

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Mictonorm OD 30 mg Cápsulas de libertação modificada

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contem 30 mg de cloridrato de propiverina (equivalente a 27.28 mg de propiverina).  
Excipiente(s) com efeito conhecido: 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

##### Posologia

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 ou moderado não é necessário fazer um ajustamento da dosagem (ver secção 4.4 e 5.2).

##### *Uso em caso de compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático leve, não é necessário ajustar a dose; no entanto, o tratamento deve ser feito com cautela. Não foram realizados estudos sobre a utilização de propiverina em doentes

com compromisso hepático moderado ou grave. Por conseguinte, a sua utilização não é recomendada nesses doentes (ver secção 4.3, 4.4 e 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 flavina monooxigenase (FMO), tais como metimazole em combinação com inibidores potentes do CYP 3A4/5, deve começar-se o tratamento com uma dose de 15 mg por dia. Por conseguinte, 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 4.5, 5.2).

#### Modo de administração

Cápsulas para administração por via oral.

Não mastigar ou esmagar as cápsulas.

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 referidos na secção 6.1, 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 (ver secção 4.2)
- compromisso hepático (ver secção 4.2)

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

- insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA IV)
- aumento 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, incluindo a propiverina, têm sido referidos como induzindo ou acelerando o glaucoma de ângulo fechado agudo.

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 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 interação**

- 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 de CYP 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).
- Doentes com tratamento concomitante com fármacos que sejam inibidores potentes do CYP 3A4 associados a metimazol:  
Doentes aos quais são administrados fármacos que são inibidores potentes de flavina monooxigenase (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. Por conseguinte, 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 4.2, 5.2).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de propiverina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Não se recomenda a utilização de propiverina durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se a propiverina ou metabolitos são excretados no leite materno. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de propiverina ou metabolitos no leite. Não pode ser excluído o risco para o recém-nascido ou o bebê. Deve ser tomada a decisão de interromper a amamentação ou interromper ou abster-se da terapêutica com propiverina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados humanos sobre o efeito da propiverina na fertilidade. Os estudos com animais não revelam efeitos nocivos diretos ou indiretos relativamente à fertilidade (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

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

A 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 pela 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)

Todos os efeitos indesejáveis são passageiros e regredem após redução da dose ou fim da terapia após 1-4 dias no máximo.

### Doenças do sistema imunitário

Raras: hipersensibilidade

### Perturbações do foro psiquiátrico

Muito raros: agitação, confusão

Desconhecido: alucinação

### Doenças do sistema nervoso

Frequentes: dor de cabeça

Pouco frequentes: tremor, tontura, disgeusia

Desconhecido: distúrbio da fala

### Afecções oculares

Frequentes: perturbações da acomodação, deficiência visual

### Cardiopatias

Raros: taquicardia

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

Pouco frequentes: prurido

Raros: erupção cutânea

### Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: retenção urinária, sintomas da bexiga e da uretra

### Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga

Nos casos de tratamento prolongado devem-se monitorizar as enzimas hepáticas pois, podem observar-se casos raros de alterações reversíveis destas enzimas.

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

### Sintomas:

A sobredosagem com propiverina, antagonista do receptor muscarínico, pode resultar em efeitos anticolinérgicos graves. Podem ocorrer distúrbios do sistema nervoso central e periférico, tais como:

- Secura grave da boca
- Bradicardia, resultando possivelmente no futuro em taquicardia
- Midríase e distúrbio da acomodação
- Retenção urinária
- Inibição da motilidade intestinal
- Agitação, confusão, alucinações, confabulação
- Tonturas, náuseas, distúrbio da fala, fraqueza muscular

### Tratamento:

- Em caso de sobredosagem com propiverina, o doente deve ser tratado com suspensão de carvão activado com muita quantidade de água.
- A lavagem gástrica só deve ser considerada com intubação protetora, uso de tubo oleado (secura da mucosa) e se realizada dentro de 1 hora após a ingestão de propiverina. O vômito não deve ser induzido.
- A diurese forçada ou hemodiálise não é eficaz para aumentar a eliminação renal.
- No caso de efeitos anticolinérgicos centrais graves, tais como alucinações ou excitação pronunciada pode ser tentado tratamento antídoto com fisostigmina.
- Convulsão ou excitação pronunciada: tratamento com benzodiazepinas
- Insuficiência respiratória: tratamento com respiração artificial
- Retenção urinária: tratamento com cateterismo
- Midríase: tratamento com colírio de pilocarpina e / ou escurecimento do quarto do paciente

## 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  $60.8 \pm 17.3$  % (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

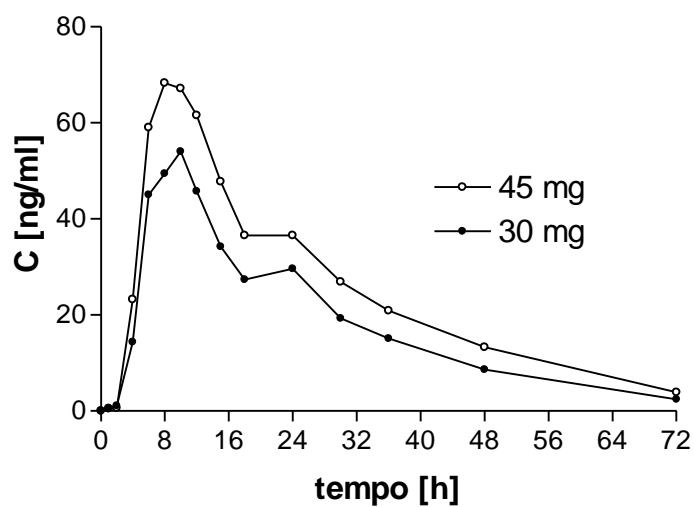
Após administração de Mictonorm OD 30 mg Cápsula, o estado estacionário é atingido ao fim de quatro a cinco dias, num nível de concentração mais elevado que após a administração de uma dose única ( $C_{média} = 71$  ng/ml).

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 e cloridrato de propiverina 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)
$t_{max}$ [h]	9.9 $\pm 2.4$	9.9 $\pm 2.4$

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

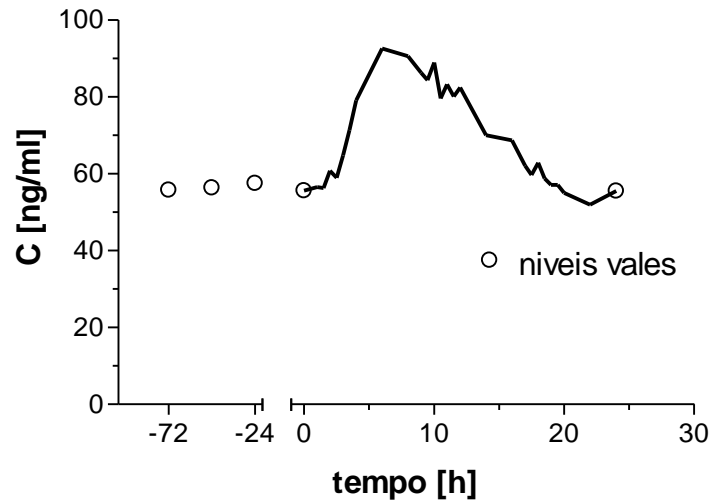


Características do estado estacionário da propiverina após administração a 24 voluntários sãos de doses múltiplas de cloridrato de propiverina 45 mg cápsula de liberação modificada uma vez ao dia durante 7 dias:

	<b>média geométrica</b>	<b>intervalo ± SD</b>
AUC <sub>0-24h</sub> [ng·h/ml]	1711	1079, 2713
PTF [%]	109.4	81.2, 147.5
C <sub>av</sub> [ng/ml]	71	45.0, 113.0
C <sub>max</sub> [ng/ml]	105	71, 155
C <sub>min</sub> [ng/ml]	29	20, 42
t <sub>1/2</sub> [h]	20.4	12.8, 32.3
t <sub>max</sub> [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 sãos 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 <sup>14</sup>C-cloridrato de propiverina a voluntários sãos, 60 % da radioactividade foi recuperada na urina e 21 % recuperada nas fezes, ao fim de 12 dias.

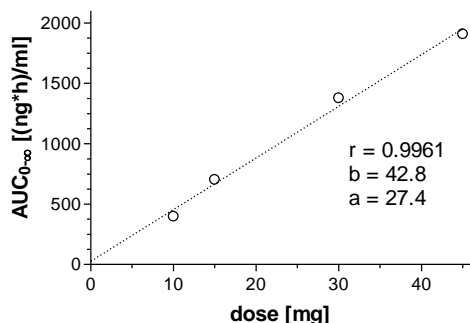
Menos de 1 % de uma dose oral é excretada na urina sem ter sofrido alterações. A média da depuração total após administração de dose única de 30 mg é de 371 ml/min (191-870 ml/min).

#### Linearidade /não linearidade

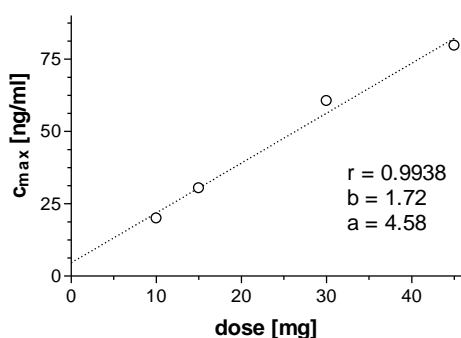
Os parâmetros farmacocinéticos da propiverina após administração oral de 10-45 mg de cloridrato de propiverina estão linearmente relacionados com a dose.



Correlação entre a dose oral de propiverina de libertação prolongada e a  $AUC_{0-\infty}$  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.

#### *Doentes com glaucoma :*

O tratamento com Mictonorm OD 30 mg 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.

Em estudos toxicológicos com ratos não foram observados efeitos nem sobre a fertilidade masculina e feminina nem sobre o comportamento reprodutivo.

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, a propiverina foi excretada 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 metacrílico de amónio tipo A

Copolímero metacrílico 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**

4 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem original para proteger da humidade.  
Não conservar acima de 30°C.

#### **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.

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**

Tecnimede – Sociedade Técnico Medicinal S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

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

5341037 (blister, 14 cps)  
5341045 (blister, 28 cps)

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

Data da primeira autorização: 22 Dezembro de 2010  
Data da última renovação: 14 Janeiro de 2016

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Janeiro 2020