

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) com efeito conhecido: 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

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 compromisso renal

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

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

Uso em caso de compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático leve não é necessário ajustar a dose; no entanto, o tratamento deve prosseguir com precaução. Não foram realizados estudos para investigar a utilização de propiverina em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave. Assim, a sua utilização não é recomendada nestes doentes (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 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 4.5, 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 do Mictonorm OD 45 mg cápsula de libertação modificada (ver secção 5.2). Assim, não há recomendações especiais para a administração de Mictonorm OD 45 mg relativamente aos alimentos.

4.3 Contra-indicações

O fármaco está 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 grave (ver secção 4.2)
- insuficiência hepática (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. Verificou-se que fármacos desta classe, incluindo a propiverina, induzem ou precipitam o glaucoma agudo de ângulo fechado.

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 de Lapp 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 interacções 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 (por exemplo: 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 (por exemplo: cetoconazol, itraconazole), ou antibióticos macrólidos (por exemplo: eritromicina, claritromicina).

Doentes que recebem tratamento concomitante com fármacos que sejam inibidores potentes do CYP3A4 associados a metimazole.

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. 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 visão turva. 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 cessação do tratamento no máximo ao fim de 1 a 4 dias .

Distúrbios do sistema imunitário

Raros: 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 reações adversas suspeitas

A notificação de reações adversas suspeitas após autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

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

- boca extremamente seca
- bradicardia, resultando possivelmente no futuro em taquicardia
- midríase e perturbação da acomodação visual
- 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 ativado e bastante água.

- A lavagem gástrica só deve ser considerada com intubação de protecção, utilização de tubo oleado (secura da mucosa) e se realizada no prazo de 1 hora após a ingestão de propiverina. O vômito não deve ser induzido.
- Diurese ou hemodiálise forçadas não são eficazes no aumento da eliminação renal.
- Em caso de efeitos anticolinérgicos centrais graves, tais como alucinações ou excitação pronunciada, pode ser administrado tratamento com o antídoto fisostigmina.
- Convulsões 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 doente

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, a propiverina é absorvida do tracto gastrointestinal com a concentração plasmática máxima alcançada ao fim de 9 a 10 horas. A biodisponibilidade absoluta média de Mictonorm OD 45 mg 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, 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 Mictonorm OD 45 mg:

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 \pm 2.4	9.9 \pm 2.4

Características do estado estacionário da propiverina após administração a 24 voluntários sãos de doses múltiplas de Mictonorm OD 45 mg 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: \pm 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.

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

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 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

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, 168, ou 280 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

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

5395553 (blister, 14 cps)
5395561 (blister, 28 cps)

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

Data da primeira autorização: 18.07.2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Novembro 2017