

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spasmolyt 15 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der aktive Wirkstoff ist Trospiumchlorid. Jede Filmtablette enthält 15 mg Trospiumchlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 32,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, bikonvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung der Dranginkontinenz und/oder häufigem Wasserlassen und Harndrang bei Patienten mit dem Syndrom der überaktiven Blase (z. B. idiopathische oder neurologische Detrusorhyperreflexie).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

3mal täglich je 1 Filmtablette oder morgens 2 und abends 1 Filmtablette (entsprechend täglich 45 mg Trospiumchlorid).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min/1,73 m²) sollte eine Tagesdosis von 20 mg nicht überschritten werden. Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg/Tag bis 20 mg alle 2 Tage.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spasmolyt 15 mg bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Die Filmtablette sollte unzerkaut mit einem Glas Wasser vor den Mahlzeiten auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Die Notwendigkeit, ob die Behandlung fortzusetzen ist, sollte in regelmäßigen Abständen von 3–6 Monaten erneut beurteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Trospiumchlorid ist kontraindiziert bei Patienten mit Harnretention, schweren gastrointestinalen Störungen (einschließlich toxischem Megacolon), Myasthenia gravis, Engwinkelglaukom und Tachyarrhythmien.

Spasmolyt ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trospiumchlorid sollte nur mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten:

- mit mechanischen Stenosen des Magen-Darm-Traktes wie z. B. Pylorusstenose

- mit obstruktiven Harnabflussstörungen mit der Gefahr der Restharnbildung
- mit autonomer Neuropathie
- mit Hiatushernie mit Reflux-Ösophagitis
- bei denen eine beschleunigte Herzfrequenz unerwünscht ist, z. B. bei Hypertyreose, koronarer Herzkrankung und Stauungsherzinsuffizienz.

Da keine Untersuchungsergebnisse an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vorliegen, wird von der Behandlung dieser Patienten mit Trospiumchlorid abgeraten. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten.

Trospiumchlorid wird überwiegend über die Niere ausgeschieden. Ein deutlicher Anstieg der Plasmaspiegel wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet. Deshalb ist bei dieser Gruppe von Patienten, aber auch bei Patienten mit geringer bis mäßiger Nierenfunktionsstörung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Organische Ursachen für Pollakisurie, Harndrang und Dranginkontinenz wie Herz- oder Nierenkrankheiten sowie Polydipsie oder Infektionen und Tumoren der Harnorgane sollten vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden.

Spasmolyt 15 mg enthält Laktose-Monohydrat.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, mit Lapp-Laktase-Mangel oder mit Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen: Folgende pharmakodynamische Interaktionen können möglicherweise auftreten:

- Wirkungsverstärkung von Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften (Amantadin, trizyklische Antidepressiva),
- Verstärkung der tachykarden Wirkung von β -Sympathomimetika und
- Abschwächung der Wirkung von Prokinetika (z. B. Metoclopramid).

Da Trospiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflussen kann, ist die Möglichkeit einer Veränderung der Resorption anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel nicht auszuschließen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen:

Eine Hemmung der Resorption von Trospiumchlorid durch Arzneimittel mit Guar, Colestyramin und Colestipol ist nicht auszuschließen. Deshalb wird die gleichzeitige Gabe dieser Arzneimittel mit Trospiumchlorid nicht empfohlen.

Metabolische Interaktionen von Trospiumchlorid wurden in vitro an Cytochrom-P450-Enzymen untersucht, die am Arzneistoffwechsel beteiligt sind (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Eine Wirkung auf ihre metabolischen Aktivitäten wurde nicht festgestellt. Da Trospiumchlorid nur geringfügig metabolisiert wird und die

Esterhydrolyse der einzig relevante Stoffwechselweg ist, sind metabolische Interaktionen nicht zu erwarten.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass Trospiumchlorid nicht die Pharmakokinetik von Digoxin beeinflusst, kann eine Wechselwirkung mit tubulär aktiv sezernierten Wirkstoffen nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen keine direkten oder indirekten schädigenden Wirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Ratte findet ein Übertritt von Trospiumchlorid in die Plazenta und in die Milch des Muttertiers statt.

Für Spasmolyt 15 mg liegen keine klinischen Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor.

Bei der Verschreibung an schwangere oder stillende Frauen ist daher Vorsicht geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spasmolyt kann vornehmlich durch Störungen der Akkommodation Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Untersuchungen anderer Parameter zur Messung der Fahrtüchtigkeit (visuelle Orientierung, allgemeine Reaktionsbereitschaft, Reaktion unter Stress, Konzentration und motorische Koordination) haben jedoch keine Hinweise auf einen Einfluss von Trospiumchlorid ergeben.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen und Verstopfung, die bei einer Behandlung mit Trospiumchlorid auftreten können, basieren vor allem auf den typischen anticholinergen Eigenschaften des Wirkstoffes.

In klinischen Studien der Phase III war Mundtrockenheit eine sehr häufige Nebenwirkung, die bei ungefähr 18% der mit Trospiumchlorid behandelten Patienten und bei ungefähr 6% der mit Placebo behandelten Patienten auftrat (von insgesamt 1931 Patienten erhielten 911 Patienten Placebo).

Die Tabelle auf Seite 2 listet die möglichen Nebenwirkungen auf, die für mit Trospiumchlorid behandelte Patienten berichtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen			Tachykardie			Tachyarrhythmie
Erkrankungen des Nervensystem			Kopfschmerz	Schwindel		Halluzinationen*, Verwirrtheit*, Agitiertheit*
Augenerkrankungen				Sehstörungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Übelkeit	Blähungen, Durchfall			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Miktionsstörungen, Harnretention		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Hautausschlag	Angioödem	Pruritus, Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom (SJS)/ Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Myalgie, Gelenkschmerz		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen			Asthenie
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaxie
Untersuchungen						Geringer bis mäßiger Anstieg der Serumtransaminsenspiegel

* Diese Nebenwirkungen sind überwiegend bei älteren Patienten aufgetreten und können durch neurologische Erkrankungen und/oder die gleichzeitige Einnahme anderer anticholinerg wirkender Substanzen begünstigt werden (siehe Abschnitt 4.5)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Verabreichung einer höchsten Einzeldosis von 360 mg Trosipiumchlorid wurden bei gesunden Probanden verstärkt Mundtrockenheit, Tachykardie und Miktionsbeschwerden beobachtet. Fälle schwerwiegender Überdosierung oder Vergiftung mit Trosipiumchlorid sind bisher nicht bekannt geworden. Als Symptome einer Vergiftung mit Trosipiumchlorid sind verstärkte anticholinerge Symptome zu erwarten. Bei Vorliegen einer Vergiftung sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- Magenspülung und Verminderung der Resorption (z. B. Aktivkohle)
- lokale Gabe von Pilocarpin bei Glaukomkranken
- Katheterisierung bei Patienten mit Harnverhalt
- Gabe eines Parasympathomimetikums (z. B. Neostigmin) bei schweren Symptomen

– Gabe von Betablockern bei ungenügendem Ansprechen, ausgeprägter Tachykardie und/oder Kreislaufinstabilität (z. B. initial 1 mg Propranolol i.v. unter EKG- und Blutdruckkontrolle).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologisches Spasmolytikum, ATC Code: G04BD09

Trosipiumchlorid ist ein quaternäres Derivat von Nortropan und gehört deshalb zur Klasse der Parasympatholytika oder Anticholinergika. Die Substanz konkurriert konzentrationsabhängig mit Acetylcholin, dem körpereigenen Transmitter an postsynaptischen parasympathischen Bindungsstellen.

Trosipiumchlorid hat eine hohe Affinität zu muskarinischen Rezeptoren vom so genannten M₁-, M₂- und M₃-Subtyp und bindet nur vernachlässigbar gering an nikotinischen Rezeptoren.

Infolgedessen ist der anticholinerge Effekt von Trosipiumchlorid als relaxierende Eigenschaft an der glatten Muskulatur und an Organfunktionen feststellbar, die über muskarinische Rezeptoren ausgelöst werden. Sowohl in präklinischen als auch in klinischen Untersuchungen vermindert Trosipiumchlorid den kontraktilen Tonus der glatten Muskulatur im Gastrointestinal- und im Urogenitaltrakt. Darüber hinaus kann es die Bronchial-, Speichel- und Schweißsekretion ebenso wie die Akkommodationsfähigkeit der Augen hemmen. Zentrale Effekte wurden bislang nicht beobachtet.

In zwei spezifischen Sicherheitsstudien, die an gesunden Freiwilligen durchgeführt wurden, konnte nachgewiesen werden, dass Trosipiumchlorid keinen Einfluss auf die kardiale Repolarisation ausübt, jedoch eine regelhafte und dosisabhängige Erhöhung der Herzfrequenz bewirkt.

Eine Langzeitstudie mit 2 x täglich 20 mg Trosipiumchlorid ergab eine Zunahme von QT > 60 msec bei 3/197 (1,5 %) der eingeschlossenen Patienten. Die klinische Relevanz ist unklar.

Die routinemäßige Erfassung der kardialen Sicherheit in zwei weiteren placebo-kontrollierten klinischen Studien mit dreimonatiger Dauer spricht nicht für einen derartigen Einfluss von Trosipiumchlorid: in der ersten Studie konnte eine Zunahme von QTcF > 60 msec bei 4/258 (1,6%) der mit Trosipiumchlorid behandelten Patienten beobachtet werden, gegenüber 9/256 (3,5%) in der Placebogruppe. Vergleichbare Zahlen fanden sich in der zweiten Studie mit 8/326 (2,5%) bei mit Trosipiumchlorid behandelten Patienten gegenüber 8/325 (2,5%) in der Placebo-Gruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe von Trosipiumchlorid werden 4–6 Stunden später maximale Plasmaspiegel gemessen. Sie erreichen nach einer Einzeldosis von 20 mg ca. 4 ng/ml. Im Bereich der untersuchten Einzeldosen von 20–60 mg waren die Plasmaspiegel dosisproportional. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis von 20 mg Trosipiumchlorid beträgt $9.6 \pm 4.5\%$ (Mittelwert \pm Standardabweichung). Im Steady state beträgt die intraindividuelle Variabilität 16% und die interindividuelle Variabilität 36%.

Die Bioverfügbarkeit von Trosipiumchlorid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, insbesondere durch Aufnahme von Nahrung mit hohem Fettanteil, herabgesetzt. Nach einer fettreichen Mahlzeit sinkt der mittlere C_{max} - und AUC-Wert auf 15–20% der Werte im Nüchternzustand.

Bei der Aufnahme zeigt Trosipiumchlorid eine tageszeitliche Variabilität durch eine Verringerung sowohl von C_{max} , als auch von AUC bei der Abend- im Vergleich zur Morgendosis.

Das systemisch verfügbare Trosipiumchlorid wird überwiegend unverändert über die Niere ausgeschieden, wobei ein geringer Teil (10% der renalen Ausscheidung) als Spiroalkohol, ein durch Esterhydrolyse gebildeter Metabolit, im Urin auftritt. Die terminale Halbwertszeit liegt im Bereich von 10–20 Stunden. Eine Akkumulation findet nicht statt. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50–80%.

Die pharmakokinetischen Daten bei älteren Patienten zeigen keine größeren Unterschiede. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden ebenfalls nicht beobachtet.

In einer Untersuchung an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 8–32 ml/min/1,73 m²) war der mittlere AUC-Wert um das Vierfache erhöht, der C_{max} -Wert um das Zweifache höher und die mittlere Halbwertszeit war im Vergleich zu den gesunden Probanden verdoppelt.

Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie an Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion lassen keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe erkennen und stehen in Übereinstimmung mit der untergeordneten Rolle des Lebermetabolismus bei der Verstoffwechslung und Elimination von Trosipiumchlorid.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten für Trosipiumchlorid keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei der Ratte findet ein Übertritt von Trosipiumchlorid in die Plazenta und in die Milch des Muttertiers statt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 8000
Simeticon
Titandioxid (E 171)

Hinweis für Diabetiker:
1 Filmtablette entspricht 0,0515 g Kohlehydrate (entsprechend 0,005 BE).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumbeschichtete PVC/PVDC-Blister
Originalpackungen mit 30 **N 1**, 50 **N 2**, 84 **N 3**, 90 **N 3** und 100 **N 3** Filmtabletten.
Klinikpackungen mit 500 (10 × 50) und 2000 (40 × 50) Filmtabletten.
Unverkäufliches Muster mit 10 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr: 81367.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11.10.2011

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt