

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trospium Aristo 15 mg Filmtabletten
Trospium Aristo 20 mg Filmtabletten
Trospium Aristo 30 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Trospium Aristo 15 mg Filmtabletten

Jede Trospium Aristo 15 mg Filmtablette enthält 15 mg Trospiumchlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 84,25 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Trospium Aristo 20 mg Filmtabletten

Jede Trospium Aristo 20 mg Filmtablette enthält 20 mg Trospiumchlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 112,33 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Trospium Aristo 30 mg Filmtabletten

Jede Trospium Aristo 30 mg Filmtablette enthält 30 mg Trospiumchlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 168,49 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Trospium Aristo 15 mg Filmtabletten

Trospium Aristo 15 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Trospium Aristo 20 mg Filmtabletten

Trospium Aristo 20 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten.

Trospium Aristo 30 mg Filmtabletten

Trospium Aristo 30 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung einer Detrusor-Instabilität oder Detrusor-Hyperreflexie mit Symptomen von Pollakisurie, erhöhtem Harndrang und Harninkontinenz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 45 mg Trospiumchlorid. Nach Abwägung von individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Tagesdosis vom behandelnden Arzt auf 30 mg gesenkt werden. Die Dosierung erfolgt wie in nachfolgender Tabelle angegeben.

Trospium Aristo 15 mg Filmtabletten

Tagesdosis	Dosierung	entsprechende Einzeldosis
45 mg (empfohlene Tagesdosis)	3-mal täglich 1 Filmtablette	15 mg Trospiumchlorid
30 mg	2-mal täglich 1 Filmtablette	15 mg Trospiumchlorid

Trospium Aristo 20 mg Filmtabletten

Tagesdosis	Dosierung	entsprechende Einzeldosis
40 mg	2-mal täglich 1 Filmtablette	20 mg Trospiumchlorid

Trospium Aristo 30 mg Filmtabletten

Tagesdosis	Dosierung	entsprechende Einzeldosis
45 mg (empfohlene Tagesdosis)	3-mal täglich ½ Filmtablette oder morgens 1 Filmtablette und abends ½ Filmtablette	15 mg Trospiumchlorid 30 mg Trospiumchlorid 15 mg Trospiumchlorid
30 mg	2-mal täglich ½ Filmtablette	15 mg Trospiumchlorid

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 50 ml/min/1,73 m²) muss die Anfangsdosis entsprechend der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 1 mal 15 mg oder 1-2 mal 15 mg jeden zweiten Tag. Die individuelle Dosis muss durch Abwägung der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit bestimmt werden. Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung sollen das Arzneimittel zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh 5-6 bzw. 7-9) scheint keine Dosisanpassung nötig zu sein (siehe Abschnitt 5.2).

Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh > 10; Klasse C) liegen nicht vor. Deshalb ist die Anwendung von Trospiumchlorid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Eine Behandlung von Kindern unter 12 Jahren ist nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trospium Aristo bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten oder Filmtablettenhälften sollen unzerkaut mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit vor einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Trospiumchlorid ist kontraindiziert bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Harnverhaltung
- Engwinkelglaukom;
- Tachyarrhythmie;
- Myasthenia gravis;
- schwerer entzündlicher Darmerkrankung (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn);
- toxischem Megakolon;
- dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trospiumchlorid muss vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit

- einer Obstruktion des Gastrointestinaltrakts (z. B. Pylorusstenose);
- einer Behinderung des Harnabflusses mit dem Risiko der Restharnbildung;
- autonomer Neuropathie;
- einer Hiatushernie mit Refluxösophagitis;
- sowie bei Patienten, bei denen eine schnelle Herzfrequenz nicht erwünscht ist, z. B. jenen mit Hyperthyreose, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz.

Da es keine Daten zur Verwendung von Trospiumchlorid bei Patienten mit starker Leberfunktionsstörung gibt, ist die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Vorsicht ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung geboten.

Trospiumchlorid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit starker Nierenfunktionsstörung wurden beträchtliche Erhöhungen der Plasmaspiegel beobachtet. Deshalb sollen diese Patientengruppe, und auch Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung, nur mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vor Beginn einer Behandlung müssen organische Ursachen für Pollakisurie und Drangsymptomatik sowie Herz- oder Nierenkrankheiten, Polydipsie als auch Infektionen und Tumoren der Harnorgane ausgeschlossen werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen diese Arzneimittel nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Trospium Aristo ist für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen können auftreten:

- Verstärkung der anticholinergen Wirkung von Amantadin, trizyklischen Antidepressiva, Chinidin, Antihistaminika und Disopyramid;
- Verstärkung der tachykarden Wirkung von Beta-Sympathomimetika und
- Abschwächung der Wirkung von Prokinetika (z. B. Metoclopramid, Cisaprid).

Da Trosipiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflusst, kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die Resorption anderer, gleichzeitig eingenommener Arzneimittel verändert wird.

Die Resorption von Trosipiumchlorid kann durch Arzneimittel verringert werden, die Stoffe wie Guar, Colestyramin und Colestipol enthalten. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von diesen Arzneimitteln mit Trosipiumchlorid nicht empfohlen.

Untersuchungen zu stoffwechselbedingten Wechselwirkungen mit Trosipiumchlorid wurden *in vitro* mit Cytochrom-P450-Enzymen durchgeführt, welche am Wirkstoffstoffwechsel beteiligt sind, (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Dabei wurde kein Einfluss 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.

Zudem ergaben sich weder aus klinischen Studien noch aus der Arzneimittelüberwachung Erkenntnisse, welche auf klinisch relevante Wechselwirkungen schließen lassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Dennoch darf Trosipiumchlorid während der Schwangerschaft oder Stillzeit nur bei strenger Indikation angewendet werden, da keine Erfahrungen mit der Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen.

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch verminderte Akkommodation beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen von Trosipiumchlorid wie Mundtrockenheit, Dyspepsie und Verstopfung sind überwiegend Ausdruck der typischen anticholinergen Eigenschaften des Wirkstoffs.

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Trosipiumchlorid 30 mg Filmtabletten wurden mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ und einem zumindest möglichen Kausalzusammenhang folgende unerwünschte Ereignisse festgestellt: Mundtrockenheit (4,1 %), Bauchschmerzen (2,4 %), Verstopfung (2,1 %), Übelkeit (1,2 %), Schwindel (1,2 %) und Kopfschmerzen (1,1 %).

Die nach der Markteinführung der Trosipiumchlorid-haltigen Arzneimittel festgestellten Nebenwirkungen sind entsprechend den Häufigkeitsgruppen und Systemorganklassen in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie		Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Schwindel		Halluzinationen* Verwirrtheit* Agitiertheit*
Augenerkrankungen			Störung der Akkommodation (besonders bei Patienten, die hyperop und nicht ausreichend korrigiert sind)			
Herzerkrankungen			Tachykardie	Tachyarrhythmie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnö		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie Verstopfung Bauchschmerzen Übelkeit	Durchfall Flatulenz			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag	Angioödem		Pruritus Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Miktionsstörungen (z. B. Restharnbildung)	Harnverhaltung		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Myalgie Arthralgie		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen im Brustraum Asthenie			
Untersuchungen				leichter bis mäßiger Anstieg der Serumtransaminasen		

* Diese Nebenwirkungen traten überwiegend bei älteren Patienten auf und können durch neurologische Erkrankungen und/oder Begleitbehandlung mit anderen Anticholinergika begünstigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Verabreichung einer maximalen Einzeldosis von 360 mg Trospiumchlorid traten bei gesunden Probanden Mundtrockenheit, Tachykardie und Miktionsstörungen in verstärktem Maße auf. Fälle schwerwiegender Überdosierung oder Vergiftung mit Trospiumchlorid beim Menschen sind bisher nicht bekannt geworden.

Als Zeichen einer Überdosierung sind verstärkte anticholinerge Symptome wie Sehstörungen, Tachykardie, Mundtrockenheit und Hautrötung zu erwarten.

Bei Vorliegen einer Vergiftung sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- Magenspülung und Verminderung der Resorption (z. B. Aktivkohle)
- lokale Gabe von Pilocarpin bei Glaukompatienten
- Katheterisierung bei Harnverhaltung
- Gabe eines Parasympathomimetikums (z. B. Neostigmin) bei schweren Symptomen
- Gabe von Betablockern bei ungenügendem Ansprechen, manifester 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: Urologische Spasmolytika
ATC-Code: G04B D09

Trospiumchlorid ist ein quartäres Ammoniumderivat des Nortropanols und gehört zur Gruppe 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- und M₃-Rezeptoren und eine etwas geringere Affinität zu den M₂-Rezeptoren und bindet vernachlässigbar gering an nicotinsche Rezeptoren.

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

Tropiumchlorid vermindert den Tonus der glatten Muskeln im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts. Darüber hinaus hemmt es die Bronchial-, Speichel- und Schweißsekretion sowie die Akkommodationsfähigkeit der Augen. Zentrale Effekte wurden bislang nicht beobachtet.

In einer Langzeitstudie mit 20 mg Tropiumchlorid zweimal täglich wurde bei 3/197 (1,5 %) teilnehmenden Patienten eine Verlängerung des QT-Intervalls um > 60 msec beobachtet. Die klinische Bedeutung dieses Befunds ist unbekannt. Eine routinemäßige Aufzeichnung der kardialen Sicherheit in zwei weiteren placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von drei Monaten ergab keine Hinweise auf einen solchen Einfluss von Tropiumchlorid: In der ersten Studie wurde bei 4/258 (1,6 %) Patienten unter Tropiumchlorid eine QTcF-Verlängerung um ≥ 60 msec beobachtet, verglichen mit 9/256 (3,5 %) in der Placebogruppe.

Ähnliche Zahlen ergaben sich auch in der zweiten Studie mit 8/326 (2,5 %) in der Patientengruppe unter Tropiumchlorid gegenüber 8/325 (2,5 %) in der Placebogruppe.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation von Tropiumchlorid-Tabletten werden nach 4-6 Stunden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Nach einer Einzeldosis von 20 mg erreichen diese etwa 4 ng/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer oralen Einzeldosis von 20 mg Tropiumchlorid beträgt $9,6 \pm 4,5$ % (Mittel \pm Standardabweichung). Im Steady State liegt die intraindividuelle Variabilität bei 16 % und die interindividuelle Variabilität bei 36 %.

Die Bioverfügbarkeit von Tropiumchlorid ist bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme reduziert, insbesondere nach fettreichen Mahlzeiten. Nach einer fettreichen Mahlzeit sind die mittleren C_{max}- und AUC-Werte gegenüber der Einnahme auf nüchternen Magen auf 15 %-20 % verringert. Tropiumchlorid zeigt eine tageszeitabhängige Variabilität der Exposition, mit einer Erniedrigung von sowohl C_{max} als auch AUC am Abend im Vergleich zur morgendlichen Einnahme.

Die Eliminationshalbwertszeit ist sehr variabel und beträgt bei oraler Verabreichung 5-18 Stunden. Es tritt keine Akkumulation auf. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50-80 %. Im Dosisbereich von 20 bis 60 mg als Einzeldosis sind die Plasmaspiegel proportional zur verabreichten Dosis (AUC). 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.

Besondere Patientengruppen

Pharmakokinetische Daten ergaben keine wesentlichen Unterschiede bei älteren Patienten oder zwischen den Geschlechtern.

In einer Studie an Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 8-32 ml/min/1,73 m²) war der mittlere AUC-Wert 4-fach und der C_{max}-Wert 2-fach erhöht und die mittlere Halbwertszeit war im Vergleich zu gesunden Personen 2-fach verlängert. Es sind keine Studien bekannt, die an Patienten mit einem relativ geringen Grad der Nierenfunktionseinschränkung durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie an Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung in dieser

Patientengruppe hin und unterstützen die begrenzte Rolle der hepatischen Metabolisierung bei der Elimination von Trospiumchlorid (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

a) Mutagenes und tumorigenes Potential

Trospiumchlorid hat *in vitro* und *in vivo* keine mutagenen Wirkungen gezeigt. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential.

b) Reproduktionstoxizität

Studien zur Embryotoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder sonstige embryotoxische Effekte. Die fötale Entwicklung, Geburt, postnatale Entwicklung der Jungtiere und die Fertilität von Ratten waren nicht beeinträchtigt.

Trospiumchlorid ist placentagängig und tritt bei Ratten in die Muttermilch über. Zur Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon K 30
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung
Trospium Aristo 15 mg Filmtabletten sind in Packungen mit 20, 30, 50, 60, 84, 90 oder 100 Filmtabletten erhältlich.
Trospium Aristo 20 mg Filmtabletten sind in Packungen mit 20, 30, 50, 60, 84 oder 100 Filmtabletten erhältlich.

Trospium Aristo 30 mg Filmtabletten sind in Packungen mit 10, 20, 30, 50, 60, 84 oder 100 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

Trospium Aristo 15 mg Filmtabletten
Z.Nr.: 138346

Trospium Aristo 20 mg Filmtabletten
Z.Nr.: 138345

Trospium Aristo 30 mg Filmtabletten
Z.Nr.: 138347

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.