

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trospium Verman 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg trospiumkloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 93,333 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Pyöreä, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sellaisen pakkoinkontinenssin ja/tai tiheävirtsaisuuden ja virtsaamispakon oireenmukaiseen hoitoon, jollaista saattaa esiintyä potilailla, joilla on yliaktiivinen virtsarakko (esim. detrusorlihaksen idiopaattinen tai neurologinen yliaktiivisuus).

4.2 Annostus ja antotapa

1 kalvopäällysteinen tabletti kahdesti päivässä (vastaa 40 mg trospiumkloridia päivässä).

Kalvopäällysteinen tabletti tulee ottaa kokonaisuutena vesilasillisen kera tyhjään vatsaan ennen aterioita.

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min/1,73 m²) suositeltu annos on 1 kalvopäällysteinen tabletti kerran päivässä tai joka toinen päivä (vastaa 20 mg trospiumkloridia joka päivä tai joka toinen päivä).

Hoidon jatkumisen tarve tulee arvioida uudelleen säännöllisesti 3–6 kuukauden välein.

Pediatriset potilaat

Riittävien tietojen puuttuessa tämän tuotteen käyttöä alle 12-vuotiaille lapsille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Trospium Verman -valmiste on vasta-aiheinen potilailla, joilla on virtsaumpi, vakavia gastrointestinaalisia toimintahäiriöitä (mukaan lukien toksinen megakoolon ja vakava haavainen koliitti), myasthenia gravis, ahdaskulmaglaukooma ja takyarytmia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Trospium Verman -valmistetta tulee käyttää varoen potilailla:

- joilla on gastrointestinaalikanavan obstruktiivisia häiriöitä, kuten mahaportin ahtauma
- joilla virtsantulo on estynyt ja siihen liittyvä jäännösvirtsan muodostumisen riski
- joilla on autonominen neuropatia
- joilla on hiatushernia
- joilla on refluksiesofagiitti
- joiden sydämen lyöntitiheyden ei pitäisi lisääntyä, esim. hypertyreosia, koronaarisuonisairauksia ja kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat
- joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta
- joilla on munuaisten vajaatoiminta (trospiumkloridi erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on todettu huomattava plasmatasojen kohoaminen. Katso kappale 4.2).

Trospiumkloridia ei suositella vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska kliinisiä tutkimustuloksia tässä potilasryhmässä ei ole käytettävissä.

Ennen hoidon aloittamista tulee varmistaa, ettei tiheävirtsaisuuden, virtsaamispakon ja pakkoinkontinenssin syy ole elimellinen, kuten esim. sydänsairaus, munuaissairaus, runsas juominen, virtsaelinten tulehdus tai kasvain.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää Trospium Verman 20 mg -valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Seuraavia farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia saattaa esiintyä:

- amantadiinin, trisyklisen masennuslääkkeiden, kinidiinin, antihistamiinien ja disopyramidin antikolinergisten vaikutusten lisääntyminen
- beetasympatomimeettien takykardisen vaikutuksen lisääntyminen, ja
- prokineettisten aineiden (esim. metoklopramidi, sisapridi) tehon heikkeneminen.

Koska trospiumkloridi voi vaikuttaa ruansulatuskanavan motiliteettiin ja eritykseen, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että se vaikuttaisi muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden imeytymiseen.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Guarkumia, kolestyramiinia ja kolestipolia sisältävät lääkeaineet saattavat heikentää trospiumkloridin imeytymistä. Tästä syystä näitä lääkeaineita ei suositella otettaviksi samanaikaisesti trospiumkloridin kanssa.

Trospiumkloridin metabolisia yhteisvaikutuksia on tutkittu in vitro vaikuttavan aineen metaboliaan liittyvillä sytokromi P450-entsyymeillä (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Vaikutuksia niiden metaboliseen aktiivisuuteen ei havaittu. Metaboliset yhteisvaikutukset eivät ole todennäköisiä, koska trospiumkloridi metaboloituu vain vähäisessä määrin ja koska esterihydrolyysi on ainoa merkittävä metaboliareitti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Trospiumkloridin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. 5.3).

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Trospiumkloridin erittymisestä ihmisen äidinmaitoon ei ole tietoa. Eläinkokeissa trospiumkloridin on rotilla todettu erittyvän äidinmaitoon. Päätös imetyksen jatkamisesta/keskeyttämisestä tai Trospium Verman -hoidon jatkamisesta/keskeyttämisestä tulee tehdä huomioiden imetyksestä lapselle koituva hyöty ja Trospium Verman -valmisteesta naiselle koituva hyöty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pääasiassa silmän akkommodaatiohäiriöt voivat heikentää huomiokykyä liikenteessä ja koneita käytettäessä.

Trospiumkloridilla ei ole kuitenkaan havaittu olevan negatiivista vaikutusta, kun on tutkittu muita tieliikenteeseen osallistumiseen tarvittavia kykyjä (visuaalinen orientaatio, yleinen reaktiokyky, stressireaktio, keskittyminen ja motorinen koordinaatiokyky).

4.8 Haittavaikutukset

Trospiumkloridihoidon aikana voi esiintyä antikolinergisia vaikutuksia kuten suun kuivumista, dyspepsiaa ja ummetusta.

	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, - $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, - $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10,000$, - $< 1/1,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Sydän			Takykardia			Takyarytmia
Hermosto			Päänsärky	Huimaus		
Silmät				Akkommodaatiohäiriöt (tämä koskee etenkin potilaita, jotka ovat kaukonäköisiä ja joiden näkökykyä ei ole riittävästi korjattu)		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina						Dyspnea
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Dyspepsia, ummetus, vatsakivut, pahoin-	Ilma-vaivat, ripuli			

		vointi				
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsaamishäiriöt (esim. jäännösvirtsan muodostuminen), virtsaumpi		
Iho ja ihonalainen kudosis				Ihottuma	Angioedeema	Kutina, urtikaria, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudosis				Lihaskipu, nivelkipu		
Yleisoireet			Rintakipu			Heikkous
Immuunijärjestelmä						Anafylaksia
Tutkimukset						Lievä tai keskivaikea seerumin transaminaasi pitoisuuden kohoaminen
Psyykkiset häiriöt						Hallusinaatio, sekavuus, agitaatio*

* Näitä haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa iäkkäillä potilailla ja niiden esiintymiseen voivat myötävaikuttaa neurologiset sairaudet ja/tai muiden antikolinergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kun terveille koehenkilöille on annettu trospiumkloridia yksittäinen maksimiannos 360 mg, on havaittu suun kuivumisen, takykardian ja virtsaamishäiriöiden lisääntymistä.

Trospiumkloridin ei ole tähän mennessä raportoitu aiheuttaneen vakavia yliannostustapauksia tai myrkytyksiä ihmisillä. Odotettavissa oleva oire intoksikaatiosta on antikolinergisten oireiden lisääntyminen.

Myrkytystapauksessa tulee ryhtyä seuraaviin toimenpiteisiin:

- mahahuuhdeltu ja absorptio vähentäminen (esim. aktiivihili)
- glaukoomapotilailla paikallinen hoito pilokarpiinilla
- virtsaumpipotilaiden katetrointi
- vaikeaoireisissa tapauksissa hoito parasymptomimeettisillä aineilla (esim. neostigmiini)
- jos vaste on riittämätön, kun takykardia on huomattava ja/tai kun verenkierron tila on epävakaa, hoito beetasalpaajilla (esim. propranololin 1 mg:n laskimonsisäinen alkuannos samalla kun EKG:tä ja verenpainetta tarkkaillaan).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsatiespasmolyytit, ATC-koodi: G04BD09

Trospiumkloridi on nortropaanin kvaternaarin johdannainen ja kuuluu parasymptomolyttisten tai antikolinergisten lääkkeiden luokkaan. Konsentraatiosta riippuen aine kilpailee asetyylikoliinin kanssa kehon sisäisenä välittäjäaineena postsynaptisissa parasymptomatisissa sidoskohdissa.

Trospiumkloridilla on suuri affiniteetti niin kutsuttujen M_1 -, M_2 - ja M_3 -alatyypin muskariinireseptoreihin, ja se sitoutuu vain vähäisessä määrin nikotiinireseptoreihin. Tästä johtuen trospiumkloridin antikolinerginen vaikutus ilmenee sileän lihaskudoksen relaksoitumisena ja muskariinireseptoreiden välittämässä elintoiminnoissa. Sekä prekliinisissä että kliinisissä tutkimuksissa trospiumkloridin on osoitettu vähentävän sileän lihaksen supistumisvireyttä gastrointestinaali- ja urogenitaalikanavassa.

Se voi lisäksi estää syljen, hien ja keuhkoputkien liman eritystä sekä silmän akkommodaatiokykyä. Keskushermostovaikutuksia ei toistaiseksi ole todettu.

Kun pitkäaikaistutkimuksessa annettiin 20 mg trospiumkloridia kahdesti päivässä, kolmella tutkimukseen osallistuneesta 197 potilaasta (1,5 %) todettiin nousu $QT>60$ ms:iin. Tämän kliinisestä merkittävyydestä ei ole varmuutta. Kahdessa muussa kolme kuukautta kestäneessä lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa suoritettu sydänturvallisuuden rutiininomainen määrittely ei antanut mitään viitteitä siitä, että trospiumkloridilla olisi tällaista vaikutusta: Ensimmäisessä tutkimuksessa todettiin nousu $QTcF\geq 60$ ms neljällä 258:sta trospiumkloridilla hoidetusta potilaasta (1,6 %) verrattuna yhdeksään 256:sta lumelääkeryhmän potilaasta (3,5 %). Verrattavissa olevat luvut havaittiin myös toisessa tutkimuksessa, jossa luvut olivat 8/326 (2,5 %) trospiumkloridilla hoidetuilla potilailla vs. 8/325 (2,5 %) lumelääkeryhmässä.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen trospiumkloridin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 4-6 tunnissa. 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa on noin 4 ng/ml. Tutkitulla 20-60 mg:n kerta-annoksella plasmapitoisuus on suhteessa annokseen. Trospiumkloridin 20 mg:n oraalisen kerta-annoksen absoluuttinen hyötyosuus on $9,6\% \pm 4,5\%$ (keskiarvo \pm keskihajonta). Yksilönsisäinen vaihtelu vakaan tilan pitoisuuksissa on 16 %, yksilöiden välillä vaihtelu on 36 %.

Samanaikainen ruoan nauttiminen, erityisesti runsaasti rasvaa sisältävä ruokavalio, laskee trospiumkloridin hyötyosuutta. Runsaasti rasvaa sisältävän aterian jälkeen C_{max} :n ja AUC:n keskiarvot alenevat 15–20 % paastoarvoista.

Trospiumkloridin päivittäinen altistuminen vaihtelee siten, että ilta-annoksen sekä C_{max} :n ja AUC:n arvot pienenevät suhteessa aamuannokseen.

Suurin osa systeemisesti hyväksikäytettävästä trospiumkloridista poistuu muuttumattomana munuaisten kautta, mutta pieni osa (10 % munuaisten erittämästä määrästä) havaitaan virtsassa spiro-alkoholina, esterihydrolyysissä muodostuneena metaboliittina. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on noin 10–20 tuntia. Kumuloitumista ei tapahdu. 50–80 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Farmakokinetiikan ei oleteta poikkeavan merkittävästi iäkkäillä ihmisillä. Myöskään sukupuolien välisiä eroja ei ole.

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 8–32 ml/min) sairastavilla potilailla suoritetussa tutkimuksissa olivat AUC:n keskiarvot neljä kertaa korkeampia, C_{max} -arvot kaksi kertaa korkeampia ja puoliintumisajan keskiarvo kaksi kertaa pitempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Tutkimuksia potilaista, joilla on lievempi munuaisten vajaatoiminta, ei tiedetä olevan.

Lievää ja kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suoritettujen tutkimusten farmakokineettiset tiedot eivät viittaa tarpeeseen sovittaa annosta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja ne ovat yhdenmukaiset maksan metabolian vähäisen osuuden osalta trospiumkloridin eliminaatiossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla trospiumkloridi kulkeutuu istukkaan ja äidinmaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti

Povidoni K 25

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

Tablettikalvo:

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Steariinihappo

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaukset tai PVC/alumiiniläpipainopakkaukset.
Alkuperäiset pakkaukset sisältävät 10, 20, 30, 50, 60 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia

Sairaalapakkaukset sisältävät 500 (10 x 50) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole kaupan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab
PL 146
04201 Kerava

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23245

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.1.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.3.2018