentes: náuseas / vômitos

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Raros: exantema devido a idiossincrasia (cloridrato de propiverina) ou hipersensibilidade (excipientes)

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: retenção urinária

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga

Todos os efeitos indesejáveis são transitórios e desapareceram após a redução da dose ou a interrupção do tratamento ao fim de, no máximo, 1-4 dias.

Nos casos de tratamento prolongado devem-se monitorizar as enzimas hepáticas pois, podem observar-se casos raros de alterações reversíveis destas enzimas. Recomenda-se a monitorização da pressão intraocular nos doentes em risco de desenvolvimento de glaucoma.

Deve ser prestada particular atenção ao volume de urina residual nos casos de infecções das vias urinárias.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com o antagonista do receptor muscarínico, o cloridrato de propiverina, pode resultar em efeitos anticolinérgicos centrais, como por exemplo: agitação, tonturas, vertigem, perturbações da fala e da visão e astenia muscular. Além disso, pode ocorrer secura grave das mucosas, taquicardia e retenção urinária.

O tratamento deve ser sintomático e de suporte. O tratamento da sobredosagem pode incluir indução do vômito ou lavagem gástrica utilizando um tubo previamente oleado (atenção: mucosas secas!), seguido de um tratamento sintomático e de suporte idêntico ao de uma sobredosagem de atropina (por exemplo: fisostigmina), com uma dose de 1,0 a 2,0 mg no adulto, por injeção intravenosa lenta; (pode repetir-se, conforme necessário, até um total de 5 mg).

Uma rapariga de 14 anos que ingeriu 450 mg de cloridrato de propiverina apresentou confabulação. A adolescente recuperou totalmente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC : G04BD06

Grupo farmacoterapêutico : 7.4.2.2 Medicamentos usados na incontinência urinária

Mecanismo de acção

Inibição do influxo de cálcio e modelação do cálcio intracelular nas células do músculo liso da bexiga, provocando espasmólise musculotrópica.

Inibição da ligação eferente do nervo pélvico devido a uma acção anicolinérgica.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos modelos animais, o cloridrato de propiverina provoca uma redução, dose-dependente, da pressão intravesical e um aumento da capacidade vesical.

O efeito fundamenta-se na soma das propriedades farmacológicas da propiverina e de três metabolitos urinários activos como observado em tiras isoladas de detrusor, de origem humana e animal.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características gerais da substância activa

A propiverina é quase totalmente absorvida do tracto gastrointestinal. É submetida a um extenso metabolismo de primeira passagem. Os efeitos nas células do músculo

liso da bexiga devem-se ao composto original e também a três metabolitos activos, que são rapidamente excretados na urina.

Absorção

Após administração oral de Mictonorm OD 30 mg Cápsula, a propiverina é absorvida do tracto gastrointestinal com a concentração plasmática máxima alcançada ao fim de 9.9 horas. A biodisponibilidade absoluta média de Mictonorm OD 30 mg Cápsula é 60.8 ± 17.3 % (média aritmética \pm SD para a $AUC_{0-\infty}$ (p.o.)/ $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

Os alimentos não influenciam a farmacocinética da propiverina.

A biodisponibilidade da propiverina após a refeição foi 99 % comparada com condições de jejum.

A administração de cápsulas de libertação prolongada conduz a uma C_{max} média – concentrações de propiverina de cerca 70 ng/ml alcançada em 9.5 horas após administração.

Os valores de C_{max} para o metabolito principal, propiverina-N-óxido foram ligeiramente aumentados pelos alimentos ($f = 1.26$), enquanto que a extensão da absorção não foi alterada.

Propiverina-N-óxido apresentou para todos os parâmetros farmacocinéticos 90 % dos intervalos de confiança dentro dos limites aceitáveis.

Um ajustamento da dose devido à toma de alimentos não é necessário.

Distribuição

Após administração de Mictonorm OD 30 mg Cápsula, o estado estacionário é atingido ao fim de quatro a cinco dias, num nível de concentração mais elevado que após a administração de uma dose única ($C_{média} = 71$ ng/ml).

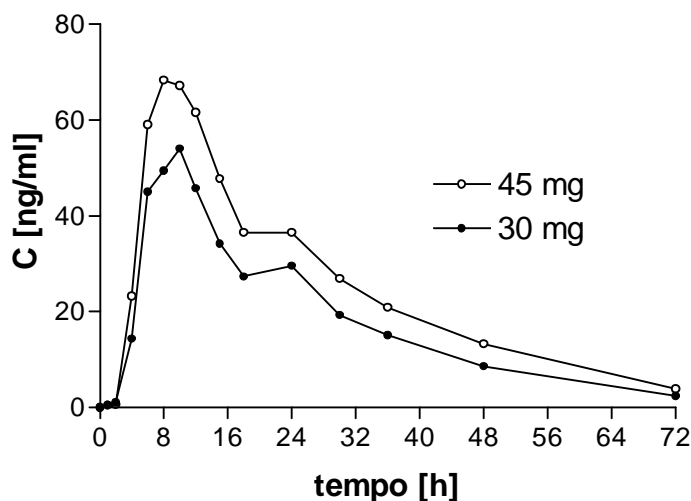
O volume de distribuição foi estimado em 21 voluntários sãos após administração intravenosa de cloridrato de propiverina, variando entre 125 e 473 l (média 279 l), o que é indicativo de que uma grande quantidade de propiverina disponível é distribuída pelos compartimentos periféricos. A ligação às proteínas plasmáticas é de 90-95 % para a substância original e de aproximadamente 60 % para o metabolito principal.

Características farmacocinéticas (média geométrica, \pm SD, intervalo) de propiverina em 10 voluntários sãos após administração de dose única de Mictonorm OD 30 mg Cápsula de libertação modificada e Mictonorm OD 45 mg Cápsula de libertação modificada:

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)

tmax [h]	9.9 ± 2.4	9.9 ± 2.4
----------	--------------	--------------

Concentrações plasmáticas de propiverina em 10 voluntários são após administração de dose única de Mictonorm OD 30 mg Cápsula de libertação modificada e cloridrato de propiverina 45 mg Cápsula de libertação modificada:

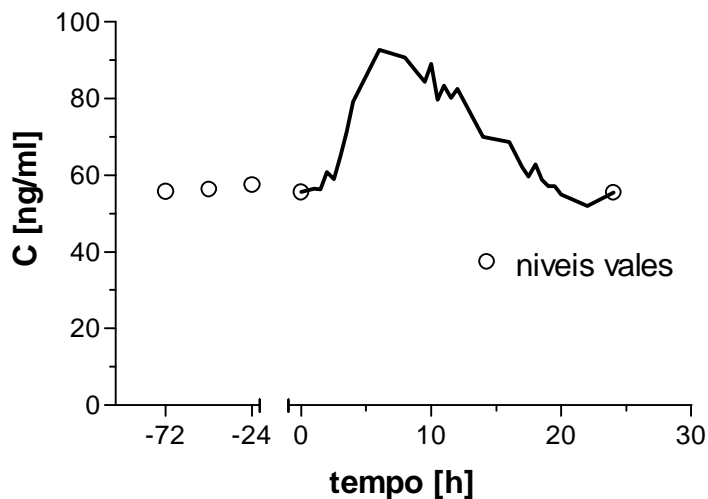


Características do estado estacionário da propiverina após administração a 24 voluntários são de doses múltiplas de cloridrato de Propiverina 45 mg Cápsula de libertação modificada uma vez ao dia durante 7 dias:

	média geométrica	intervalo ± SD
AUC 0-24h [ng·h/ml]	1711	1079, 2713
PTF [%]	109.4	81.2, 147.5
Cav [ng/ml]	71	45.0, 113.0
Cmax [ng/ml]	105	71, 155
Cmin [ng/ml]	29	20, 42
t1/2 [h]	20.4	12.8, 32.3
tmax [h]	7.3	± 2.5

Flutuação picos- vales

Concentração plasmática da propiverina no dia 7 e níveis de vale durante o tratamento após a administração de doses múltiplas de cloridrato de propiverina 45 mg cápsula de libertação modificada, uma vez por dia, em 24 voluntários são durante 7 dias:



Biotransformação

A propiverina é extensivamente metabolizada pelas enzimas intestinais e hepáticas. A via metabólica primária envolve a oxidação do Piperidil-N e é mediada pela CYP 3A4 e pelas flavinamonoxigenases (FMO) 1 e 3, conduzindo à formação do muito menos activo N-óxido, cuja concentração plasmática excede bastante a da substância original. Foram identificados quatro metabolitos na urina; três deles são farmacologicamente activos e podem contribuir para a eficácia terapêutica.

In vitro verifica-se uma ligeira inibição do CYP 3A4 e do CYP 2D6 detectável, que ocorre em concentrações que excedem as concentrações plasmáticas terapêuticas 10 a 100 vezes (ver secção 4.5).

Eliminação

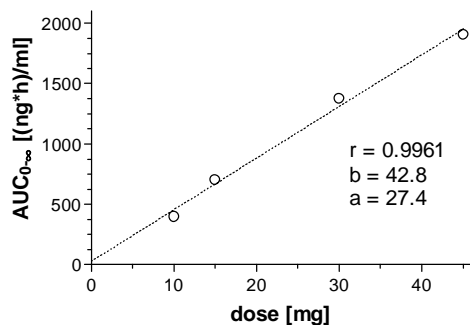
Após administração de uma dose oral de 30 mg de ¹⁴C-cloridrato de propiverina a voluntários sãos, 60 % da radioactividade foi recuperada na urina e 21 % recuperada nas fezes, ao fim de 12 dias.

Menos de 1 % de uma dose oral é excretada na urina sem ter sofrido alterações. A média da depuração total após administração de dose única de 30 mg é de 371 ml/min (191-870 ml/min).

