

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spasmex® 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 20 mg Trospiumchlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 93,333 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und von vermehrtem Harndrang wie sie bei Patienten mit überaktiver Blase vorkommen (idiopathische oder neurologische Detrusorüberaktivität).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird 2-mal täglich jeweils 1 Filmtablette (entsprechend 40 mg Trospiumchlorid täglich) eingenommen.

Die Filmtabletten werden unzerkaut vor einer Mahlzeit auf leeren Magen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min/1,73m²) ist die empfohlene Dosis 1 Filmtablette täglich oder 1 Filmtablette jeden zweiten Tag (entsprechend 20 mg Trospiumchlorid täglich oder jeden zweiten Tag).

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

Kinder und Jugendliche

Da keine ausreichenden Daten vorliegen, wird die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit Harnverhaltung, schweren gastrointestinalen Dysfunktionen (inklusive toxischem Megakolon und schwerer Colitis ulcerosa), Myasthenia gravis, Engwinkelglaukom und Tachyarrhythmie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trospiumchlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten:

- mit obstruktiven Zuständen des Gastrointestinaltraktes (z.B. Pylorusstenose)
- mit Behinderung des Harnabflusses mit dem Risiko der Restharnbildung
- mit autonomer Neuropathie
 - mit einer Hiatushernie
 - mit Refluxösophagitis
 - sowie bei Patienten, bei denen eine schnelle Herzschlagfolge nicht erwünscht ist, z.B. jenen mit Hyperthyreose, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz
 - mit leicht bis mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion
 - mit eingeschränkter Nierenfunktion (Trospiumchlorid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion wurden beträchtliche Erhöhungen der Plasmaspiegel beobachtet. Siehe Abschnitt 4.2).

Da keine Daten aus klinischen Studien zur Verwendung von Trospiumchlorid bei starker Einschränkung der Leberfunktion vorhanden sind, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Vor Beginn einer Therapie sollten organische Ursachen für Pollakisurie und Drangsymptomatik, wie Herz- oder Nierenkrankheiten, Polydipsie, sowie Infektionen und Tumoren der Harnorgane ausgeschlossen werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-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 Interaktionen:

Mögliche Wechselwirkungen sind

- Verstärkung der Wirkung von Substanzen mit anticholinergen Eigenschaften (Amantadin, trizyklischen Antidepressiva, Chinidin, Antihistaminika und 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 nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption anderer, gleichzeitig eingenommener Medikamente verändert wird.

Pharmakokinetische Interaktionen:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten, die Stoffe wie Guar, Colestyramin und Colestipol enthalten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption von Trosipiumchlorid verringert wird. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die diese Stoffe enthalten, nicht empfohlen.

Untersuchungen zu stoffwechselbedingten Wechselwirkungen mit Trosipiumchlorid wurden *in vitro* mit Cytochrom-P-450 Enzymen, die am Medikamentenstoffwechsel beteiligt sind, durchgeführt (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Dabei wurde kein Einfluss von Trosipiumchlorid auf deren metabolische Aktivität festgestellt. Da Trosipiumchlorid nur zu einem geringen Teil verstoffwechselt wird und eine Esterhydrolyse den einzigen relevanten Stoffwechselweg darstellt, werden keine stoffwechselbedingten Wechselwirkungen erwartet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Trosipiumchlorid liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen (siehe 5.3).

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Es ist nicht bekannt, ob Trosipiumchlorid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Trosipiumchlorid in die Milch von Ratten ausgeschieden wird.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen / fortgeführt oder die Therapie unterbrochen / weitergeführt werden soll unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens für das Kind und des Nutzens von Trosipiumchlorid für die Frau.

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

Störungen der Akkommodation sind eine der Hauptursachen für eine beeinträchtigte Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen.

Die Messung von weiteren Parametern zur Abschätzung der Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr (visuelle Orientierung, allgemeines Reaktionsvermögen, Stressreaktion, Konzentrationsfähigkeit und motorische Fähigkeiten) haben jedoch keinen negativen Einfluss von Trosipiumchlorid auf diese Parameter gezeigt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Spasmex 20 mg Filmtabletten kann es zu anticholinergen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Dyspepsie und Verstopfung kommen.

	Sehr Häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Herzerkrankungen			Tachykardie			Tachyarrhythmie
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Schwindel		
Augenerkrankungen				Störung der Akkommodation (besonders bei Patienten, die hyperop und nicht ausreichend korrigiert sind)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie, Verstopfung,	Diarrhö, Flatulenz			

		Bauchschmerzen, Übelkeit				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Störungen der Harnentleerung (z.B. Restharnbildung, Harnverhaltung)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Ausschlag	Angioödem	Pruritus, Urtikaria, Stevens-Johnson Syndrom (SJS) / Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen				Myalgie, Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen			Brustschmerzen			Schwäche
Erkrankungen des Immunsystems						Anaphylaxie
Leber- und Gallenerkrankungen						Milder bis mäßiger Anstieg der Transaminasen
Psychiatrische Erkrankungen						Halluzination, Verwirrung, Agitiertheit*

* Diese Nebenwirkungen traten hauptsächlich bei älteren Patienten auf und können durch neurologische Erkrankungen und/oder durch gleichzeitige Einnahme weiterer anticholinerger Medikamente begünstigt werden

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als höchste Einzeldosis wurde gesunden Probanden 360 mg Trosipiumchlorid oral verabreicht. Hierbei traten Mundtrockenheit, Tachykardie und Miktionsbeschwerden verstärkt als Nebenwirkungen auf. Fälle schwerwiegender Überdosierung oder Vergiftung mit Trosipiumchlorid sind bisher nicht bekannt geworden.

Als Zeichen einer Intoxikation 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 bei schweren Symptomen (z. B. Neostigmin)
- 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: Spasmolytikum, Urologikum
ATC- Code: G04B D09

Trosipiumchlorid, ein quartäres Ammoniumderivat des Nortropanols, gehört zur Stoffgruppe der Parasympatholytika oder Anticholinergika. Der Wirkstoff konkurriert konzentrationsabhängig und kompetitiv mit der körpereigenen Überträgersubstanz Acetylcholin um postsynaptische Bindungsstellen.

Tropiumchlorid besitzt eine hohe Affinität zu den M1, M2 und M3 Subtypen der Muskarinrezeptoren und bindet vernachlässigbar gering an nikotinische Rezeptoren.

Infolgedessen übt der anticholinerge Effekt von Tropiumchlorid über muskarinerge Rezeptoren eine relaxierende Wirkung auf glattemuskuläre Gewebe und Organfunktionen aus, die über muskarinische Rezeptoren ausgelöst werden.

Sowohl in präklinischen als auch in klinischen Studien verminderte Tropiumchlorid den Tonus der glatten Muskeln im Bereich des Magen-Darm- und des Urogenitaltraktes. Es hemmt die Bronchial-, Speichel- und Schweißsekretion und sowie die Akkommodation. Zentrale Effekte wurden bislang nicht beobachtet.

Eine Langzeitstudie mit 20 mg Tropiumchlorid zweimal täglich zeigte einen Anstieg der QT-Zeit > 60msec in 3/197 (1,5%) der teilnehmenden Patienten. Die klinische Relevanz dieses Ereignisses ist unbekannt. Die Routine-Messung des Herzsrisikos in zwei weiteren Placebo-kontrollierten Studien, die drei Monate dauerten, zeigten keinen Hinweis auf einen solchen Effekt von Tropiumchlorid: in der ersten Studie wurde ein Anstieg der QTcF \geq 60msec in 4/258 (1,6%) der Patienten, die mit Tropiumchlorid behandelt wurden, im Vergleich zu 9/256 (3,5%) in der Placebo-Gruppe, beobachtet.

Vergleichbare Zahlen wurden auch in der zweiten Studie mit 8/326 (2,5%) in der Patientengruppe, die mit Tropiumchlorid behandelt wurde, im Vergleich zu 8/325 (2,5%) in der Placebo-Gruppe, gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation von Tropiumchlorid werden nach 4 - 6 Stunden maximale Blutspiegelwerte erreicht.

Nach einer Einmalgabe von 20 mg beträgt die maximale Plasmakonzentration 4 ng/ml. Innerhalb des untersuchten Dosisbereiches von 20 bis 60 mg als Einzelgaben, liegen die Plasmakonzentrationen proportional zur verabreichten Dosis. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Einmalgabe von 20 mg Tropiumchlorid liegt bei $9,6 \pm 4,5\%$ (durchschnittlicher Wert \pm Standardabweichung). In einem steady state liegt die intraindividuelle Variabilität bei 16%, die interindividuelle Variabilität bei 36%. Die Bioverfügbarkeit von Tropiumchlorid wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme (vor allem bei Nahrung mit hohem Fettanteil) verringert. Nach einer fettreichen Mahlzeit fallen die mittleren C_{max} und AUC-Werte auf 15 - 20% der Werte im Nüchternzustand.

Tropiumchlorid zeigt eine tageszeitabhängige Variabilität der Exposition durch eine Verringerung der C_{max} und AUC-Werte nach am Abend verabreichten Dosen im Vergleich zur morgendlichen Einnahme.

Die überwiegende Menge des systemisch verfügbaren Tropiumchlorids wird unverändert, ein geringerer Teil (ca. 10 %) als Spiroalkohol, dem durch Hydrolyse der Esterbindung entstehenden Metaboliten, renal ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit ist sehr variabel und beträgt bei oraler Verabreichung im Mittel 10 - 20 Stunden. Es tritt keine Akkumulation auf. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50 - 80 %.

Pharmakokinetische Daten ergaben keine wesentlichen Unterschiede bei älteren Patienten, sowie keine Geschlechtsunterschiede.

In einer Studie bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 8 - 32 ml/min) war die durchschnittliche AUC 4-fach und die C_{max} 2-fach erhöht. Die Halbwertszeit war gegenüber gesunden Personen 2-fach verlängert. Es sind keine Studien bei Patienten mit geringerem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion bekannt.

Pharmakokinetische Ergebnisse einer Studie mit Patienten mit leichter bis moderater Einschränkung der Leberfunktion geben keinen Hinweis auf eine notwendige Dosisanpassung bei diesen Patienten und stimmen mit der begrenzten Rolle des hepatischen Metabolismus bei der Elimination von Tropiumchlorid überein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Tropiumchlorid passiert bei der Ratte die Plazenta und geht in die Milch des Muttertieres über.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], mikrokristalline Cellulose, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug:

Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure (Ph. Eur.), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 30, 50 und 100 Filmtabletten. Klinikpackung mit 10 x 50 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0

Telefax: (0951) 6043-29

E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

67805.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.05.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.01.2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig