

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mictonorm OD 45 mg Cápsula de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contem 45 mg de cloridrato de propiverina (equivalente a 40.92 mg de propiverina).

Excipiente(s): lactose mono-hidratada (8.5 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura de libertação modificada.

Cápsulas nº2 laranja 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 o síndrome bexiga hiperactiva ou de hiperactividade do detrusor neurogénico (hiperreflexia do detrusor) devido a lesões da medula.

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: Uma cápsula (= 45 mg de cloridrato de propiverina) uma vez por dia.

Como dose padrão, uma cápsula modificada 30 mg propiverina uma vez ao dia ou um comprimido 15 mg propiverina duas vezes por dia, podendo ser aumentada até 1 comprimido 15 mg três vezes por dia. Nalguns doentes pode obter-se uma resposta ao tratamento com uma dose diária de 15 mg.

Em doentes a quem está indicado 1 comprimido 15 mg propiverina três vezes ao dia, pode haver substituição por Mictonorm OD 45 mg cápsula de libertação modificada, uma vez ao dia.

A dose diária máxima é uma cápsula de libertação modificada de Mictonorm OD 45 mg.

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 de compromisso renal

Há que ter precauções no tratamento deste grupo de doentes. Em caso de doentes com uma insuficiência renal aguda (depuração da creatinina inferior a 30ml/min.) a dose máxima diária será de 30 mg.

Assim, Mictonorm OD 45 mg Cápsula de libertação modificada não está indicado em doentes com insuficiência renal severa.

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 metimazole

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 atonia 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 (ver secção 4.2)

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. Antes do tratamento, deve excluir-se a possibilidade de existência de polaquiúria 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 monohidratada. 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 recebam concomitantemente inibidores potentes do CYP 3A4, tais como os antifúngicos da classe dos azoles (ex : cetoconazol, itraconazole), ou antibióticos macrólidos (ex : eritromicina, claritromicina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram observados efeitos na fertilidade e no comportamento de reprodução de machos e fêmeas em estudos toxicológicos realizados em ratos.

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. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos.

O cloridrato de propiverina não deve ser usado durante a gravidez e não deve ser usado durante a amamentação

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.

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, taquicardida 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 Aparelho geniturinário, Outros medicamentos usados em disfunções urinárias, Medicamentos usados nas perturbações da micção, 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

Absorção

Após administração oral de Mictonorm OD 45 mg Cápsula, a propiverina é absorvida do tracto gastrintestinal com a concentração plasmática máxima alcançada ao fim de 9 a 10 horas. A biodisponibilidade absoluta média de Mictonorm OD 45 mg Cápsula é $59.5 \pm 23.3\%$ (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 modificada conduz a uma C_{max} média – concentrações de propiverina de cerca 70 ng/ml alcançada em 9.5 horas após administração.

Distribuição

Após administração de Mictonorm OD 45 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-∞} [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

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

	média geométrica
AUC _{0-24h} [ng·h/ml]	1711 (1079, 2713)
PTF [%]	109.4 (81.2, 147.5)
C _{av} [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 (SD: ±2.5)

Flutuação picos– vales

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.

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 < 30ml/min. No entanto, em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30ml/min) a dose diária máxima de propiverina é 30 mg. Mictonorm OD 45 mg não está indicado em doentes com insuficiência renal grave.

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.

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. Não foram observados efeitos na fertilidade e no comportamento de reprodução de machos e fêmeas em estudos toxicológicos realizados em ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pellets

Ácido cítrico,

Povidona,

Lactose monohidratada,

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

Frasco:

Validade após abertura: 100 dias

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 bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/TE/PVDC e folha de alumínio em caixas de 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 168 e 280 cápsulas.

Frascos de polietileno com tampa de rosca de polipropileno, contendo silica gel como excicante, de 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98 e 100 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO