

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Urivesc SR 60 mg cápsula de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula de liberação prolongada contém 60 mg de cloreto de tróspio.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula de liberação prolongada contém 154,5 mg de sacarose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula de liberação prolongada.

A cápsula de liberação prolongada de Urivesc SR 60 mg tem uma tampa cor-de-laranja opaca e um corpo branco opaco com a impressão SAN 60 e contém pellets brancos a esbranquiçados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da incontinência de urgência e/ou da frequência e urgência urinárias aumentadas que podem ocorrer em doentes com bexiga hiperativa.

4.2 Posologia e modo de administração

Uma cápsula uma vez por dia (equivalente a 60 mg de cloreto de tróspio por dia). Urivesc SR 60 mg deve ser tomado com água, com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes de uma refeição.

Disfunção renal:

Não existem dados sobre a utilização de Urivesc SR 60 mg em doentes com disfunção renal. O cloreto de tróspio é excretado praticamente inalterado pelos rins. Verificou-se um aumento dos níveis plasmáticos com a formulação de liberação imediata. Não se conhece um nível apropriado de ajuste posológico para a formulação de liberação prolongada em doentes com disfunção renal e, portanto, a utilização em doentes com disfunção renal não é recomendada. (ver secção 4.4 e 5.2).

Disfunção hepática:

Apenas existem dados para a formulação de liberação imediata de cloreto de tróspio, em doentes com insuficiência ligeira e moderada da função hepática, mas não para a formulação de liberação prolongada. Estes doentes devem ser tratados

com precaução. Urivesc SR 60 mg não deve ser administrado a doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.4 e 5.2).

A necessidade de continuar o tratamento deve ser reavaliada em intervalos regulares de 3 a 6 meses.

Urivesc SR 60 mg não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

4.3 Contraindicações

O cloreto de tróspio está contraindicado em doentes com retenção urinária, patologia gastrointestinal grave (incluindo megacólon tóxico), miastenia grave, glaucoma de ângulo fechado e taquiarritmia.

O cloreto de tróspio também está contraindicado em doentes que demonstraram hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O cloreto de tróspio deve ser utilizado com precaução por doentes:

- com doenças obstrutivas do tracto gastrointestinal como estenose pilórica
- com obstrução do fluxo urinário com o risco de formação de retenção urinária
- com neuropatia autónoma
- com hérnia do hiato associada a esofagite de refluxo
- nos quais são indesejáveis frequências cardíacas rápidas, por exemplo, com hipertireoidismo, doença arterial coronária e insuficiência cardíaca congestiva.

Não existem dados sobre a utilização da formulação de libertação prolongada de cloreto de tróspio em doentes com disfunção hepática. Com base nos dados disponíveis sobre a formulação de libertação imediata de cloreto de tróspio, Urivesc SR 60 mg não é recomendado em doentes com disfunção hepática grave, devendo tomar-se precauções em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.2 e 5.2).

O cloreto de tróspio é eliminado principalmente por excreção renal. Em doentes com insuficiência renal grave, observaram-se elevações acentuadas dos níveis plasmáticos com a formulação de libertação imediata que conduziram a ajustes posológicos.

Não se conhece um nível apropriado de ajuste da dose com a cápsula de libertação prolongada. Portanto, recomenda-se que os doentes com insuficiência renal não sejam tratados com Urivesc SR 60 mg (ver secção 4.2 e 5.2).

Antes de se iniciar a terapêutica, devem excluir-se as causas orgânicas de frequência urinária, urgência urinária e incontinência de urgência, como doenças cardíacas, doenças dos rins, polidipsia ou infeções, ou tumores dos órgãos urinários.

Excipientes

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, com malabsorção de glucose-galactose ou com insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas:

Podem ocorrer as seguintes interações farmacodinâmicas: potenciação do efeito de medicamentos com ação anticolinérgica (como por exemplo, amantadina, antidepressores tricíclicos), intensificação da ação taquicárdica dos β -simpaticomiméticos, diminuição da eficácia dos agentes procinéticos (por exemplo, a metoclopramida).

Como o cloreto de tróspio pode influenciar a motilidade e a secreção gastrointestinais, não se pode excluir a possibilidade de que esteja alterada a absorção de outros medicamentos administrados concomitantemente.

Interações farmacocinéticas:

Não se pode excluir uma inibição da absorção do cloreto de tróspio com substâncias ativas como guar, colestiramina e colestipol. Portanto, não se recomenda a administração simultânea de medicamentos contendo estas substâncias ativas com cloreto de tróspio.

Embora não se tenha demonstrado que o cloreto de tróspio afete a farmacocinética da digoxina, não se pode excluir uma interação com outras substâncias ativas eliminadas por secreção tubular ativa.

As interações metabólicas do cloreto de tróspio foram investigadas in vitro em enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de substâncias ativas (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Não se observou qualquer influência nas suas atividades metabólicas. Como o cloreto de tróspio é metabolizado apenas numa pequena proporção e como a hidrólise do éster é a via metabólica relevante, não se prevêem interações metabólicas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Em ratos, ocorre transferência placentar e passagem para o leite materno de cloreto de tróspio.

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a exposição durante a gravidez ou o aleitamento com Urivesc SR 60 mg.

Devem tomar-se precauções ao prescrever o medicamento a mulheres grávidas ou que estão a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

As perturbações da acomodação podem diminuir sobretudo a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas.

Contudo, os exames de parâmetros que caracterizam a capacidade de conduzir (orientação visual, capacidade geral de reagir, reação sob stress, concentração e coordenação motora) não revelaram quaisquer efeitos do cloreto de tróspio.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis observados com cloreto de trópico são causados principalmente por efeitos anticolinérgicos típicos como boca seca, dispepsia e obstipação.

Em dois estudos clínicos com dupla ocultação, controlados com placebo de Fase 3, 1165 doentes foram tratados durante 12 semanas com Urivesc SR 60 mg ou com placebo. A tabela seguinte indica os acontecimentos adversos possivelmente relacionados em doentes tratados com Urivesc SR 60 mg:

	Muito frequentes ($>1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Cardiopatas				Taquicardia		
Afeções oculares		Olho seco		Perturbações visuais		
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Dispepsia Obstipação Agravamento da obstipação Dor abdominal Distensão abdominal Náuseas	Flatulência			
Perturbações gerais e alterações no local de administração				Astenia		
Infeções e infestações					Infeção das vias urinárias.	
Doenças do sistema nervoso					Cefaleias	Alucinações* Confusão* Agitação*
Doenças renais e urinárias				Perturbações da micção Retenção urinária		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Secura nasal				
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:				Exantema cutâneo		

* Estes efeitos adversos ocorreram principalmente em doentes idosos e podem ser propiciados por doenças neurológicas e/ou ingestão concomitante de outros fármacos anticolinérgicos (ver secção 4.5).

Nas fases abertas subsequentes dos dois estudos clínicos de Fase 3, os acontecimentos adversos mais frequentes obstipação (6,8%) e boca seca (6,5%) foram comunicados com menos frequência.

Durante a farmacovigilância após introdução no mercado foram observados os seguintes efeitos indesejáveis, com as formulações de libertação imediata de cloreto de trópico:

Efeitos cardíacos: taquiarritmia; doenças gastrointestinais: diarreia; perturbações gerais e alterações no local de administração: dor torácica; doenças do sistema imunitário: anafilaxia; exames complementares de diagnóstico: aumento ligeiro a moderado dos níveis séricos das transaminases; afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: mialgia, artralgia; doenças do sistema nervoso: tonturas; doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia; afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Não se conhecem as frequências com a cápsula de libertação prolongada de Urivesc SR 60 mg.

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 diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

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)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Após administração de uma dose única máxima de 360 mg de cloreto de trópico sob a forma de preparação de libertação imediata a voluntários saudáveis, observou-se a ocorrência de, numa proporção crescente, secura da boca, taquicardia e perturbações da micção. Até à data, não foram comunicadas manifestações de sobredosagem grave ou de intoxicação no ser humano. Também são de prever sintomas anticolinérgicos exagerados como sinais de intoxicação após a administração de cloreto de trópico sob a forma de preparação de libertação prolongada.

No caso de intoxicação, devem ser tomadas as seguintes medidas:

-lavagem gástrica e diminuição da absorção (por exemplo com carvão ativado)

- administração local de pilocarpina a doentes com glaucoma
- cateterismo em doentes com retenção urinária
- tratamento com um agente parassimpaticomimético (por exemplo, neostigmina) no caso de sintomas graves
- administração de beta-bloqueantes no caso de resposta insuficiente, taquicardia acentuada e/ou instabilidade circulatória (por exemplo, inicialmente 1 mg de propranolol por via intravenosa com monitorização eletrocardiográfica e da tensão arterial).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiespasmódico urinário, Código ATC: G04BD09

O cloreto de tróspio é um derivado quaternário do nortropano pertencendo, portanto, à classe de substâncias ativas parassimpaticolíticas ou anticolinérgicas, visto que, dependendo da concentração, compete com a acetilcolina, o transmissor endógeno do organismo a nível dos locais de ligação parassimpáticos pós-sinápticos.

O cloreto de tróspio liga-se com uma afinidade elevada aos recetores muscarínicos dos subtipos designados por M1, M2 e M3 e demonstra uma afinidade insignificante para os recetores nicotínicos.

Consequentemente, o efeito anticolinérgico do cloreto de tróspio exerce uma ação de relaxamento sobre o tecido muscular liso e nas funções de órgãos mediados pelos recetores muscarínicos. Tanto em estudos pré-clínicos como em clínicos, o cloreto de tróspio diminuiu o tônus contráctil do músculo liso dos tractos gastrointestinal e genitourinário.

Além disso, pode inibir a secreção de muco a nível dos brônquios, de saliva e de suor e a acomodação ocular. Até à data não se observaram efeitos sobre o sistema nervoso central.

Em dois estudos específicos de segurança realizados em voluntários saudáveis, foi demonstrado que o cloreto de tróspio não afeta a repolarização cardíaca mas tem um efeito acelerador da frequência cardíaca consistente e dependente da dose.

Num ensaio clínico de longa duração com a formulação de libertação imediata de cloreto de tróspio de 20 mg, duas vezes por dia, observou-se um aumento do QT> 60 mseg em 1,5% (3/197) dos doentes incluídos. A relevância clínica destas observações não foi estabelecida. A monitorização de segurança efetuada por rotina em dois outros ensaios clínicos controlados com placebo com uma duração de 3 meses não confirmou este tipo de influência da formulação de libertação imediata do cloreto de tróspio: no primeiro estudo, observou-se um aumento do QTcF >= 60 mseg em 4/258 (1,6%) dos doentes tratados com tróspio comparativamente a 9/256 (3,5%) dos doentes tratados com placebo. No segundo ensaio, os valores correspondentes foram de 8/326 (2,5%) dos doentes tratados com tróspio em relação a 8/325 (2,5%) dos doentes tratados com placebo.

Observou-se, em ECGs, um aumento da frequência cardíaca de cerca de 6 bpm durante dois estudos principais de fase III (IP631-018, IP631-022) em doentes medicados com a formulação de libertação prolongada de cloreto de tróspio (número total de doentes expostos à substância ativa N=948, duração dos ensaios = 9 meses). Não se observaram outras anomalias eletrocardiográficas significativas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de uma dose oral única de 20 mg de cloreto de tróspio, sob a forma de formulação de liberação imediata, é de $9,6 \pm 4,5\%$ (valor médio \pm desvio padrão).

Em comparação com uma formulação de liberação imediata, Urivesc SR 60 mg após administração oral múltipla conduziu a uma diminuição da exposição máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e da exposição sistêmica global relativa (AUC) aproximadamente de 28% e 33% respectivamente.

A administração oral (dose única e doses múltiplas) da formulação de liberação prolongada de 60 mg de cloreto de tróspio, numa dose diária única, atingiu níveis plasmáticos máximos respectivamente de cerca de 2 ng/ml e de 1,9 ng/ml ($C_{m\acute{a}x}$). Após doses únicas e múltiplas de 20 mg de cloreto de tróspio na formulação de liberação imediata, os valores correspondentes revelaram ser mais elevados indicando níveis plasmáticos de 2 ng/ml a 4 ng/ml ($C_{m\acute{a}x}$). O tempo até à concentração máxima ($T_{m\acute{a}x}$) foi de cerca de 5 horas com as duas preparações, enquanto que a concentração em estado de equilíbrio diferiu ligeiramente sendo atingida por volta do dia 8 com doses múltiplas de 60 mg da formulação de liberação prolongada.

A administração de Urivesc SR 60 mg concomitantemente com ou uma hora antes de uma refeição de alto teor em gorduras (50%) diminuiu a biodisponibilidade oral de cloreto de tróspio respectivamente em 35% ou 72% no que respeita à AUC (0- T_{final}) e em 60% ou 81% no que respeita à $C_{m\acute{a}x}$. Outros parâmetros farmacocinéticos como o T_{max} e a $t_{1/2}$ permaneceram inalterados na presença de alimentos. Contudo, a coadministração com antiácidos não teve qualquer efeito na biodisponibilidade oral de Urivesc SR 60 mg.

Obteve-se uma prova fundamental da eficácia e segurança na indicação aprovada através da administração do composto com o estômago vazio ou pelo menos uma hora antes de uma refeição. Com base neste modo de ingestão utilizado nos estudos de referência sobre eficácia, Urivesc SR 60 mg deve ser tomado com água, com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes de uma refeição (ver secção 4.2) apesar do efeito dos alimentos.

Distribuição

A ligação às proteínas variou entre 48% e 78%, dependendo do método de avaliação utilizado, quando diferentes níveis de concentrações de cloreto de tróspio (0,5 µg/l-100 µg/l) foram incubados in vitro com soro humano.

A razão de 3H-cloreto de tróspio no plasma em relação ao sangue total foi de 1,6:1. Esta razão indica que a maior parte do 3H-cloreto de tróspio foi distribuída no plasma.

O cloreto de tróspio apresenta uma alta distribuição pelos tecidos, com exceção do SNC, com um volume aparente de distribuição > 600 l.

Biotransformação

De uma dose de cloreto de tróspio absorvida após administração oral, os metabolitos correspondem a cerca de 40% da dose excretada. Supõe-se que a via metabólica principal do tróspio é por hidrólise do éster com conjugação subsequente do ácido benzílico para formar azoniaspironortropanol com ácido glucorónico. O citocromo P450 não contribui significativamente para a eliminação do tróspio. Os dados obtidos

de estudos in vitro de microssomas hepáticos humanos, realizados para avaliar o efeito inibidor do tróspio sobre sete substratos de isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4), sugerem uma ausência de inibição em concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

A semivida de eliminação foi prolongada após administração de doses múltiplas de 60 mg da formulação de libertação prolongada de cloreto de tróspio para aproximadamente 38,5 horas em comparação com cerca de 20 horas após as formulações de libertação imediata. A maior parte do cloreto de tróspio disponível a nível sistémico é excretada inalterada principalmente por filtração glomerular e secreção tubular. Uma pequena porção (10% da excreção renal) aparece na urina sob a forma de um espiro-álcool, um metabolito formado por hidrólise do éster.

Grupos especiais de doentes

Os dados farmacocinéticos do cloreto de tróspio em doentes idosos não sugerem diferenças importantes. Também não existem diferenças entre sexos.

A disfunção renal grave pode alterar significativamente a eliminação de Urivesc SR 60 mg. Num estudo em doentes com disfunção renal grave (depuração da creatinina de 8 ml/min a 32 ml/min) após administração de cloreto de tróspio numa formulação de libertação imediata de 20 mg, a AUC média foi 4 vezes mais elevada, a C_{máx} foi 2 vezes mais elevada e a semivida estava prolongada 2 vezes em comparação com indivíduos saudáveis.

Não se realizaram estudos farmacocinéticos em doentes com disfunção renal utilizando a formulação de libertação prolongada de cloreto de tróspio.

Portanto, não se recomenda que Urivesc SR 60 mg seja administrado a doentes com disfunção renal (ver secção 4.2 e 4.4).

Após a administração de uma dose única de 40 mg da formulação de libertação imediata de cloreto de tróspio a doentes com disfunção hepática ligeira (Child-Pugh 5-6) e moderada a grave (Child-Pugh 7-12), a C_{máx} aumentou respetivamente 12% e 63% em comparação com indivíduos saudáveis. Contudo, a AUC diminuiu respetivamente em 5% e 15%. A depuração oral média e a depuração renal média foram 5% e 7% mais elevadas em indivíduos com disfunção hepática ligeira e 17% e 51% mais elevadas em doentes com disfunção hepática moderada/grave. Não se realizaram estudos farmacocinéticos em doentes com disfunção hepática utilizando a formulação de libertação prolongada de cloreto de tróspio.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos obtidos com o cloreto de tróspio não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva.

Em ratos ocorre transferência placentar e passagem para o leite materno de cloreto de tróspio.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula:

Sacarose

Amido de milho

Copolímero de acrilato de metilo-metacrilato de ácido metil- metacrílico

Dodecilsulfato de sódio

Hidróxido de amônio

Triglicéridos, cadeia média

Ácido oleico

Etilcelulose

Dióxido de titânio (E171)

Hipromelose

Macrogol 400

Polissorbato 80

Trietilcitrato

Talco

Invólucro da cápsula:

Gelatina

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Óxido de ferro vermelho (E 172)

Tinta de impressão:

Goma laca (20% esterificada)

Óxido de ferro preto (E 172)

Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos quando acondicionado em blisters de PVC/Aclar/alumínio ou em blisters de PVC/alumínio

18 meses quando acondicionado em blisters de PVC/PVDC/alumínio

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de cloreto de polivinilo (PVC)/alumínio, blister de cloreto de polivinilo/cloreto de polivinildeno (PVC/PVDC)/alumínio ou blister de PVC/Aclar/alumínio.

Apresentações de 4, 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100 e 10 x 28 cápsulas.

Apresentações para amostra de 4 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BGP Products, Unipessoal Lda
Av. D. João II, Edifício Atlantis, nº 44C – 7.3 e 7.4
1990-095 Lisboa
Portugal

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

Nº de registo: 5190301 – 4 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/Aclar/alumínio
Nº de registo: 5190244 – 4 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/PVDC/alumínio
Nº de registo: 5190202 – 4 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/alumínio
Nº de registo: 5190319 – 10 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/Aclar/alumínio
Nº de registo: 5190251 – 10 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/PVDC/alumínio
Nº de registo: 5190210 – 10 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/alumínio
Nº de registo: 5476007 – 30 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/alumínio
Nº de registo: 5190327 – 60 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/Aclar/alumínio
Nº de registo: 5190269 – 60 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/PVDC/alumínio
Nº de registo: 5190228 – 60 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/PVDC/alumínio
Nº de registo: 5190335 – 10 x 28 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/Aclar/alumínio
Nº de registo: 5190277 – 10 x 28 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/PVDC/alumínio
Nº de registo: 5190236 – 10 x 28 cápsulas de libertação prolongada, blister de PVC/alumínio

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

Data da primeira autorização: 13 de abril de 2009
Data da última renovação: 21 de dezembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01/2021