

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Spasmex® 20 mg Filmtabletten
Tropiumchlorid

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 20 mg Tropiumchlorid.
Sonstiger Bestandteil: 1 Filmtablette enthält 93,333 mg Lactose-Monohydrat.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Weiße, 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, Art und Dauer der Anwendung

Es wird 2-mal täglich jeweils 1 Filmtablette (entsprechend 40 mg Tropiumchlorid 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/1,73 m²) ist die empfohlene Dosis 1 Filmtablette täglich oder 1 Filmtablette jeden zweiten Tag (entsprechend 20 mg Tropiumchlorid täglich oder jeden zweiten Tag).

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Spasmex 20 mg Filmtabletten sind kontraindiziert bei

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tropiumchlorid 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 (Tropiumchlorid 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 Tropiumchlorid 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.

Spasmex 20 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten Spasmex 20 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

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 Tropiumchlorid 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 Tropiumchlorid verringert wird. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die diese Stoffe enthalten, nicht empfohlen.

Untersuchungen zu stoffwechselbedingten Wechselwirkungen mit Tropiumchlorid 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 Tropiumchlorid auf deren metabolische Aktivität festgestellt. Da Tropiumchlorid nur zu einem geringen Teil verstoffwechselt wird und eine Esterhydrolyse den einzigen relevanten Stoffwechselweg darstellt, werden keine stoffwechselbedingten Wechselwirkungen erwartet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für Tropiumchlorid 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 Tropiumchlorid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Tropiumchlorid 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 Tropiumchlorid 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 Tropiumchlorid 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.

Siehe Tabelle auf Seite 2

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.

4.9 Überdosierung

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

Als Zeichen einer Intoxikation sind verstärkte anticholinerge Symptome zu erwarten.

Spasmex® 20 mg Filmtabletten

Pfleger

| | Sehr Häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentl. (≥ 1/1.000 bis < 1/10) | 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 Akkom- modation (beson- ders bei Patienten, die hyperop und nicht ausreichend korrigiert sind) | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | Dyspnoe | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Mundtrockenheit | Dyspepsie, Verstop- fung, Bauchschmer- zen, Übelkeit | Diarrhö, Flatulenz | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | Störungen der Harn- entleerung (z. B. Restharnbildung, Harnverhaltung) | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | | Ausschlag | Angioödem |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | Myalgie, Arthralgie |
| Allgemeine Erkrankungen | | | | Schwäche, Brustschmerzen | Anaphylaxie |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | | Milder bis mäßiger Anstieg der Transaminasen |

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: GO4B D09

Tropiumchlorid, 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 nicotinische Rezeptoren.

Für die anticholinerge Wirkung von Tropiumchlorid ist vor allem der über die Muskarin-Rezeptoren vermittelte relaxierende Effekt an glattemuskulären Geweben und Organen wesentlich.

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 > 60 msec in 3/197 (1,5 %) der teilnehmenden Patienten. Die klinische Relevanz dieses Ereignisses ist unbekannt. Die Routine-Messung des Herzkrisikos 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 > = 60 msec 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 zu 15–20 % unter die Werte im nüchternen Zustand.

Tropiumchlorid zeigt eine tageszeitabhängige Variabilität der Exposition durch einer 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 Ester-

bindung 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 Trosipiumchlorid 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.

Trosipiumchlorid 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, Macrogol 6000, Saccharin-Natrium, Titandioxid (E 171), Talkum.

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 × 50 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dr. R. Pfleger
Chemische Fabrik GmbH
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0
Telefax: (0951) 6043-29

E-Mail: info@dr-pfleger.de

8. Zulassungsnummer

67805.00.00

9. Datum der Zulassung

05.05.2009

10. Stand der Information

Mai 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt