

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Urivesc 20 mg, compressa rivestita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il principio attivo è trospio cloruro. Ogni compressa rivestita contiene 20 mg di trospio cloruro. Eccipienti con effetto noto: ciascuna compressa rivestita contiene 7 mg lattosio monoidrato, 39 mg saccarosio e 19 mg amido di frumento. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita.
Comprese biconvesse, con rivestimento lucido, di colore giallo brunastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumentata frequenza e urgenza urinaria come può accadere nei pazienti con vescica iperattiva (ad es. iperattività idiopatica o neurologica del detrusore).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una compressa rivestita due volte al giorno (equivalente a 40 mg di trospio cloruro al giorno).

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti affetti da grave compromissione renale (clearance di creatinina fra 10 e 30 ml/min/1,73 m²) la dose consigliata è di una compressa rivestita al giorno o a giorni alterni (equivalente a 20 mg di trospio cloruro al giorno o a giorni alterni).

Urivesc 20 mg è controindicato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.

Modo di somministrazione

La compressa rivestita deve essere ingerita intera con un bicchiere d'acqua prima dei pasti a stomaco vuoto.

La necessità di trattamento continuo deve essere rivalutata ad intervalli regolari di 3-6 mesi.

4.3 Controindicazioni

Il trospio cloruro è controindicato nei pazienti affetti da ritenzione urinaria, gravi condizioni gastrointestinali (incluso megacolon tossico), miastenia grave, glaucoma ad angolo chiuso, tachiaritmia. Il trospio cloruro è inoltre controindicato nei pazienti che hanno dimostrato ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il trospio cloruro deve essere usato con cautela nei pazienti:

- Affetti da patologie ostruttive dell'apparato gastrointestinale, come stenosi pilorica
- Affetti da ostruzione del flusso urinario con il rischio di formazione di ritenzione urinaria con neuropatia autonoma
- Affetti da ernia iatale associata ad esofagite da reflusso nei quali non siano auspicabili frequenze cardiache veloci, ad esempio i pazienti affetti da ipertiroidismo, patologia arteriosa coronarica e insufficienza cardiaca congestizia.

Il tropsio cloruro non è raccomandato in pazienti affetti da grave compromissione epatica data l'assenza di dati su tali pazienti. Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata è necessario esercitare cautela.

Il tropsio cloruro viene eliminato principalmente tramite escrezione renale. Aumenti marcati dei livelli plasmatici sono stati osservati nei pazienti affetti da grave compromissione renale. Per questo motivo è necessario esercitare cautela in questa popolazione, ma anche nei pazienti affetti da compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). Prima di iniziare la terapia devono essere escluse le cause organiche di frequenza urinaria, minzione impellente e incontinenza da minzione impellente, come cardiopatie, patologie renali, polidipsia o infezioni o tumori degli organi urinari.

URIVESC 20 mg contiene lattosio monoidrato, saccarosio e amido di frumento.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Le persone con allergia al frumento (diversa dal morbo celiaco) non devono prendere questo medicinale. Il tropsio cloruro può essere dato a persone affette da morbo celiaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche:

Possono verificarsi le seguenti potenziali interazioni farmacodinamiche:

Potenziamento dell'effetto di farmaci con azione anticolinergica (come amantadina, antidepressivi triciclici), potenziamento dell'azione tachicardica dei farmaci B-simpaticomimetici; riduzione dell'efficacia degli agenti procinetici (ad esempio, metoclopramide).

Poiché il tropsio cloruro può influire sulla motilità e sulla secrezione gastrointestinale, non si può escludere la possibilità che l'assorbimento di altri farmaci somministrati contemporaneamente possa essere modificato.

Interazioni farmacocinetiche:

Un'inibizione dell'assorbimento del tropsio cloruro con farmaci come guar, colestiramina e colestipolo non può essere esclusa. Pertanto la somministrazione simultanea di questi farmaci con il tropsio cloruro non è consigliata.

Le interazioni metaboliche del tropsio cloruro sono state studiate *in vitro* sugli enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo del farmaco (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Non è stata osservata alcuna influenza sulle loro attività metaboliche. Poiché il tropsio cloruro viene metabolizzato soltanto in bassa misura e poiché l'idrolisi dell'estere è l'unico percorso metabolico di rilievo, non si prevedono interazioni metaboliche.

Nonostante sia stato dimostrato che il tropsio cloruro non influisce sulla farmacocinetica della digossina, non è possibile escludere un'interazione con altre sostanze attive eliminate tramite secrezione tubolare attiva.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti relativamente alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo postnatale (vedere Paragrafo 5.3). Nei ratti, si verifica il trasferimento placentale e il passaggio nel latte materno del tropsio cloruro.

Per Urivesc 20 mg non sono disponibili dati clinici in donne gravide.

Si deve esercitare cautela quando il farmaco viene prescritto alle donne durante la gravidanza o l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Principalmente, i disturbi dell'accomodazione possono ridurre la capacità di guidare nel traffico stradale e di usare macchinari.

Tuttavia, gli esami dei parametri che caratterizzano la capacità di guidare veicoli nel traffico stradale (orientamento visivo, abilità generale di reagire, reazione sotto stress, concentrazione e coordinamento motorio) non hanno rivelato alcun effetto del tropsio cloruro.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con il trospio cloruro, come secchezza delle fauci, dispepsia e stipsi riflettono principalmente le tipiche proprietà anticolinergiche del principio attivo.

Negli studi clinici di fase 3, la secchezza delle fauci è stata molto comune e si è manifestata approssimativamente nel 18% dei pazienti trattati con trospio cloruro e approssimativamente nel 6% dei pazienti trattati con placebo (sono stati trattati un totale di 1931 pazienti dei quali 911 con placebo).

La seguente tabella elenca le reazioni possibilmente correlate al farmaco riportate per pazienti trattati con Urivesc 20 mg:

	Molto comune (>1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache			Tachicardia			Tachiaritmia
Patologie del sistema nervoso			Mal di testa	Vertigini		Allucinazione* Confusione* Agitazione*
Patologie dell'occhio				Disordini visivi		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						Dispnea
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Dispepsia Stipsi Dolore addominale Nausea	Flatulenza Diarrea			
Patologie renali e urinarie				Disturbi della minzione Ritenzione urinaria		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Eruzioni cutanee	Angioedema	Prurito Orticaria Sindrome di Stevens-Johnson / Necrolisi epidermica tossica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto				Mialgia Artralgia		

	Molto comune (>1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache			Tachicardia			Tachiaritmia
connettivo						
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore toracico			Astenia
Disturbi del sistema immunitario						Anafilassi
Esami diagnostici						Aumento da lieve a moderato dei livelli di transaminasi nel siero

* Questi effetti avversi si sono manifestati soprattutto nei pazienti anziani e possono essere favoriti da disturbi neurologici e/o dall'assunzione concomitante di altri farmaci anticolinergici (vedere sezione 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Dopo la somministrazione di una dose singola massima di 360 mg di tropsio cloruro a volontari sani, sono stati osservati in maggior misura: secchezza delle fauci, tachicardia e disturbi della minzione. Finora non sono state riferite manifestazioni di grave sovradosaggio o intossicazione nell'uomo. Come segni di intossicazione sono previsti sintomi anticolinergici aumentati.

Nel caso di intossicazione devono essere adottate le seguenti misure:

- Lavanda gastrica e riduzione dell'assorbimento (ad es. carbone attivato)
- Somministrazione locale di pilocarpina ai pazienti affetti da glaucoma
- Cateterizzazione nei pazienti affetti da ritenzione urinaria
- Terapia con un agente parasimpaticomimetico (ad es. neostigmina) nel caso di sintomi gravi.
- Somministrazione di beta-bloccanti nel caso di risposta insufficiente, pronunciata tachicardia e/o instabilità circolatoria (ad es. inizialmente 1 mg di propranololo per via endovenosa con il monitoraggio dell'elettrocardiogramma (ECG) e della pressione sanguigna).

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici, spasmolitici. Codice ATC: G04BD09.

Il tropsio cloruro è un derivato quaternario del nortropano e appartiene pertanto alla classe dei farmaci parasimpaticolitici o anticolinergici, in quanto compete, in funzione della concentrazione, con l'acetilcolina, il trasmettitore endogeno del corpo nei siti del legame postsinaptico parasimpatico.

Il tropsio cloruro si lega con alta affinità ai recettori muscarinici dei cosiddetti sottotipi M1, M2 e M3 e dimostra affinità trascurabile ai recettori nicotinici.

Di conseguenza, l'effetto anticolinergico del tropsio cloruro esercita un'azione rilassante sul tessuto muscolare liscio e sulle funzioni organiche mediate dai recettori muscarinici. Sia negli esperimenti preclinici che clinici, il tropsio cloruro riduce il tono contrattile della muscolatura liscia nell'apparato gastrointestinale e genitourinario.

Esso può inoltre inibire la secrezione del muco bronchiale, della saliva, del sudore e l'accomodazione oculare. Finora non sono stati osservati effetti sul sistema nervoso centrale. In due specifici studi di sicurezza su volontari sani, è stato dimostrato che il tropsio cloruro non ha effetti sulla ripolarizzazione cardiaca, ma è stato dimostrato che ha un effetto di accelerazione del ritmo cardiaco consistente e dose-dipendente.

In uno studio clinico a lungo termine con tropsio cloruro 20 mg è stato osservato un aumento di QT>60 ms in 1.5% (3/197) tra i pazienti arruolati. La rilevanza clinica di queste scoperte non è stata stabilita.

Il monitoraggio di sicurezza di routine in altri due studi clinici controllati da placebo della durata di tre mesi non sostengono un'influenza del tropsio cloruro: nel primo studio è stato osservato un aumento di QTcF \geq 60 msec in 4/258 (1.6%) nei pazienti trattati con tropsio vs. 9/256 (3.5%) nei pazienti trattati con placebo. Dati corrispondenti nel secondo studio erano 8/326 (2.5%) nei pazienti trattati con tropsio vs. 8/325 (2.5%) pazienti trattati con placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale del tropsio cloruro, il livello plasmatico massimo viene raggiunto dopo 4-6 ore. Dopo una singola dose di 20 mg la concentrazione plasmatica massima è di circa 4 ng/ml.

Nell'intervallo testato, 20-60 mg come singola dose, i livelli plasmatici sono proporzionali alla dose somministrata. La biodisponibilità assoluta di una singola dose orale di 20 mg di tropsio cloruro (1 compressa rivestita di Urivesc 20 mg) è di $9,6 \pm 4,5\%$ (valore medio \pm deviazione standard). In condizioni di equilibrio dinamico la variabilità intraindividuale è 16%, la variabilità interindividuale è 36%.

L'assunzione contemporanea del cibo, particolarmente alimentazioni ad alto contenuto lipidico, riduce la biodisponibilità del tropsio cloruro.

Dopo un pasto ad alto contenuto lipidico, i valori medi di Cmax e AUC sono ridotti al 15-20% dei valori nello stato a digiuno.

Il tropsio cloruro presenta variabilità diurna nell'esposizione con un aumento sia dei valori di Cmax che di AUC per la sera in rapporto alle dosi mattutine.

La maggior parte del tropsio cloruro disponibile a livello sistemico viene escreta dai reni senza subire modifiche, anche se una piccola porzione (10% dell'escrezione renale) è presente nell'urina come spiroalcol, un metabolita formato tramite idrolisi dell'estere. L'emivita di eliminazione terminale è nell'arco di 10-20 ore. Non si verifica alcun accumulo. Il legame alle proteine plasmatiche è del 50-80%.

I dati farmacocinetici nei pazienti anziani non suggeriscono differenze importanti. Non esistono neanche differenze fra i sessi.

In uno studio condotto su pazienti affetti da grave compromissione renale (clearance di creatinina di 8-32 ml/min) l'AUC media è risultata 4 volte maggiore, la Cmax 2 volte maggiore e l'emivita media è risultata prolungata di due volte, rispetto ai soggetti sani.

I risultati farmacocinetici di uno studio su pazienti affetti da compromissione epatica da lieve a moderata non suggeriscono l'esigenza di una regolazione della dose nei pazienti con compromissione epatica e sono coerenti con il ruolo limitato del metabolismo epatico nell'eliminazione del tropsio cloruro.

La permeabilità del tropsio cloruro nella barriera emato-encefalica è praticamente assente per le sue proprietà chimiche (bassa lipofilità come ammina quaternaria).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessun pericolo speciale per l'uomo è emerso dai dati preclinici basati sugli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità, di cancerogenicità e di tossicità per la riproduzione.

Nei ratti si verifica il trasferimento placentale e il passaggio del cloruro di tropsio nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di frumento

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Povidone (K 29-32)

Croscarmellosa sodica

Acido stearico

Silice colloidale anidra

Talco

Rivestimento della compressa:

Saccarosio

Croscarmellosa sodica

Talco

Silice colloidale anidra

Carbonato di calcio E 170

Macrogol 8000

Diossido di titanio E 171

Ossido di ferro idrato giallo E 172

Cera bianca d'api

Cera carnauba

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio

Confezioni approvate: 2, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 500, 600, 1000, 1200, 2000.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDA PHARMA S.P.A.

Via Felice Casati, 20

20124 – Milano

ITALIA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg compresse rivestite 20 compresse in blister

AIC n° 034673018

20 mg compresse rivestite 30 compresse in blister
AIC n° 034673020
20 mg compresse rivestite 40 compresse in blister
AIC no 034673032
20 mg compresse rivestite 50 compresse in blister
AIC no 034673044
20 mg compresse rivestite 60 compresse in blister
AIC no 034673057
20 mg compresse rivestite 90 compresse in blister
AIC n° 034673069
20 mg compresse rivestite 100 compresse in blister
AIC no 034673071
20 mg compresse rivestite 120 compresse in blister
AIC n° 034673083
20 mg compresse rivestite 150 compresse in blister
AIC no 034673095
20 mg compresse rivestite 200 compresse in blister
AIC n° 034673107
20 mg compresse rivestite 500 compresse in blister
AIC no 034673119
20 mg compresse rivestite 600 compresse in blister
AIC no 034673121
20 mg compresse rivestite 1000 compresse in blister
AIC no 034673133
20 mg compresse rivestite 1200 compresse in blister
AIC n° 034673145
20 mg compresse rivestite 2000 compresse in blister
AIC n° 034673158

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2001

Data dell'ultimo rinnovo: 17 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Urivesc 60 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula a rilascio prolungato rigida contiene 60 mg di trospio cloruro.

Eccipienti:

Ciascuna capsula a rilascio prolungato rigida contiene 154,5 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula a rilascio prolungato, rigida

La capsula a rilascio prolungato Urivesc 60 mg rigida ha un cappuccio arancione opaco e un corpo bianco opaco, che presenta l'incisione SAN 60, e contiene microsferi bianche o bianco-grigiastre.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumento della frequenza e urgenza urinaria che possono comparire in pazienti con vescica iperattiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Una capsula una volta al giorno (che corrisponde a 60 mg al giorno di trospio cloruro).

Urivesc 60 mg va assunto con acqua a stomaco vuoto almeno un'ora prima dei pasti.

Compromissione renale:

Non sono disponibili dati sull'uso di Urivesc 60 mg nei pazienti con compromissione della funzione renale. Il trospio cloruro viene eliminato principalmente immodificato dai reni. Per la formulazione a rilascio immediato, è stato documentato un aumento dei livelli plasmatici. Per la formulazione a rilascio prolungato, non è noto un adeguato livello di aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, per cui il prodotto non è raccomandato per l'uso nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica:

Dati sui pazienti con compromissione della funzione epatica lieve e moderata sono disponibili solo per la formulazione a rilascio immediato di trospio cloruro, non per la formulazione a rilascio prolungato. Tali pazienti devono essere trattati con cautela. Urivesc 60 mg non deve essere somministrato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La necessità di proseguire il trattamento deve essere rivalutata a intervalli regolari di 3-6 mesi.

Urivesc 60 mg non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

Il trospio cloruro è controindicato nei pazienti con ritenzione urinaria, gravi disturbi gastrointestinali (compreso il megacolon tossico), miastenia grave, glaucoma ad angolo chiuso e tachiaritmie.

Il trospio cloruro è controindicato anche nei pazienti che hanno dimostrato ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trospio cloruro deve essere usato con cautela nei pazienti:

- con ostruzione del tratto gastrointestinale, come stenosi pilorica
- con ostruzione del flusso urinario, con il rischio di formazione di ritenzione urinaria
- con neuropatia autonoma
- con ernia iatale associata a reflusso esofageo
- nei quali non sono raccomandabili frequenze cardiache elevate, ad esempio quelli affetti da ipertiroidismo, malattia coronarica e scompenso cardiaco congestizio.

Non sono disponibili dati sull'uso della formulazione a rilascio prolungato di tropsio cloruro nei pazienti con compromissione epatica. Sulla base dei dati disponibili riguardanti la formulazione a rilascio immediato di tropsio cloruro, Urivesc 60 mg non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica grave e va esercitata cautela nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Il tropsio cloruro viene eliminato principalmente mediante escrezione renale. In seguito a somministrazione della formulazione a rilascio immediato, nei pazienti con compromissione renale grave si sono osservati marcati aumenti dei livelli plasmatici che hanno comportato un aggiustamento della dose.

Per la capsula a rilascio prolungato, non è noto il livello adeguato di aggiustamento della dose. Perciò, si raccomanda di non trattare i pazienti con compromissione renale con Urivesc 60 mg (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Prima di iniziare la terapia, devono essere escluse le cause organiche della frequenza e urgenza urinaria e di incontinenza da urgenza, quali cardiopatie, malattie renali, polidipsia, infezioni o tumori degli organi urinari.

Urivesc 60 mg contiene saccarosio.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di sucralasi-isomaltasi, non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche:

Possono verificarsi le seguenti potenziali interazioni farmacodinamiche: potenziamento dell'effetto dei medicinali ad azione anticolinergica (quali amantadina, antidepressivi triciclici), intensificazione dell'azione tachicardica dei β -simpaticomimetici, riduzione dell'efficacia degli agenti procinetici (es. metoclopramide).

Non si può escludere la possibilità che l'assorbimento di altri medicinali somministrati contemporaneamente possa subire delle alterazioni, poiché il tropsio cloruro può influenzare la motilità e la secrezione gastrointestinale.

Interazioni farmacocinetiche:

Non si può escludere un'inibizione dell'assorbimento del tropsio cloruro con principi attivi quali guar, colestiramina e colestipolo. Perciò, non si raccomanda la contemporanea somministrazione di medicinali contenenti questi principi attivi e di tropsio cloruro.

Sebbene sia stato dimostrato che il tropsio cloruro non interferisce con la farmacocinetica della digossina, non si può escludere l'interazione con altri principi attivi che vengono eliminati mediante secrezione tubulare attiva.

Le interazioni metaboliche di tropsio cloruro sono state studiate in vitro su enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo del principio attivo (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Non si sono osservate influenze sulle loro attività metaboliche. Siccome il tropsio cloruro viene metabolizzato solo in misura limitata e siccome l'idrolisi esterea è l'unica via metabolica di rilievo, non si prevedono interazioni metaboliche.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Nel ratto, il tropsio cloruro attraversa la placenta e passa nel latte materno.

Non sono disponibili dati clinici su Urivesc 60 mg relativi all'esposizione in gravidanza o durante l'allattamento.

Il medicinale va prescritto con prudenza a donne in gravidanza o in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Principalmente, i disturbi dell'accomodazione possono ridurre la capacità di guidare veicoli nel traffico stradale e di usare macchinari.

Tuttavia, l'esame dei parametri che caratterizzano la capacità di guidare veicoli nel traffico stradale (orientamento visivo, capacità generale di reazione, reazione in condizioni di stress, concentrazione e coordinazione motoria) non hanno rivelato alcun effetto del trosipio cloruro.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con il trosipio cloruro sono causati principalmente da tipici effetti anticolinergici, quali secchezza delle fauci, dispepsia e stipsi.

In due studi clinici di fase 3, controllati con placebo, in doppio cieco, 1165 pazienti sono stati trattati per 12 settimane con Urivesc 60 mg o con placebo. La seguente tabella elenca eventi avversi possibilmente correlati nei pazienti trattati con Urivesc 60 mg:

	Molto comuni (>1/10)	Comuni (≥ 1/100, <1/10)	Non comuni (≥ 1/1.000, <1/100)	Rari (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Molto rari (<1/10.000)
Patologie cardiache				Tachicardia	
Patologie dell'occhio		Secchezza oculare		Disordini visivi	
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Dispepsia Stipsi Stipsi aggravata Dolore addominale Distensione addominale Nausea	Flatulenza		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Astenia	
Infezioni ed infestazioni					Infezione delle vie urinarie
Patologie del sistema nervoso					Mal di testa
Patologie renali e urinarie				Disordini della minzione Ritenzione urinaria	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Secchezza nasale			
Patologie della				Eruzioni	

	Molto comuni (>1/10)	Comuni ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comuni ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Rari ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Molto rari (<1/10.000)
cute e del tessuto sottocutaneo				cutanee	

In seguito alla valutazione delle fasi in aperto dei due studi clinici di fase III, i due eventi avversi più comuni, stipsi (6,8%) e secchezza delle fauci (6,5%) sono stati riportati meno frequentemente.

Per le formulazioni a rilascio immediato di tropsio cloruro, sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati nella sorveglianza post-marketing:

Patologie cardiache: tachiaritmie; Patologie gastrointestinali: diarrea; Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: dolore toracico; Disturbi del sistema immunitario: anafilassi; Esami diagnostici: aumento lieve o moderato dei livelli delle transaminasi sieriche; Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia, artralgia; Patologie del sistema nervoso: capogiri; Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea; Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, sindrome di Stevens-Johnson (SJS) / necrolisi tossica epidermica (TEN).

Le frequenze per la capsula a rilascio prolungato Urivesc 60 mg non sono note.

4.9 Sovradosaggio

Dopo la somministrazione di una dose singola massima di 360 mg di tropsio cloruro come preparazione a rilascio immediato in volontari sani, sono stati osservati in misura maggiore secchezza delle fauci, tachicardia e disturbi della minzione. Finora, non sono state riportate manifestazioni di sovradosaggio grave o di intossicazione. Anche come preparazione a rilascio prolungato bisogna attendersi sintomi anticolinergici esagerati come segni di intossicazione conseguenti alla somministrazione di tropsio cloruro.

In caso di intossicazione, vanno intraprese le seguenti misure:

- Lavanda gastrica e riduzione dell'assorbimento (es. carbone attivo)
- Somministrazione locale di pilocarpina nei pazienti con glaucoma
- Cateterizzazione nei pazienti con ritenzione urinaria
- Trattamento con un agente parasimpaticomimetico (es. neostigmina) nel caso di sintomi gravi
- Somministrazione di beta-bloccanti nel caso di risposta insufficiente, pronunciata tachicardia e/o instabilità circolatoria (es. inizialmente 1 mg di propranololo per via endovenosa assieme al monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antispastico urinario, codice ATC: G04BD09

Il tropsio cloruro è un derivato quaternario del nortropano e appartiene pertanto alla classe dei principi attivi parasimpaticolitici o anticolinergici, poiché compete in maniera dose-dipendente con l'acetilcolina, il trasmettitore endogeno dell'organismo nei siti di legame parasimpatici postsinaptici.

Il tropsio cloruro ha un'elevata affinità per i recettori muscarinici dei cosiddetti sottotipi M₁, M₂ e M₃, e dimostra affinità trascurabile per i recettori nicotinici.

Di conseguenza, l'effetto anticolinergico del tropsio cloruro esercita un'azione rilassante sul tessuto muscolare liscio e sulle funzioni organiche mediate dai recettori muscarinici. Sia nelle sperimentazioni precliniche che in quelle cliniche, il tropsio cloruro riduce il tono contrattile della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale e genitourinario.

Il farmaco può inoltre inibire la secrezione del muco bronchiale, della saliva, del sudore e l'accomodazione oculare. Finora non sono stati osservati effetti sul sistema nervoso centrale.

In due studi specifici sulla sicurezza condotti nei volontari sani, il trospio cloruro ha dimostrato di non influenzare la ripolarizzazione cardiaca, ma di avere un effetto accelerante consistente e dose-dipendente sulla frequenza cardiaca.

In uno studio clinico a lungo termine condotto con la formulazione a rilascio immediato di trospio cloruro 20 mg due volte al giorno, si è trovato un aumento del QT_c > 60 ms nell'1,5% (3/197) dei pazienti inclusi. L'importanza clinica di questi dati non è stata accertata. Il monitoraggio di routine della sicurezza in due altri studi clinici controllati verso placebo della durata di tre mesi non supporta tale influenza della formulazione a rilascio immediato di trospio cloruro. Nel primo studio, si è osservato un aumento del QT_c ≥ 60 msec in 4/258 (1,6%) pazienti trattati con il trospio, vs. 9/256 (3,5%) pazienti trattati con placebo. Le cifre corrispondenti nel secondo studio sono state 8/326 (2,5%) pazienti trattati con il trospio vs. 8/325 (2,5%) pazienti trattati con placebo.

Un aumento della frequenza cardiaca all'ECG di circa 6bpm è stato osservato in due studi pivotal di fase III (IP631-018, IP631-022), condotti su pazienti che avevano ricevuto la formulazione a rilascio prolungato di trospio cloruro (numero complessivo dei pazienti esposti alla sostanza farmacologica N= 948, durata degli studi = 9 mesi). Non è stata messa in evidenza alcun'altra anomalia significativa all'ECG.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di una dose singola orale di 20 mg di trospio cloruro come formulazione a rilascio immediato è di $9,6 \pm 4,5\%$ (valore medio \pm deviazione standard).

Rispetto a una formulazione a rilascio immediato, Urivesc 60 mg dopo somministrazione orale multipla ha dato luogo a ulteriore riduzione del picco di esposizione (C_{max}) e dell'esposizione sistemica complessiva relativa (AUC) rispettivamente di circa il 28% e il 33%.

La somministrazione giornaliera unica orale (dose singola e ripetuta) della formulazione a rilascio prolungato di trospio cloruro 60 mg ha raggiunto livelli plasmatici massimi rispettivamente di circa 2 ng/ml e 1,9 ng/ml (C_{max}). In seguito a somministrazione singola e ripetuta di 20 mg di trospio cloruro come formulazione a rilascio immediato, i valori corrispondenti sono risultati più elevati, rivelando livelli plasmatici di 2-4 ng/mL (C_{max}). Il tempo alla concentrazione massima (T_{max}) è risultato di circa 5 ore con entrambe le preparazioni, mentre la concentrazione allo stato stazionario differiva lievemente, verificandosi al giorno 8 nel caso della somministrazione multipla della formulazione a rilascio prolungato da 60 mg.

La somministrazione di Urivesc 60 mg in concomitanza con o un'ora prima di un pasto ad elevato contenuto lipidico (50%) ha ridotto la biodisponibilità orale del trospio cloruro del 35% o del 72% per $AUC_{(0-Tlast)}$ e del 60% o dell'81% per $C_{max,r}$, rispettivamente. Altri parametri farmacocinetici, quali T_{max} e $t_{1/2}$ sono rimasti inalterati in presenza di cibo. La somministrazione concomitante di antiacidi, tuttavia, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità orale di Urivesc 60 mg.

Una fondamentale dimostrazione di efficacia e sicurezza nelle indicazioni approvate è stata ottenuta somministrando il composto a stomaco vuoto o almeno un'ora prima del pasto. Sulla base di questa metodica di assunzione nei fondamentali studi di efficacia, Urivesc 60 mg deve essere assunto con acqua a stomaco vuoto almeno un'ora prima del pasto (vedere sezione 4.2) nonostante l'effetto del cibo.

Distribuzione

Il legame alle proteine variava dal 48 al 78%, a seconda del metodo di valutazione usato, quando un intervallo di livelli di concentrazione di trospio cloruro (0,5-100 µg/L) è stato incubato *in vitro* con siero umano.

La percentuale di ³H-trospio cloruro nel plasma rispetto al sangue intero è stata di 1,6:1. Questo rapporto indica che la maggior parte del ³H-trospio cloruro è distribuita nel plasma.

Il cloruro di trospio è ampiamente distribuito nei tessuti non SNC, con un volume di distribuzione apparente > 600 L.

Biotrasformazione

In seguito a somministrazione orale di una dose di trosipio cloruro, i metaboliti ammontano a circa il 40% della dose escreta. Si ipotizza che la via metabolica maggiore del trosipio sia l'idrolisi dell'estere, con successiva coniugazione dell'acido benzoico a formare azoniaspironortropanolo con acido glucuronico. Il citocromo P450 non contribuisce significativamente all'eliminazione del trosipio. I dati ricavati da studi in vitro sui microsomi epatici umani, che hanno considerato l'effetto inibitorio del trosipio sui sette substrati di isoenzimi del citocromo P450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4), suggeriscono una mancanza di inibizione a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Dopo somministrazione ripetuta di trosipio cloruro 60 mg in formulazione a rilascio prolungato l'emivita di eliminazione terminale risulta essere di circa 38,5 ore, rispetto a quella di circa 20 ore rilevata dopo somministrazione di formulazioni a rilascio immediato. La maggior parte del trosipio cloruro disponibile sistemicamente viene escreta immodificata principalmente mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. Una piccola porzione (10% della escrezione renale) compare nelle urine come spiroalcol, un metabolita formatosi per idrolisi dell'estere.

Gruppi speciali di pazienti

I dati farmacocinetici del trosipio cloruro nei pazienti anziani non suggeriscono differenze importanti. Non vi sono differenze neanche per quanto riguarda il sesso.

La compromissione renale grave può alterare significativamente la distribuzione di Urivesc 60 mg. In uno studio su pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 8-32 ml/min), dopo somministrazione di trosipio cloruro come formulazione a rilascio immediato da 20 mg, l'AUC media è stata 4 volte più elevata, la C_{max} 2 volte più elevata e l'emivita media è stata prolungata di 2 volte, rispetto ai soggetti sani.

Non sono stati condotti studi farmacocinetici nei pazienti con compromissione renale con la formulazione a rilascio prolungato di trosipio cloruro.

Pertanto, Urivesc 60 mg non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dopo una dose singola di 40 mg della formulazione a rilascio immediato di trosipio cloruro, somministrata in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh 5-6) e da moderata a grave (Child-Pugh 7-12), la C_{max} era aumentata rispettivamente del 12% e del 63%, rispetto ai controlli sani. L'AUC era, tuttavia, diminuita rispettivamente del 5% e del 15%. La clearance media orale e renale era del 5% e 7% più elevata nei soggetti con compromissione epatica lieve e del 17% e 51% più elevata nei pazienti con compromissione epatica moderata/grave. Non sono stati condotti studi farmacocinetici nei pazienti con compromissione epatica con la formulazione a rilascio prolungato di trosipio cloruro.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sul trosipio cloruro non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulle funzioni riproduttive.

Nel ratto, il trosipio cloruro attraversa la placenta e passa nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula: Saccarosio
 Amido di mais

	Copolimero metilacrilato-metilmetacrilato-acido metacrilico
	Ammonio idrossido
	Trigliceridi a catena media
	Acido oleico
	Etilcellulosa,
	Titanio diossido (E 171),
	Ipromellosa
	Macrogol 400
	Polisorbato 80
	Trietilcitrate
	Talco
<u>Involucro della capsula:</u>	Gelatina
	Titanio diossido (E 171),
	Ferro ossido giallo (E 172)
	Ferro ossido rosso (E 172)
<u>Inchiostro della stampa:</u>	
	Gommalacca (20% esterificata),
	Ferro ossido nero (E 172),
	Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni, confezionato in blister in PVC/Aclar/alluminio o in blister in PVC/alluminio

4 anni, confezionato in blister in PVC/PVDC/alluminio

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna istruzione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in polivinilcloruro (PVC)/alluminio, blister in polivinilcloruro/polivinilidencloruro (PVC/PVDC)/alluminio o blister in PVC/Aclar®/alluminio.

Confezioni da 4, 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 e 10x28 capsule.

Confezioni campione da 4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MEDA PHARMA S.P.A.

Via Felice Casati, 20

20124 – Milano

ITALIA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

034673 – Urivesc

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
15 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Urivesc 60 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula a rilascio prolungato rigida contiene 60 mg di trospio cloruro.

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna capsula a rilascio prolungato rigida contiene 154,5 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula a rilascio prolungato, rigida

La capsula a rilascio prolungato Urivesc 60 mg rigida ha un cappuccio arancione opaco e un corpo bianco opaco, che presenta l'incisione SAN 60, e contiene microsferine bianche o bianco-grigiastre.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'incontinenza da urgenza e/o dell'aumento della frequenza e urgenza urinaria che possono comparire in pazienti con vescica iperattiva.

4.3 Posologia e modo di somministrazione

Una capsula una volta al giorno (che corrisponde a 60 mg al giorno di trospio cloruro).

Urivesc 60 mg va assunto con acqua a stomaco vuoto almeno un'ora prima dei pasti.

Compromissione renale:

Non sono disponibili dati sull'uso di Urivesc 60 mg nei pazienti con compromissione della funzione renale. Il trospio cloruro viene eliminato principalmente immodificato dai reni. Per la formulazione a rilascio immediato, è stato documentato un aumento dei livelli plasmatici. Per la formulazione a rilascio prolungato, non è noto un adeguato livello di aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, per cui

il prodotto non è raccomandato per l'uso nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica:

Dati sui pazienti con compromissione della funzione epatica lieve e moderata sono disponibili solo per la formulazione a rilascio immediato di trospio cloruro, non per la formulazione a rilascio prolungato. Tali pazienti devono essere trattati con cautela. Urivesc 60 mg non deve essere somministrato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La necessità di proseguire il trattamento deve essere rivalutata a intervalli regolari di 3-6 mesi.

Urivesc 60 mg non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni, a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

Il trospio cloruro è controindicato nei pazienti con ritenzione urinaria, gravi disturbi gastrointestinali (compreso il megacolon tossico), miastenia grave, glaucoma ad angolo chiuso e tachiaritmie.

Il trospio cloruro è controindicato anche nei pazienti che hanno dimostrato ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trospio cloruro deve essere usato con cautela nei pazienti:

- con condizioni ostruttive del tratto gastrointestinale, come la stenosi pilorica
- con ostruzione del flusso urinario, con il rischio di formazione di ritenzione urinaria
- con neuropatia autonoma
- con ernia iatale associata a reflusso esofageo
- nei quali non sono raccomandabili frequenze cardiache elevate, ad esempio quelli affetti da ipertiroidismo, malattia coronarica e insufficienza cardiaca congestizia.

Non sono disponibili dati sull'uso della formulazione a rilascio prolungato di trospio cloruro nei pazienti con compromissione epatica. Sulla base dei dati disponibili riguardanti la formulazione a rilascio immediato di trospio cloruro, Urivesc 60 mg non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica grave e va esercitata cautela nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Il trospio cloruro viene eliminato principalmente mediante escrezione renale. In seguito a somministrazione della formulazione a rilascio immediato, nei pazienti con compromissione renale grave si sono osservati

marcati aumenti dei livelli plasmatici che hanno comportato un aggiustamento della dose.

Per la capsula a rilascio prolungato, non è noto il livello adeguato di aggiustamento della dose. Perciò, si raccomanda di non trattare i pazienti con compromissione renale con Urivesc 60 mg (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Prima di iniziare la terapia, devono essere escluse le cause organiche della frequenza e urgenza urinaria e di incontinenza da urgenza, quali cardiopatie, malattie renali, polidipsia, infezioni o tumori degli organi urinari.

Urivesc 60 mg contiene saccarosio.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di sucrasi-isomaltasi, non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche:

Possono verificarsi le seguenti potenziali interazioni farmacodinamiche: potenziamento dell'effetto dei medicinali ad azione anticolinergica (quali amantadina, antidepressivi triciclici), intensificazione dell'azione tachicardica dei β -simpaticomimetici, riduzione dell'efficacia degli agenti procinetici (es. metoclopramide).

Non si può escludere la possibilità che l'assorbimento di altri medicinali somministrati contemporaneamente possa subire delle alterazioni, poiché il trosipio cloruro può influenzare la motilità e la secrezione gastrointestinale.

Interazioni farmacocinetiche:

Non si può escludere un'inibizione dell'assorbimento del trosipio cloruro con principi attivi quali guar, colestiramina e colestipolo. Perciò, non si raccomanda la contemporanea somministrazione di medicinali contenenti questi principi attivi e di trosipio cloruro.

Sebbene sia stato dimostrato che il trosipio cloruro non interferisce con la farmacocinetica della digossina, non si può escludere l'interazione con altri principi attivi che vengono eliminati mediante secrezione tubulare attiva.

Le interazioni metaboliche di trosipio cloruro sono state studiate in vitro su enzimi del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo del principio attivo (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Non si sono osservate influenze sulle loro attività metaboliche. Siccome il trosipio cloruro viene metabolizzato solo in misura limitata e siccome l'idrolisi esterea è l'unica via metabolica di rilievo, non si prevedono interazioni metaboliche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale

(vedere paragrafo 5.3). Nel ratto, il trospio cloruro attraversa la placenta e passa nel latte materno.

Non sono disponibili dati clinici su Urivesc 60 mg relativi all'esposizione in gravidanza o durante l'allattamento.

Il medicinale va prescritto con prudenza a donne in gravidanza o in allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Principalmente, i disordini dell'accomodazione possono ridurre la capacità di guidare veicoli nel traffico stradale e di usare macchinari.

Tuttavia, l'esame dei parametri che caratterizzano la capacità di guidare veicoli nel traffico stradale (orientamento visivo, capacità generale di reazione, reazione in condizioni di stress, concentrazione e coordinazione motoria) non hanno rivelato alcun effetto del trospio cloruro.

4.9 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati osservati con il trospio cloruro sono causati principalmente da tipici effetti anticolinergici, quali secchezza delle fauci, dispepsia e stipsi.

In due studi clinici di fase 3, controllati con placebo, in doppio cieco, 1165 pazienti sono stati trattati per 12 settimane con Urivesc 60 mg o con placebo. La seguente tabella elenca eventi avversi possibilmente correlati nei pazienti trattati con Urivesc 60 mg:

	Molto comuni (>1/10)	Comuni (≥ 1/100, <1/10)	Non comuni (≥ 1/1.000, <1/100)	Rari (≥ 1/10.000, <1/1.000)	Molto rari (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache				Tachicardia		
Patologie dell'occhio		Secchezza oculare		Disordini visivi		
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci	Dispepsia Stipsi Stipsi aggravata Dolore addominale Distensione addominale Nausea	Flatulenza			

	Molto comuni (>1/10)	Comuni ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comuni ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Rari ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)	Molto rari (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Astenia		
Infezioni ed infestazioni					Infezione delle vie urinarie	
Patologie del sistema nervoso					Mal di testa	Allucinazione* Confusione* Agitazione*
Patologie renali e urinarie				Disordini della minzione Ritenzione urinaria		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Secchezza nasale				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Eruzioni cutanee		

* Questi effetti avversi si sono manifestati soprattutto nei pazienti anziani e possono essere favoriti da disturbi neurologici e/o dall'assunzione concomitante di altri farmaci anticolinergici. (vedere sezione 4.5).

In seguito alla valutazione delle fasi in aperto dei due studi clinici di fase III, i due eventi avversi più comuni, stipsi (6,8%) e secchezza delle fauci (6,5%) sono stati riportati meno frequentemente.

Per le formulazioni a rilascio immediato di trospio cloruro, sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati nella sorveglianza post-marketing:

Patologie cardiache: tachiaritmie; Patologie gastrointestinali: diarrea; Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: dolore toracico; Disturbi del sistema immunitario: anafilassi; Esami diagnostici: aumento lieve o moderato dei livelli delle transaminasi sieriche; Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia, artralgia; Patologie del sistema nervoso: capogiri; Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea; Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: angioedema, sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) / necrolisi tossica epidermica (TEN).

Le frequenze per la capsula a rilascio prolungato Urivesc 60 mg non sono note.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Dopo la somministrazione di una dose singola massima di 360 mg di trospio cloruro come preparazione a rilascio immediato in volontari sani, sono stati osservati in misura maggiore secchezza delle fauci, tachicardia e disturbi della minzione. Finora, non sono state riportate manifestazioni di sovradosaggio grave o di intossicazione. Anche come preparazione a rilascio prolungato bisogna attendersi sintomi anticolinergici esagerati come segni di intossicazione conseguenti alla somministrazione di trospio cloruro.

In caso di intossicazione, vanno intraprese le seguenti misure:

- Lavanda gastrica e riduzione dell'assorbimento (es. carbone attivo)
- Somministrazione locale di pilocarpina nei pazienti con glaucoma
- Cateterizzazione nei pazienti con ritenzione urinaria

- Trattamento con un agente parasimpaticomimetico (es. neostigmina) nel caso di sintomi gravi
- Somministrazione di beta-bloccanti nel caso di risposta insufficiente, pronunciata tachicardia e/o instabilità circolatoria (es. inizialmente 1 mg di propranololo per via endovenosa assieme al monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antispastico urinario, codice ATC: G04BD09

Il trospio cloruro è un derivato quaternario del nortropano e appartiene pertanto alla classe dei principi attivi parasimpaticolitici o anticolinergici, poiché compete in maniera dose-dipendente con l'acetilcolina, il trasmettitore endogeno dell'organismo nei siti di legame parasimpatici postsinaptici.

Il trospio cloruro ha un'elevata affinità per i recettori muscarinici dei cosiddetti sottotipi M₁, M₂ e M₃, e dimostra affinità trascurabile per i recettori nicotinici.

Di conseguenza, l'effetto anticolinergico del trospio cloruro esercita un'azione rilassante sul tessuto muscolare liscio e sulle funzioni organiche mediate dai recettori muscarinici. Sia nelle sperimentazioni precliniche che in quelle cliniche, il trospio cloruro riduce il tono contrattile della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale e genitourinario.

Il farmaco può inoltre inibire la secrezione del muco bronchiale, della saliva, del sudore e l'accomodazione oculare. Finora non sono stati osservati effetti sul sistema nervoso centrale.

In due studi specifici sulla sicurezza condotti nei volontari sani, il trospio cloruro ha dimostrato di non influenzare la ripolarizzazione cardiaca, ma di avere un effetto accelerante consistente e dose-dipendente sulla frequenza cardiaca.

In uno studio clinico a lungo termine condotto con la formulazione a rilascio immediato di trospio cloruro 20 mg due volte al giorno, si è trovato un aumento del QT_c > 60 ms nell'1,5% (3/197) dei pazienti inclusi. L'importanza clinica di questi dati non è stata accertata. Il monitoraggio di routine della sicurezza in due altri studi clinici controllati verso placebo della durata di tre mesi non supporta tale influenza della formulazione a rilascio immediato di trospio cloruro. Nel primo studio, si è osservato un aumento del QT_{cF} ≥ 60 msec in 4/258 (1,6%) pazienti trattati con il trospio, vs. 9/256 (3,5%) pazienti trattati con placebo. Le cifre corrispondenti nel secondo studio sono state 8/326 (2,5%) pazienti trattati con il trospio vs. 8/325 (2,5%) pazienti trattati con placebo.

Un aumento della frequenza cardiaca all'ECG di circa 6bpm è stato osservato in due studi pivotal di fase III (IP631-018, IP631-022), condotti su pazienti che avevano ricevuto la formulazione a rilascio prolungato di trospio cloruro (numero complessivo dei pazienti esposti alla sostanza

farmacologica N= 948, durata degli studi = 9 mesi). Non è stata messa in evidenza alcun'altra anomalia significativa all'ECG.

5.3 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di una dose singola orale di 20 mg di trospio cloruro come formulazione a rilascio immediato è di $9,6 \pm 4,5\%$ (valore medio \pm deviazione standard).

Rispetto a una formulazione a rilascio immediato, Urivesc 60 mg dopo somministrazione orale multipla ha dato luogo a ulteriore riduzione del picco di esposizione (C_{max}) e dell'esposizione sistemica complessiva relativa (AUC) rispettivamente di circa il 28% e il 33%.

La somministrazione giornaliera unica orale (dose singola e ripetuta) della formulazione a rilascio prolungato di trospio cloruro 60 mg ha raggiunto livelli plasmatici massimi rispettivamente di circa 2 ng/ml e 1,9 ng/ml (C_{max}). In seguito a somministrazione singola e ripetuta di 20 mg di trospio cloruro come formulazione a rilascio immediato, i valori corrispondenti sono risultati più elevati, rivelando livelli plasmatici di 2-4 ng/mL (C_{max}). Il tempo di picco (T_{max}) è risultato di circa 5 ore con entrambe le preparazioni, mentre la concentrazione allo stato stazionario differiva lievemente, verificandosi al giorno 8 nel caso della somministrazione multipla della formulazione a rilascio prolungato da 60 mg.

La somministrazione di Urivesc 60 mg in concomitanza con o un'ora prima di un pasto ad elevato contenuto lipidico (50%) ha ridotto la biodisponibilità orale del trospio cloruro del 35% o del 72% per $AUC_{(0-T_{last})}$ e del 60% o dell'81% per C_{max} , rispettivamente. Altri parametri farmacocinetici, quali T_{max} e $t_{1/2}$ sono rimasti inalterati in presenza di cibo. La somministrazione concomitante di antiacidi, tuttavia, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità orale di Urivesc 60 mg.

Una fondamentale dimostrazione di efficacia e sicurezza nelle indicazioni approvate è stata ottenuta somministrando il composto a stomaco vuoto o almeno un'ora prima del pasto. Sulla base di questa metodica di assunzione nei fondamentali studi di efficacia, Urivesc 60 mg deve essere assunto con acqua a stomaco vuoto almeno un'ora prima del pasto (vedere sezione 4.2) nonostante l'effetto del cibo.

Distribuzione

Il legame alle proteine variava dal 48 al 78%, a seconda del metodo di valutazione usato, quando un intervallo di livelli di concentrazione di trospio cloruro (0,5-100 μ g/L) è stato incubato *in vitro* con siero umano.

La percentuale di 3 H-trospio cloruro nel plasma rispetto al sangue intero è stata di 1,6:1. Questo rapporto indica che la maggior parte del 3 H-trospio cloruro è distribuita nel plasma.

Il cloruro di trospio è ampiamente distribuito nei tessuti non SNC, con un volume di distribuzione apparente > 600 L.

Biotrasformazione

In seguito a somministrazione orale di una dose di trospio cloruro, i metaboliti ammontano a circa il 40% della dose escreta. Si ipotizza che la via metabolica maggiore del trospio sia l'idrolisi dell'estere, con successiva coniugazione dell'acido benzoico a formare azoniaspironortropanolo con acido glucuronico. Il citocromo P450 non contribuisce significativamente all'eliminazione del trospio. I dati ricavati da studi in vitro sui microsomi epatici umani, che hanno considerato l'effetto inibitorio del trospio sui sette substrati di isoenzimi del citocromo P450 (CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4), suggeriscono una mancanza di inibizione a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

Dopo somministrazione ripetuta di trospio cloruro 60 mg in formulazione a rilascio prolungato l'emivita di eliminazione terminale risulta essere di circa 38,5 ore, rispetto a quella di circa 20 ore rilevata dopo somministrazione di formulazioni a rilascio immediato. La maggior parte del trospio cloruro disponibile sistemicamente viene escreta immodificata principalmente mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. Una piccola porzione (10% della escrezione renale) compare nelle urine come spiroalcol, un metabolita formatosi per idrolisi dell'estere.

Gruppi speciali di pazienti

I dati farmacocinetici del trospio cloruro nei pazienti anziani non suggeriscono differenze importanti. Non vi sono differenze neanche per quanto riguarda il sesso.

La compromissione renale grave può alterare significativamente la distribuzione di Urivesc 60 mg. In uno studio su pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina 8-32 ml/min), dopo somministrazione di trospio cloruro come formulazione a rilascio immediato da 20 mg, l'AUC media è stata 4 volte più elevata, la C_{max} 2 volte più elevata e l'emivita media è stata prolungata di 2 volte, rispetto ai soggetti sani.

Non sono stati condotti studi farmacocinetici nei pazienti con compromissione renale con la formulazione a rilascio prolungato di trospio cloruro.

Pertanto, Urivesc 60 mg non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Dopo una dose singola di 40 mg della formulazione a rilascio immediato di trospio cloruro, somministrata in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh 5-6) e da moderata a grave (Child-Pugh 7-12), la C_{max} era aumentata rispettivamente del 12% e del 63%, rispetto ai controlli sani. L'AUC era, tuttavia, diminuita rispettivamente del 5% e del 15%. La clearance media orale e renale era del 5% e 7% più elevata nei soggetti con compromissione epatica lieve e del 17% e 51% più elevata nei pazienti con compromissione epatica moderata/grave. Non sono stati

condotti studi farmacocinetici nei pazienti con compromissione epatica con la formulazione a rilascio prolungato di trosipio cloruro.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sul trosipio cloruro non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulle funzioni riproduttive.

Nel ratto, il trosipio cloruro attraversa la placenta e passa nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula: Saccarosio
Amido di mais
Copolimero metilacrilato-metilmacrilato-acido metacrilico

Ammonio idrossido
Trigliceridi a catena media
Acido oleico
Etilcellulosa,
Titanio diossido (E 171),
Ipromellosa
Macrogol 400
Polisorbato 80
Trietilcitrato
Talco

Involucro della capsula: Gelatina
Titanio diossido (E 171),
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)

Inchiostro della stampa:
Gommalacca (20% esterificata),
Ferro ossido nero (E 172),
Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni, confezionato in blister in PVC/Aclar/alluminio o in blister in PVC/alluminio

4 anni, confezionato in blister in PVC/PVDC/alluminio

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna istruzione particolare di conservazione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister in polivinilcloruro (PVC)/alluminio, blister in polivinilcloruro/polivinilidencloruro (PVC/PVDC)/alluminio o blister in PVC/Aclar®/alluminio.

Confezioni da 4, 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 e 10x28 capsule.

Confezioni campione da 4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Meda Pharma S.p.A.
Via Felice Casati, 20
20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

034673160 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 4 Capsule In Blister Pvc/Al
034673172 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 7 Capsule In Blister Pvc/Al
034673184 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10 Capsule In Blister Pvc/Al
034673196 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 14 Capsule In Blister Pvc/Al
034673208 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 28 Capsule In Blister Pvc/Al
034673210 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 30 Capsule In Blister Pvc/Al
034673222 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 56 Capsule In Blister Pvc/Al
034673234 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 60 Capsule In Blister Pvc/Al
034673246 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 84 Capsule In Blister Pvc/Al
034673259 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 90 Capsule In Blister Pvc/Al
034673261 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10x28 Capsule In Blister Pvc/Al
034673273 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 4 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673285 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 7 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673297 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673309 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 14 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673311 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673323 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 30 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673335 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 56 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673347 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 60 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673350 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 84 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673362 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 90 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673374 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10x28 Capsule In Blister Pvc/Pvdc/Al
034673386 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 4 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673398 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 7 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al

034673400 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673412 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 14 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673424 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 28 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673436 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 30 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673448 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 56 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673451 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 60 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673463 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 84 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673475 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 90 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al
034673487 - "60 Mg Capsule Rigide A Rilascio Prolungato" 10x28 Capsule In Blister Pvc/Aclar/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 Aprile 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO