

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spasmolyt 45 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist Trosipiumchlorid. Jede Filmtablette enthält 45 mg Trosipiumchlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 97,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer, bikonvexe Filmtabletten mit einer 120°-Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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 Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 45 mg Trosipiumchlorid. Nach Abwägung von individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Tagesdosis nach einer 4-wöchigen Behandlung auf 30 mg gesenkt werden. In nachfolgender Tabelle sind die täglichen Dosierungsempfehlungen angegeben:

Tagesdosis	Dosierung/Tag	Entsprechende Einzeldosis
45 mg	3-mal täglich 1/3 Filmtablette	15 mg Trosipiumchlorid
30 mg	2-mal täglich 1/3 Filmtablette (morgens und abends)	15 mg Trosipiumchlorid

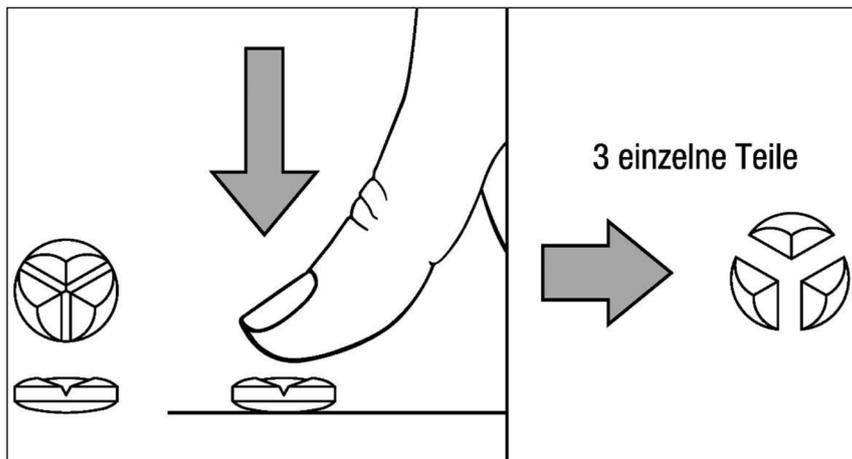
Für Patienten, die Spasmolyt 45 mg aufgrund einer eingeschränkten Beweglichkeit der Hände und/oder Finger nicht teilen können, sind andere Formulierungen verfügbar.

Die ungeteilte Tablette darf nicht als Einzeldosis eingenommen werden.

Die Tagesdosis von 45 mg (1 Tablette geteilt in 3 Teile) sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

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 jeden zweiten Tag.



Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind andere Formulierungen (z. B. 20 mg, 10 mg) verfügbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Daten zu Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion liegen nicht vor. Deshalb wird die Behandlung mit Trosipiumchlorid bei diesen Patienten nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spasmolyt 45 mg bei Kindern im Alter bis 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tablette muss in 3 Teile geteilt werden, die jeweils 15 mg Trosipiumchlorid enthalten (siehe Piktogramm oben).

Legen Sie die Tablette mit den Bruchkerben nach oben auf eine harte Oberfläche und drücken Sie mit dem Daumen auf die Bruchkerben (kurz und kräftig drücken). Die Tablette wird in 3 gleiche Teile geteilt, die getrennt eingenommen werden.

Schlucken Sie die Teile mit einem Glas Wasser vor den Mahlzeiten auf nüchternen Magen.

Die Notwendigkeit der Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen von 3–6 Monaten überprüft werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Trosipiumchlorid ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trosipiumchlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten

– mit obstruktiven Zuständen des Gastrointestinaltraktes (z. B. Pylorusstenose)

- mit obstruktiven Harnabflussstörungen mit dem Risiko der Restharnbildung
- mit autonomer Neuropathie
- mit einer Hiatushernie mit Refluxösophagitis
- sowie bei Patienten, bei denen eine beschleunigte Herzfrequenz unerwünscht ist, z. B. bei Hyperthyreose, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

Da keine Untersuchungsergebnisse an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vorliegen, wird von der Behandlung dieser Patienten mit Trosipiumchlorid abgeraten. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Trosipiumchlorid wird hauptsächlich über die Nieren 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 geringerer 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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose⁴. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen: Folgende pharmakodynamische Interaktionen können möglicherweise auftreten: Wirkungsverstärkung von Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften (wie Amantadin, trizyklische Antidepressiva, Chinidin, Antihistaminika, Disopyramid), Verstärkung der tachykarden Wirkung von Beta-Sympathomimetika, Abschwächung der Wirkung von Prokinetika (z. B. Metoclopramid, Cisaprid). Da Trosipiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflussen kann, kann die Möglichkeit einer Veränderung der

Resorption anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden.

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

Metabolische Interaktionen von Trosipiumchlorid wurden in-vitro mit 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 Trosipiumchlorid nur geringfügig metabolisiert wird und die Esterhydrolyse der einzig relevante Stoffwechselweg ist, sind metabolische Interaktionen nicht zu erwarten.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass Trosipiumchlorid 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 zeigten keine direkten oder indirekten schädigenden Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt

oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Ratte findet ein Übertritt von Trosipiumchlorid in die Plazenta und in die Milch des Muttertieres statt.

Für Spasmolyt 45 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

Grundsätzlich können Störungen der Akkommodation zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen führen.

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 Trosipiumchlorid ergeben.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen und Verstopfung, die bei einer Behandlung mit Trosipiumchlorid auftreten können, basieren vor allem auf den

typischen anticholinergen Eigenschaften des Wirkstoffes.

In klinischen Studien der Phase III (durchgeführt mit verschiedenen Stärken im Bereich von 20–60 mg) war Mundtrockenheit eine sehr häufige Nebenwirkung, die bei ungefähr 18 % der mit Trosipiumchlorid behandelten Patienten (dies entspricht 185 Patienten) und bei ungefähr 6 % der mit Placebo behandelten Patienten auftrat (von insgesamt 1931 Patienten erhielten 911 Patienten Placebo).

Die folgende Tabelle listet die möglichen Nebenwirkungen auf, die für mit Trosipiumchlorid behandelte Patienten berichtet wurden:

Siehe untenstehende Tabelle

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

	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen			Tachykardie			Tachyarrhythmie
Erkrankungen des Nervensystems			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 Serumtransaminasenspiegel

* 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).

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 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: Urologika – Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz, ATC-Code: G04B D09

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 parasymphatischen Bindungsstellen.

Trosipiumchlorid hat eine hohe Affinität zu muskarinischen Rezeptoren vom sogenannten M₁-, M₂- und M₃-Subtyp und bindet nur vernachlässigbar gering an nicotischen 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. Es wurden bislang keine Auswirkungen auf das Zentrale Nervensystem 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 klinische Langzeitstudie mit 2 × täglich 20 mg Trosipiumchlorid ergab eine Zunahme von QT > 60 msec bei 1,5 % (3/197)

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 Placebogruppe.

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 bis 60 mg waren die Plasmaspiegel dosisproportional. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis von 20 mg Trosipiumchlorid beträgt 9,6 ± 4,5 % (Mittelwert ± Standardabweichung). Im Steady-State beträgt die intraindividuelle Variabilität 16 % und die interindividuelle Variabilität 36 %.

Die Bioverfügbarkeit von Trosipiumchlorid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, insbesondere durch 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) 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. Es liegen keine klinischen Studien an Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion vor.

Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie an Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion lassen keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe erkennen und ste-

hen in Übereinstimmung mit der untergeordneten Rolle des Lebermetabolismus bei der Verstoffwechslung und Elimination von Trosipiumchlorid.

Die Blut-Hirn-Schranke ist für Trosipiumchlorid wegen seiner chemischen Eigenschaften (niedrige Lipophilie als quaternäres Amin) praktisch nicht durchlässig.

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 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
Povidon
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug: Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 8000
Simeticon-Emulsion 25,5–33,0 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid/Polyvinylidenchlorid (PVC/PVDC)/Aluminium-Bliesterpackung
Packungsgrößen: 10, 20, 30, 50, 84, 90, 100

Klinikpackungen: 500 (10 × 50), 2000 (40 × 50)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

94785.00.00

Spasmolyt 45 mg Filmtabletten



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

13.12.2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt