

Ref.:RF1907358/22

Reg.I SP.N° F-27337/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

URITOS comprimidos recubiertos 0,1 mg ~~comprimidos recubiertos~~

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,1 mg de imidafenacina

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de color rojo-marrón pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento en adultos de la sintomatología asociada al síndrome de vejiga hiperactiva: urgencia urinaria, aumento de la frecuencia de micción e incontinencia urinaria de urgencia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos:

0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día con las comidas (tras desayuno y cena).

En caso de que los síntomas persistan, se puede aumentar la dosis hasta 0,2 mg de imidafenacina (2 comprimidos) dos veces al día.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

Debido a la disminución de las funciones fisiológicas en los pacientes de edad avanzada, URITOS debe ser usado con precaución en esta población.

Población pediátrica

No hay datos relativos al uso de imidafenacina en niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

URITOS no debe utilizarse en población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min) no deben superar la dosis de 0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben superar la dosis de 0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día (ver secciones 4.4 y 5.2).

Debe evitarse la coadministración de imidafenacina e inhibidores del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave: la coadministración de imidafenacina con inhibidores del CYP3A4, como, por ejemplo, ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de imidafenacina y, por tanto, aumentar el riesgo de efectos adversos de imidafenacina

Forma de administración

Vía oral.

Se debe recomendar a los pacientes que tomen URITOS con una comida (ver sección 5.2), preferiblemente tras el desayuno y la cena.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes con retención urinaria: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción de la vejiga por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con oclusión de la región pilórica/duodenal/intestinal o íleo paralítico: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción y la motilidad de los músculos lisos gastrointestinales por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con disminución de la motilidad y tensión muscular gastrointestinal: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción y la motilidad de los músculos lisos gastrointestinales por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado: los síntomas podrían agravarse debido a un aumento de la presión intraocular causado por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con miastenia gravis: los síntomas podrían agravarse debido a una disminución del tono muscular por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con cardiopatía grave: los síntomas podrían agravarse, ya que se han observado registros electrocardiográficos anormales, incluyendo extrasístoles.
- Pacientes con demencia o disfunción cognitiva que no son capaces de reconocer claramente los síntomas de vejiga hiperactiva.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento con URITOS, los síntomas clínicos de los pacientes deben ser confirmados con una adecuada anamnesis y diagnóstico por exclusión de otras enfermedades con síntomas similares, incluyendo infección del tracto urinario, cálculos renales y neoplasias del tracto urinario inferior, como cáncer de vejiga y cáncer de próstata.

En pacientes con vejiga hiperactiva complicada con enfermedades obstructivas del tracto urinario inferior, incluyendo la hipertrofia prostática benigna, se debe priorizar el tratamiento de las complicaciones.

En pacientes con enfermedad obstructiva del tracto urinario inferior, incluida la hiperplasia prostática benigna, el volumen de la orina residual debe medirse antes del tratamiento con imidafenacina, así como realizar pruebas complementarias en caso necesario. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento, prestando especial atención al aumento del volumen de orina residual.

URITOS 0,1 mg comprimidos recubiertos con película debe ser administrado con precaución en pacientes con:

- Disuria: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina
- Arritmias: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina
- Insuficiencia hepática: podría dar lugar a reacciones adversas ya que imidafenacina se metaboliza principalmente en el hígado (ver sección 5.3).
- Insuficiencia renal: la excreción renal podría verse retrasada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

- Demencia o disfunción cognitiva: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Síntomas parkinsonianos o trastorno cerebrovascular: los síntomas podrían agravarse o podrían aparecer síntomas psicóticos.
- Colitis ulcerosa: podría aparecer megacolon tóxico.
- Hipertiroidismo: la excitación simpática, incluida la taquicardia, podría agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Fármacos que inhiban la enzima CYP3A4 (itraconazol, eritromicina, claritromicina, etc.): imidafenacina es metabolizada principalmente por la enzima CYP3A4, por lo que su metabolismo podría verse inhibido.

- Fármacos anticolinérgicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

- Antihistamínicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

- Antidepresivos tricíclicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

- Fenotiazinas: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

- Inhibidores de la monoamino oxidasa: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay evidencia suficiente relativa al uso de imidafenacina en mujeres embarazadas.

Estudios realizados en animales han mostrado transferencia de imidafenacina al feto a través la placenta.

No debe utilizarse URITOS durante el embarazo.

Lactancia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

Estudios realizados en animales han mostrado excreción de imidafenacina en la leche materna.

URITOS no debe utilizarse durante la lactancia. En caso de que su administración sea inevitable, se deberá discontinuar la lactancia materna durante el tratamiento con imidafenacina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Imidafenacina puede inducir trastornos de acomodación del ojo, incluyendo fotofobia, visión borrosa y anomalías oculares por lo que el manejo de maquinaria o conducción debería realizarse con precaución.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los estudios realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 1607 pacientes con vejiga hiperactiva. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron anomalías en las pruebas de laboratorio, sed/boca seca, estreñimiento, fotofobia, visión borrosa, somnolencia y malestar estomacal.

Así mismo, en la vigilancia posterior a su comercialización en 6094 pacientes con vejiga hiperactiva, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron anomalías en las pruebas de laboratorio, sed/boca seca y estreñimiento.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas observadas. Se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (grupos SOC) MedDRA y la frecuencia de incidencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia			Frecuencia no conocida*
	≥5%	≥0.1% - <5%	≤0.1%	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Hipertrigliceridemia Hipertransaminasemia Anemia Leucopenia Trombocitopenia Hiperuricemia Aumento LDH Edema		

Ref.:RF1907358/22

Reg.I SP.N° F-27337/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Alucinaciones/Delirium	
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia Cefalea Disgeusia Mareo	Entumecimiento	
Trastornos oculares		Fotofobia Visión borrosa Discomfort ocular Xeroftalmia Astenopia Edema palpebral Diplopia	Glaucoma	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones Extrasístoles		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Taquicardia ventricular
Trastornos vasculares		Hipertensión Edemas		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor faringolaríngeo Tos Garganta seca Ronquera		
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca Estreñimiento	Dolor estomacal/abdominal Discomfort abdominal Nausea Distensión abdominal Diarrea Dispepsia Gastritis Vómitos Labios secos Heces anormales Estomatitis		Íleo paralítico
Trastornos hepatobiliares		Aumento de g-GTP Aumento de ALP Aumento de AST (GOT) Aumento de ALT (GTP) Hiperbilirrubinemia		

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción cutánea Piel seca		
Trastornos renales y urinarios		Orina residual Hematuria Leucocituria Disuria Infecciones del tracto urinario (cistitis, pielonefritis, etc.) Proteinuria Creatinina aumentada	Retención urinaria	
Trastornos generales		Malestar Dolor torácico Dolor de espalda Sensación de debilidad		

*No puede estimarse a partir de los datos disponibles

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.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosis con imidafenacina puede producir efectos anticolinérgicos potencialmente graves: retención urinaria, midriasis, excitación, taquicardia, etc.

Tratamiento

En caso de sobredosis con imidafenacina se debe realizar un lavado gástrico o administrar carbón activado. Las medidas deben ser similares a las empleadas en caso de sobredosis por Atropina.

Como ocurre con otros anticolinérgicos, los síntomas pueden tratarse de la siguiente manera:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves como alucinaciones o excitación pronunciada: debe tratarse con fisostigmina o carbacol.
- Convulsiones o excitación pronunciada: debe tratarse con benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria: debe tratarse con respiración artificial.
- Taquicardia: debe tratarse con betabloqueantes.
- Retención urinaria: debe tratarse con sondaje.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

- Midriasis: debe tratarse con un colirio de pilocarpina y/o colocando al paciente en una habitación oscura.

Al igual que con otros antimuscarínicos, en caso de sobredosis se debe prestar especial atención a pacientes con riesgo conocido de prolongación del intervalo QT y enfermedades cardiacas relevantes preexistentes, como isquemia miocárdica, arritmia o insuficiencia cardiaca congestiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiespasmódicos urinarios.

Mecanismo de acción

La contracción de la vejiga es inducida por acetilcolina a través del receptor muscarínico de acetilcolina M3 que se encuentra en el músculo liso de la vejiga. La liberación de acetilcolina desde el terminal nervioso de la vejiga urinaria probablemente se ve incrementada por un estímulo del receptor muscarínico de acetilcolina subtipo M1.

Imidafenacina es un antagonista de los receptores muscarínicos M3 y M1 *in vitro*. En la vejiga, imidafenacina inhibe tanto la liberación de acetilcolina al antagonizar los receptores M1 como la contracción de los músculos lisos al antagonizar los receptores M3.

Efectos farmacodinámicos

En un ensayo clínico realizado en pacientes adultos con vejiga hiperactiva, imidafenacina 0,1 mg administrada dos veces al día (n=318) durante 12 semanas mejoró significativamente la incontinencia urinaria (medida semanalmente) en comparación con placebo (n=143). Así mismo, en ese mismo estudio se observaron mejoras significativas en la media de frecuencia urinaria al día y en la media de urgencia de frecuencia de micción al día en el grupo de imidafenacina en comparación con placebo.

En un ensayo clínico a largo plazo, 364 pacientes con vejiga hiperactiva y 5 o más episodios de incontinencia urinaria la semana recibieron 0,1 mg de imidafenacina dos veces al día durante 52 semanas, observándose mejorías con respecto a los valores basales en el número de incontinencias urinarias semanales, en la media de frecuencia urinaria al día y en la media de urgencia de frecuencia de micción al día. No se observó atenuación del efecto de imidafenacina en las 52 semanas que duró el estudio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

En un ensayo a largo plazo de dosis ascendentes, 159 pacientes con vejiga hiperactiva recibieron 0,1 mg de imidafenacina dos veces al día. Tras 12 semanas de tratamiento, los pacientes se dividieron en dos grupos. En el grupo de aumento de dosis, aquellos pacientes que cumplían criterios (ninguno de los síntomas de vejiga hiperreactiva fue capaz de normalizar valores) recibieron 0,2 mg de imidafenacina 2 veces al día durante 52 semanas; y en el grupo de mantenimiento de dosis, se mantuvo la posología de 0,1mg de imidafenacina 2 veces al día durante otras 40 semanas. En el grupo de 0,4 mg/día se observó una mejoría en con respecto a los valores basales en el número de incontinencias urinarias semanales, en la media de frecuencia urinaria al día y en la media de urgencia de frecuencia de micción al día. No se observó atenuación del efecto de imidafenacina 0,4 mg/día en las 64 semanas (52 semanas desde que se aumentó la dosis) que duró el estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Imidafenacina se absorbe casi al 100% en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, con un tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de aproximadamente 1,5-1,8 horas. No se ha observado acumulación. La biodisponibilidad oral media de imidafenacina es del 57,8%.

Un estudio farmacocinético con 12 adultos varones sanos mostró que la C_{max} y la AUC₀₋₁₂ de imidafenacina tomada con la comida fueron 1,3 y 1,2 veces mayores en comparación a su administración en ayunas.

Distribución y biotransformación

Imidafenacina se une a proteínas en un 87,1%-88,8%, principalmente a albúmina y a1-glicoproteína ácida.

Tras la administración oral, aproximadamente el 40% de imidafenacina sufre metabolismo de primer paso hepático. Los principales metabolitos plasmáticos son M-2 (metabolito oxidado en el anillo de imidazol de imidafenacina), M-4 (metabolito del anillo abierto de M-2), y M-9 (N-glucurónido de imidafenacina). El metabolismo de M-2 y M-4 es principalmente catalizado por la enzima CYP3A4, y el de M-9 por la enzima UGT1A4. Además, imidafenacina y sus principales metabolitos, M-2, M-4 y M-9, no inhiben otros enzimas CYP *in vitro* (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A4).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

Eliminación

Un estudio de administración única de ¹⁴C-imidafenacina a varones adultos sanos (n=6) a una dosis de 0,25 mg en ayunas, mostró una recuperación del 95% de la dosis en orina y heces hasta pasadas 192 horas de la administración (65,6% en orina y 29,4% en heces). Menos de un 10% fue excretado inalterado en orina y no hubo excreción de fármaco inalterado en heces.

Un estudio farmacocinético en adultos sanos japoneses determinó una semivida de eliminación para imidafenacina de 2,6-3 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Un estudio llevado a cabo en hombres y mujeres sanos con edades comprendidas entre los 65-75 años mostró un pequeño aumento en tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima, siendo este de aproximadamente 1 hora.

Insuficiencia renal

No se observó ningún cambio en el aclaramiento de la imidafenacina en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento de imidafenacina se vio reducido a medida que la alcalina fosfatasa (A1-P) y la aspartato aminotransferasa (AST [GOT]) aumentaron en pacientes con insuficiencia hepática moderada, ya que el metabolismo de imidafenacina es principalmente hepático. Sin embargo, este efecto fue pequeño siempre que la insuficiencia hepática no pasase de moderada a grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, fertilidad, desarrollo embriofetal, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En los estudios en animales para evaluar el posible efecto de imidafenacina sobre la corriente hERG y la duración del potencial de acción, los niveles de exposición determinados por el NOAEL fueron muy superiores (hasta 49 veces) a los niveles de exposición alcanzados

Ref.:RF1907358/22

Reg.I SP.N° F-27337/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
URITOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 0,1 mg
(IMIDAFENACINA)**

en humanos. Del mismo modo, para el alargamiento del intervalo QTc, los niveles de exposición determinados por el NOAEL fueron hasta 140 veces superiores a los niveles de exposición alcanzados en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Conforme a lo autorizado en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Conforme a lo autorizado en el registro sanitario

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Conforme a lo autorizado en el registro sanitario

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2021