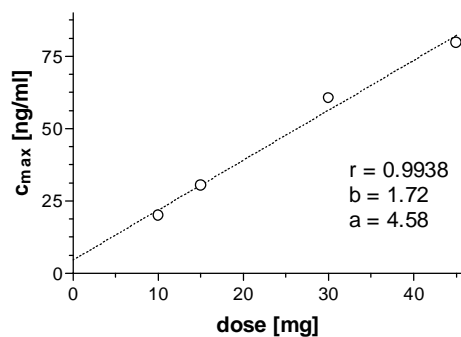
Linearidade / não linearidade

Os parâmetros farmacocinéticos da propiverina após administração oral de 10-45 mg de cloridrato de propiverina estão linearmente relacionados com a dose.

Correlação entre a dose oral de propiverina de libertação prolongada e a AUC_{0-∞} resultante:



Correlação entre a dose oral de propiverina de libertação prolongada e a C_{max} resultante:



Características nos doentes

Compromisso renal:

O compromisso renal grave não altera significativamente o comportamento da propiverina e do seu principal metabolito, o N-óxido de propiverina, tal como ficou demonstrado num ensaio de dose única em 12 doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min. Não é necessário o ajuste da dose.

Compromisso hepático:

Verificaram-se farmacocinéticas semelhantes no estado de equilíbrio em 12 doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado devido a fígado gordo, em comparação com 12 controlos sãos. Não existem dados disponíveis para o compromisso hepático grave.

Idade:

A comparação das concentrações plasmáticas dos vales durante o estado estacionário não revela diferenças entre os doentes mais velhos (60 – 85 anos ; média 68) e os indivíduos jovens sãos. A razão da substância original e o metabolito permanece inalterada nos doentes mais velhos, indicando que a conversão metabólica da propiverina no seu metabolito principal, N-óxido de propiverina, não está relacionada com a idade e não é uma etapa limitadora na excreção geral.

Como a bioequivalência de Mictonorm 15 mg comprimido revestido 3x/dia. e de cloridrato de propiverina 45 mg cápsula de libertação modificada foi estabelecida num estudo conforme as GCP, o mesmo pode ser concluído para Mictonorm OD 30 mg Cápsula.

Doentes com glaucoma :

O tratamento com Mictonorm OD 30 mg cápsulas não conduz a um aumento da pressão intraocular nos doentes com glaucoma de ângulo aberto e nos doentes com glaucoma de ângulo fechado tratado (controlado). Este facto foi demonstrado em dois ensaios controlados por placebo com Mictonorm 15 mg comprimido revestido 3x/dia durante 7 dias.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos a longo prazo com dose oral realizados em duas espécies de mamíferos, o principal efeito relacionado com o tratamento foram as alterações do fígado (incluindo um aumento de enzimas hepáticas). Estas alterações foram caracterizadas por hipertrofia hepática e degenerescência lipídica. A degenerescência lipídica foi reversível após interrupção do tratamento.

Nos estudos em animais, registou-se atraso do desenvolvimento esquelético das crias quando o fármaco foi administrado por via oral, em doses elevadas, a fêmeas grávidas. Nos mamíferos em lactação, o cloridrato de propiverina foi excretado no leite materno.

Não há evidência de mutagenicidade. Os estudos de carcinogenicidade em ratinhos demonstraram um aumento da incidência de adenomas hepatocelulares e de carcinomas nos machos aos quais tinha sido administrada uma dose elevada. Nos estudos de carcinogenicidade em ratos, os adenomas hepatocelulares, os adenomas nos rins e os papilomas na bexiga apareceram com maior incidência nos machos com doses elevadas, enquanto nas fêmeas às quais tinha sido administrada uma dose alta, aumentou incidência de pólipos do estroma endometrial. Os tumores nos ratos e ratinhos foram considerados como sendo específicos da espécie e, como consequência, desprovidos de relevância clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pellets
Ácido cítrico,
Povidona,
Lactose mono-hidratada,
Talco,
Citrato de trietiló,
Estearato de magnésio,
Copolímero Ácido metacrílico – metacrilato de metilo (1:1),
Copolímero Ácido metacrílico – metacrilato de metilo (1:2),
Copolímero metacrilato de amónio tipo A,
Copolímero metacrilato de amónio tipo B.

Cápsula
Gelatina,

Dióxido de titânio E171,
Óxido de ferro vermelho E172,
Óxido de ferro amarelo E172.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister:

Conservar na embalagem original para proteger da humidade.
Não conservar acima de 25°C.

Frasco:

Manter o frasco hermeticamente fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC e folha de alumínio em caixas de 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 ou 280 cápsulas.

Frascos de polietileno com tampa de rosca de polipropileno, contendo sílica gel como excicante, de 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98 ou 100 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não aplicável

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Dresden
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5341037 (blister, 14 cps)
5341045 (blister, 28 cps)
5341052 (bottle, 14 cps)
5349345 (bottle, 28 cps)

APROVADO EM 13-06-2014 INFARMED

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 Dezembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO