

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Urivesc 60 mg cápsulas duras de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 60 mg de cloruro de trospio.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 154,5 mg de sacarosa y almidón de maíz.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de liberación prolongada

La cápsula dura de liberación prolongada Urivesc 60 mg tiene una tapa opaca de color naranja y un cuerpo opaco de color blanco que lleva impresa la leyenda SAN 60 y contiene pelets de color blanco a blancuzco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o del aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia, tal como puede ocurrir en los pacientes con vejiga hiperactiva.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Una cápsula una vez al día (equivalente a 60 mg de cloruro de trospio al día).  
Urivesc 60 mg debe tomarse con agua, al menos una hora antes de una de las comidas, con el estómago vacío.

#### Insuficiencia renal:

No se dispone de datos sobre el uso de Urivesc 60 mg en pacientes con insuficiencia renal. El cloruro de trospio se excreta fundamentalmente sin cambios por el riñón. Se ha documentado un aumento de sus concentraciones plasmáticas en relación con la formulación de liberación inmediata. En el caso de la formulación de liberación prolongada, se desconoce el nivel adecuado de ajuste de dosis para los pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se recomienda el uso de este producto en dichos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática:

Sólo se dispone de datos relativos a los pacientes con deterioro de grado leve y moderado de la función hepática para la formulación de liberación inmediata de cloruro de trospio, pero no para la de liberación prolongada. Estos pacientes deben tratarse con precaución. Urivesc 60 mg no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

La necesidad de continuar con el tratamiento debe reevaluarse en intervalos regulares de 3-6 meses.

Urivesc 60 mg no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### 4.3. Contraindicaciones

El cloruro de trospio está contraindicado en pacientes con retención urinaria, enfermedades gastrointestinales graves (incluido megacolon tóxico), miastenia gravis, glaucoma de ángulo estrecho y taquiarritmias.

El cloruro de trospio también está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad demostrada al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El cloruro de trospio debe usarse con precaución en pacientes:

- con enfermedades obstructivas del tracto gastrointestinal, como la estenosis pilórica
- con obstrucción del flujo urinario y consiguiente riesgo de desarrollo de retención urinaria
- con neuropatía autónoma
- con hernia de hiato acompañada de esofagitis por reflujo
- en los que no es aconsejable la presencia de frecuencias cardíacas elevadas, como, p. ej., los pacientes con hipertiroidismo, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca congestiva

No se dispone de datos sobre el uso de la formulación de liberación prolongada de cloruro de trospio en los pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo con los datos disponibles para la formulación de liberación inmediata de cloruro de trospio, Urivesc 60 mg no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe obrarse con cautela en aquellos con insuficiencia hepática de grado leve a moderado (ver secciones 4.2 y 5.2).

El cloruro de trospio se elimina fundamentalmente mediante excreción renal. Con la formulación de liberación inmediata, se han observado pronunciadas elevaciones de sus concentraciones plasmáticas en los pacientes con insuficiencia renal grave, que precisan un ajuste de la dosis.

En el caso de la cápsula de liberación prolongada, se desconoce el nivel adecuado de ajuste de dosis. Por lo tanto, se recomienda no tratar a los pacientes con insuficiencia renal con Urivesc 60 mg (ver secciones 4.2 y 5.2).

Antes de comenzar la terapia, deben excluirse las causas orgánicas de aumento de la frecuencia urinaria, urgencia e incontinencia de urgencia, como, p. ej., cardiopatías, nefropatías, polidipsia o infecciones y tumores de los órganos urinarios.

Advertencia sobre excipientes:

*Urivesc 60 mg contiene sacarosa.*

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas:

Pueden producirse las siguientes interacciones farmacodinámicas potenciales: potenciación del efecto de los medicamentos con acción anticolinérgica (como la amantadina o los antidepresivos tricíclicos), intensificación de la acción taquicardizante de los  $\beta$ -simpaticomiméticos y disminución de la eficacia de los agentes procinéticos (p. ej., metoclopramida).

Dado que el cloruro de trospio puede influir sobre la secreción y la motilidad gastrointestinales, no puede excluirse la posibilidad de que la absorción de otros medicamentos administrados concomitantemente resulte alterada.

**Interacciones farmacocinéticas:**

No puede excluirse la inhibición de la absorción del cloruro de trospio por fármacos tales como el guar, la colestiramina y el colestipol. Por consiguiente, no se recomienda la administración simultánea de cloruro de trospio con medicamentos que contengan estos principios activos.

Aunque se ha constatado que el cloruro de trospio no afecta a las propiedades farmacocinéticas de la digoxina, no puede excluirse su interacción con otros fármacos eliminados mediante secreción tubular activa.

Se han investigado *in vitro* las interacciones metabólicas del cloruro de trospio con las enzimas del citocromo P450 involucradas en el metabolismo de fármacos (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4). No se observó ninguna influencia sobre sus actividades metabólicas. Dado que el cloruro de trospio se metaboliza tan sólo en una escasa proporción y puesto que la única vía metabólica relevante es una hidrólisis estérica, no es de esperar que se produzcan interacciones metabólicas.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (véase 5.3). En las ratas, el cloruro de trospio atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición durante el embarazo o la lactancia para Urivesc 60 mg. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

En principio, los trastornos de la acomodación pueden disminuir la capacidad para la conducción activa y para utilizar máquinas.

Sin embargo, el examen de los parámetros que caracterizan a la capacidad para conducir (orientación visual, capacidad general de reacción, reacción bajo estrés, concentración y coordinación motora) no ha revelado ningún efecto derivado del uso de cloruro de trospio.

**4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas observadas en relación con el cloruro de trospio consisten principalmente en efectos anticolinérgicos típicos tales como sequedad de boca, dispepsia y estreñimiento.

En dos estudios clínicos de fase 3 a doble ciego y controlados con placebo, se trató a 1165 pacientes durante 12 semanas con Urivesc 60 mg o con placebo. En la siguiente tabla se indican los acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el fármaco que se comunicaron en los pacientes tratados con Urivesc 60 mg:

	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (≥1/100,<1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos cardíacos				Taquicardia		
Trastornos		Sequedad		Trastornos		

	Muy frecuentes ( $>1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Muy raras ( $< 1/10.000$ )	Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
oculares		ocular		de la visión		
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Dispepsia Estreñimiento Empeoramiento del estreñimiento Dolor abdominal Distensión abdominal Náuseas	Flatulencia			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Astenia		
Infecciones e infestaciones					Infección del tracto urinario	
Trastornos del sistema nervioso					Cefalea	Alucinación Confusión Agitación
Trastornos renales y urinarios				Trastornos de la micción Retención urinaria		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Sequedad nasal				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Exantema		

\*Estos efectos adversos ocurrieron sobre todo en pacientes ancianos y pueden ser facilitados por enfermedades neurológicas y/o por la ingestión concomitante de otros fármacos anticolinérgicos (ver sección 4.5).

En las siguientes fases en régimen abierto de los dos estudios clínicos de fase 3, los acontecimientos adversos más frecuentes, estreñimiento (6,8%) y sequedad de boca (6,5%), se comunicaron con menor frecuencia.

En los estudios de vigilancia postcomercialización, se han observado las siguientes reacciones adversas para las formulaciones de liberación inmediata de cloruro de trospio:

Trastornos cardíacos: taquiarritmia; trastornos gastrointestinales: diarrea; trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor torácico; trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia; exploraciones complementarias: aumento leve a moderado de las concentraciones séricas de transaminasas; trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgias, artralgias; trastornos del sistema nervioso: mareo; trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea; trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Se desconocen sus frecuencias para las cápsulas de liberación prolongada Urivesc 60 mg.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9. Sobredosis**

Tras la administración de una dosis única máxima de 360 mg de cloruro de trospio *en forma de preparación de liberación inmediata* a voluntarios sanos, se observaron sequedad de boca, taquicardia y trastornos de la micción en un grado aumentado. Hasta la fecha, no se han comunicado manifestaciones de sobredosis o intoxicación grave en seres humanos. Es de esperar que también se produzcan síntomas anticolinérgicos más pronunciados como signo de intoxicación tras la administración de cloruro de trospio en forma de preparación de liberación prolongada.

En caso de intoxicación, deben adoptarse las siguientes medidas:

- lavado gástrico y reducción de la absorción (p. ej., con carbón vegetal activado)
- administración local de pilocarpina a los pacientes con glaucoma
- sondaje en los pacientes con retención urinaria
- tratamiento con un agente parasimpaticomimético (p. ej., neostigmina) en los pacientes con síntomas graves
- administración de betabloqueantes en caso de respuesta insuficiente, taquicardia pronunciada y/o inestabilidad circulatoria (p. ej., inicialmente 1 mg de propranolol por vía intravenosa junto con monitorización del ECG y la presión arterial)

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiespasmódico urinario, código ATC: G04BD09

El cloruro de trospio es un derivado cuaternario del nortropano, por lo que pertenece a la clase de fármacos denominados parasimpaticolíticos o anticolinérgicos, dado que compite, de forma dependiente de la concentración, con la acetilcolina, el transmisor endógeno del organismo en los puntos de unión postsinápticos parasimpáticos.

El cloruro de trospio se une con elevada afinidad a los receptores muscarínicos de los subtipos denominados M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>, y muestra una afinidad insignificante por los receptores nicotínicos.

Por consiguiente, el efecto anticolinérgico del cloruro de trospio genera una acción relajante sobre el tejido muscular liso y las funciones orgánicas mediadas por receptores muscarínicos. Tanto en los experimentos

preclínicos como en los clínicos, el cloruro de trospio disminuyó el tono contráctil del músculo liso de los tractos gastrointestinal y genitourinario.

Además, puede inhibir la secreción de moco bronquial, saliva y sudor y la acomodación ocular. Hasta ahora no se han observado efectos sobre el sistema nervioso central.

En dos estudios de seguridad específicos realizados en voluntarios sanos, se ha demostrado que el cloruro de trospio no afecta a la repolarización cardíaca, aunque sí se ha constatado que posee un efecto de aceleración de la frecuencia cardíaca uniforme y dependiente de la dosis.

En un estudio clínico a largo plazo con la formulación de liberación inmediata de cloruro de trospio en dosis de 20 mg dos veces al día, se encontró un incremento del intervalo QT > 60 ms en el 1,5% (3/197) de los pacientes incluidos. No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. La monitorización de seguridad sistemática en otros dos ensayos clínicos controlados con placebo de tres meses de duración no respalda dicha influencia de la formulación de liberación inmediata de cloruro de trospio: en el primer estudio, se observó un incremento del intervalo QTcF  $\geq$  60 ms en 4/258 (1,6%) pacientes tratados con trospio, frente a 9/256 (3,5%) pacientes tratados con placebo; las cifras correspondientes en el segundo ensayo fueron 8/326 (2,5%) pacientes tratados con trospio, frente a 8/325 (2,5%) pacientes tratados con placebo.

En dos ensayos fundamentales de fase III se observó un aumento de aproximadamente 6 latidos por minuto en la frecuencia cardíaca ECG de los pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de cloruro de trospio (número total de pacientes expuestos al fármaco N= 948; duración de los ensayos = 9 meses). No se constataron otras anomalías ECG significativas.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de una dosis oral única de 20 mg de cloruro de trospio en forma de formulación de liberación inmediata es del  $9,6 \pm 4,5\%$  (valor medio  $\pm$  desviación estándar).

En comparación con la formulación de liberación inmediata, la administración de dosis orales múltiples de Urivesc 60 mg dio lugar a una reducción ulterior de la exposición máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y de la exposición sistémica global relativa (AUC) de aproximadamente el 28% y el 33%, respectivamente.

La administración oral (en dosis única y en dosis múltiples) de la formulación de liberación prolongada de cloruro de trospio 60 mg en dosis única diaria generó unas concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 2 ng/ml y 1,9 ng/ml ( $C_{m\acute{a}x}$ ), respectivamente. Tras la administración de dosis únicas y múltiples de 20 mg de cloruro de trospio en forma de formulación de liberación inmediata, los valores correspondientes resultaron ser mayores, con concentraciones plasmáticas de 2-4 ng/ml ( $C_{m\acute{a}x}$ ). El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fue de aproximadamente 5 horas con ambas preparaciones, mientras que la concentración durante el estado estable difirió ligeramente y apareció el día 8 con la administración de dosis múltiples de la formulación de liberación prolongada de 60 mg.

La administración de Urivesc 60 mg concomitantemente con una comida de alto contenido graso (50%) o una hora antes de la misma, redujo la biodisponibilidad oral del cloruro de trospio en un 35% o un 72% para la  $AUC_{(0-T\acute{a}l)}$  y en un 60% o un 81% para la  $C_{m\acute{a}x}$ , respectivamente. Otros parámetros farmacocinéticos como el  $T_{m\acute{a}x}$  y el  $t_{1/2}$  no sufrieron cambios en relación con la presencia de alimentos. La administración concomitante con antiácidos, sin embargo, no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de Urivesc 60 mg. La prueba fundamental de eficacia y seguridad en la indicación autorizada se obtuvo mediante la administración del compuesto con el estómago vacío o al menos una hora antes de una comida. En base a este modo de ingesta en los ensayos fundamentales de eficacia, Urivesc 60 mg debe tomarse con agua, al menos una hora antes de una de las comidas, con el estómago vacío (ver sección 4.2), a pesar del efecto de los alimentos.

## Distribución

Tras la incubación *in vitro* de diversos niveles de concentración de cloruro de trospio (0,5-100 µg/l) con suero humano, la unión a proteínas osciló entre un 48% y un 78%, en función del método de evaluación utilizado.

La relación entre el <sup>3</sup>H-cloruro de trospio en plasma y la sangre entera fue 1,6:1. Esta relación indica que la mayoría del <sup>3</sup>H-cloruro de trospio se distribuye en el plasma.

El cloruro de trospio se distribuye ampliamente en los tejidos situados fuera del SNC, con un volumen aparente de distribución > 600 l.

## Metabolismo o Biotransformación

De una dosis de cloruro de trospio absorbida tras su administración por vía oral, los metabolitos constituyen aproximadamente el 40% de la dosis excretada. La principal vía metabólica postulada para el trospio es una hidrólisis estérica con conjugación subsiguiente del ácido bencílico para formar azoniaspironortropanol con ácido glucurónico. El citocromo P450 no contribuye de forma significativa a la eliminación del trospio. Los datos obtenidos en estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos, en los que se investigó el efecto inhibitorio del trospio sobre siete sustratos isoenzimáticos del citocromo P450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), sugieren una ausencia de inhibición a concentraciones clínicamente relevantes.

## Eliminación

La semivida de eliminación terminal aumentó a alrededor de 38,5 horas tras la administración de múltiples dosis de la formulación de liberación prolongada de cloruro de trospio de 60 mg, en comparación con el valor de aproximadamente 20 horas observado tras el uso de las formulaciones de liberación inmediata. La mayoría del cloruro de trospio sistémicamente disponible se excreta sin cambios, principalmente por filtración glomerular y secreción tubular. Una pequeña proporción (el 10% de la excreción renal) aparece en la orina en forma de espiroalcohol, un metabolito formado por hidrólisis estérica.

### **Grupos especiales de pacientes**

Los datos farmacocinéticos sobre el cloruro de trospio en pacientes ancianos no sugieren diferencias importantes. Tampoco existen diferencias por sexos.

La presencia de una insuficiencia renal grave puede alterar significativamente la eliminación de Urivesc 60 mg. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina: 8-32 ml/min), tras la administración de cloruro de trospio en forma de formulación de liberación inmediata de 20 mg, el AUC media fue 4 veces mayor, la C<sub>máx</sub> 2 veces más alta y la semivida media 2 veces más prolongada que en los sujetos sanos.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal utilizando la formulación de liberación prolongada de cloruro de trospio.

Por lo tanto, Urivesc 60 mg no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Tras la administración de una sola dosis de 40 mg de la formulación de liberación inmediata de cloruro de trospio a pacientes con insuficiencia hepática de grado leve (Child-Pugh 5-6) y de grado moderado a grave (Child-Pugh 7-12), la C<sub>máx</sub> aumentó un 12% y un 63%, respectivamente, en comparación con los controles sanos. El AUC, sin embargo, disminuyó un 5% y un 15%, respectivamente. Los valores medios de aclaramiento oral y renal fueron un 5% y un 7% más altos en los pacientes con insuficiencia hepática leve y un 17% y un 51% más altos en aquellos con insuficiencia hepática moderada/grave. No se han realizado estudios farmacocinéticos con la formulación de liberación prolongada de cloruro de trospio en pacientes con insuficiencia hepática.



### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos sobre el cloruro de trospio no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. En las ratas, el cloruro de trospio atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula: Sacarosa  
Almidón de maíz  
Copolímero de metil acrilato-metil metacrilato-ácido metacrílico  
Hidróxido de amonio  
Triglicéridos de cadena media  
Ácido oleico  
Etilcelulosa  
Dióxido de titanio (E 171)  
Hipromelosa  
Macrogol 400  
Polisorbato 80  
Trietilcitrate  
Talco

Cubierta de la cápsula: Gelatina  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)

Tinta de impresión:  
Goma laca (20% esterificada)  
Óxido de hierro negro (E 172)  
Propilenglicol

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### 6.3. Periodo de validez

3 años envasado en el blíster de PVC/Aclar/aluminio o en el blíster de PVC/aluminio

4 años envasado en el blíster de PVC/PVDC/aluminio

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de cloruro de polivinilo (PVC)/aluminio, blíster de cloruro de polivinilo/cloruro de polivinilideno (PVC/PVDC)/aluminio o blíster de PVC/Aclar®/aluminio.



Envases de 4, 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100 y 10x28 cápsulas.  
Envases de muestra de 4 cápsulas.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstrasse 1  
61352 Bad Homburg  
Tel.: (06172) 888-01  
Fax: (06172) 888-27 40  
E-Mail: medinfo@medapharma.de

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71.168

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

19.07.2009

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

12/2016