

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trospium Verman 20 mg, kalvopäällysteinen tabletti

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

Kalvopäällysteinen tabletti

Pyöreä, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Tabletti tulee ottaa kokonaisena 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, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää Trospium Verman 20 mg -valmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Seuraavia farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia saattaa esiintyä:

- amantadiinin, trisyklisten 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 koitua hyöty ja Trospium Verman -valmisteesta naiselle koitua hyöty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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, pahoinvointi	Ilmavaivat, ripuli			
Munuaiset ja virtsatiet				Virtsaamishäiriöt (esim. jäännösvirtsan muodostuminen), virtsaumpi		
Iho ja ihonalainen kudokset				Ihottuma	Angioedeema	Kutina, urtikaria, Stevens-Johnsonin oireyhtymä

						(SJS) / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihaskipu, nivelkipu		
Yleisoireet			Rintakipu			Heikkous
Immuunijärjestelmä						Anafylaksia
Tutkimukset						Lievä tai keskivaikkea seerumin transaminaasipitoisuuden 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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:

- mahahuuhtelu ja absorptioon vähentäminen (esim. aktiivihiili)
- 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 kvaternaarinen johdannainen ja kuuluu parasympatolyyttisten tai antikolinergisten lääkkeiden luokkaan. Konsentraatiosta riippuen aine kilpailee asetyylikoliinin kanssa kehon sisäisenä välittäjäaineena postsynaptisissa parasympaattisissa 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 gastrointestinaalikanavassa ja urogenitaaliaueella.

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 merkittävydestä ei ole varmuutta. Kahdessa muussa kolme kuukautta kestäneessä lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa suoritettu sydänturvallisuuden rutiinomainen määrittäminen 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 Farmakokineetiikka

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 oraalisesta kerta-annoksesta 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 iltan-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.

Kumulointumista ei tapahdu. 50-80 % sitoutuu plasman proteiineihin.

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

Vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 8-32 ml/min) sairastavilla potilailla suoritettavissa tutkimuksissa olivat AUC:n keskiarvot neljä kertaa korkeampia, C_{max} -arvot kaksi kertaa korkeampia ja puoliintumisaikan 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, genotoksisuutta, 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiinilämpä inopakkaukset tai PVC/alumiinilämpä inopakkaukset.

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 164
01511 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23245

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.1.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Trospium Verman 20 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg trospiumklorid.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 93,333 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Rund, vit filmdragerad tablett

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller frekvent urinering och urinträngning hos patienter med överaktiv blåsa (t.ex. idiopatisk eller neurologisk överaktivitet i detrusormuskeln).

4.2 Dosering och administreringsätt

1 tablett två gånger per dag (motsvarande 40 mg trospiumklorid per dag).

Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten på tom mage före måltid.

Rekommenderad dos till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–30 ml/min/1,73 m²) är 1 filmdragerad tablett en gång dagligen eller varannan dag (motsvarar 20 mg trospiumklorid dagligen eller varannan dag).

Behovet av att fortsätta behandlingen ska utvärderas regelbundet var tredje till sjätte månad.

Pediatrisk population

Detta läkemedel rekommenderas inte för användning till barn under 12 år eftersom tillräckliga data saknas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Trospium Verman är kontraindicerat för patienter med urinretention, allvarliga gastrointestinala funktionsstörningar (inklusive toxisk megakolon och allvarlig ulcerös kolit), myastenia gravis, trångvinkelglaukom eller takyarytmi.

4.4 Varningar och försiktighet

Trospium Verman ska användas med försiktighet för patienter:

- med gastrointestinal obstruktion, t.ex. pylorusstenos
- med blockering av urinvägarna med tillhörande risk för urinretention
- med autonom neuropati
- med hiatusbräck
- med refluxesofagit
- som behöver undvika ökad hjärtfrekvens, t.ex. patienter med hypertyreos, kranskärlssjukdom eller kongestiv hjärtsvikt
- med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion
- med nedsatt njurfunktion (trospiumklorid utsöndras huvudsakligen via njurarna). Betydande ökning i plasmakoncentrationer har observerats hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. Se avsnitt 4.2.

Trospiumklorid rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, eftersom kliniska studiedata inte finns tillgängliga för denna patientgrupp.

Kontrollera innan behandlingen påbörjas att orsaken bakom frekvent urinerig, urinträngningar och trängningsinkontinens inte är organisk, t.ex. hjärtsjukdom, njursjukdom, rikligt drickande, urologisk inflammation eller tumör.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda Trospium Verman 20 mg: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner:

Följande farmakodynamiska interaktioner kan förekomma:

- ökade antikolinergiska effekter av amantadin, tricykliska antidepressiva, kinidin, antihistaminer och disopyramid
- ökad takykardisk effekt av betasympatomimetika, och
- försämring av effekten av prokinetiska läkemedel (t.ex. metoklopramid, cisaprid).

Eftersom trospiumklorid kan påverka gastrointestinal motilitet och utsöndring, kan det inte uteslutas att det kan påverka absorptionen av andra samtidigt administrerade läkemedel.

Farmakokinetiska interaktioner:

Läkemedel som innehåller guargummi, kolestyramin eller kolestipol kan minska absorptionen av trospiumklorid. Samtidigt intag av trospiumklorid och dessa läkemedel rekommenderas därför inte.

Metaboliska interaktioner för trospiumklorid har undersökts *in vitro* med cytokrom P450-enzymerna som är relevanta med avseende på den aktiva substansens metabolism (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Inga effekter på den metaboliska aktiviteten av dessa enzym observerades. Metaboliska interaktioner är osannolika eftersom trospiumklorid endast metaboliseras i ringa omfattning och eftersom esterhydrolys är den enda signifikanta metaboliska vägen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga kliniska data om användning av trospiumklorid hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utvecklingen efter födseln (se avsnitt 5.3).

Försiktighet bör iakttagas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Det är okänt om trospiumklorid utsöndras i bröstmjolk hos människor. I djurstudier har trospiumklorid visat sig utsöndras i bröstmjolk hos råttor. Ett beslut måste fattas om man ska fortsätta/avbryta amningen eller fortsätta/avbryta behandlingen med Trospium Verman efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med Trospium Verman för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Observationsförmågan i trafik och vid användning av maskiner kan försämrats, huvudsakligen på grund av akkommodationsstörningar i ögat.

Trospiumklorid har dock inte observerats ha någon negativ effekt på andra förmågor som krävs för att framföra fordon (visuell orientering, allmän reaktionsförmåga, stressreaktion, koncentration och motorisk koordinationsförmåga).

4.8 Biverkningar

Antikolinerga effekter, såsom muntorrhet, dyspepsi och förstoppning, kan förekomma under behandling med trospiumklorid.

	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hjärtat			Takykardi			Takyarytmi
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk	Yrsel		
Ögon				Akkommodationsstörningar (gäller särskilt patienter med långsynthet och otillräcklig korrigerings av synen)		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum						Dyspné
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Dyspepsi, förstoppning, buksmärta, illamående	Gasbesvär, diarré			
Njurar och urinvägar				Urineringsstörningar (t.ex. uppkomst av residualurin), urinretention		
Hud och subkutan vävnad				Hudutslag	Angioödem	Klåda, urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk

						epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletal systemet och bindväv				Muskelsmärta, ledsmärta		
Allmänna symtom			Bröstmärta			Svagheter
Immunsystemet						Anafylaxi
Undersökningar						Lindrig eller måttlig stegring av serumtransaminaser
Psykiska störningar						Hallucinationer, förvirring, agitation*

*Dessa biverkningar förekom främst hos äldre, och neurologiska sjukdomar och/eller samtidig användning av andra antikolinergika (se avsnitt 4.5) kan bidra till förekomsten av dem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Efter administrering av en enstaka maximal dos om 360 mg trospiumklorid till friska försökspersoner observerades ökad muntorrhet, takykardi och urineringsstörningar. Hittills har inga fall av allvarlig överdosering eller förgiftning med trospiumklorid rapporterats hos människor. Ökning av antikolinerga symtom kan förväntas som tecken på intoxikation.

I händelse av förgiftning ska följande åtgärder vidtas:

- magsköljning och minskning av absorption (t.ex. aktivt kol)
- lokal behandling med pilokarpin hos glaukompatienter
- kateterisering hos patienter med urinretention
- behandling med parasympatomimetika (t.ex. neostigmin) i händelse av svåra symtom
- behandling med betablockerare vid otillräckligt svar, uttalad takykardi och/eller instabil cirkulation (t.ex. en startdos om 1 mg propranolol intravenöst tillsammans med övervakning av EKG och blodtryck).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Spasmolytika med effekt på urinvägar, ATC-kod: G04BD09

Trospiumklorid är ett kvaternärt derivat av nortropan och tillhör klassen parasympatolytiska eller antikolinerga läkemedel. Beroende på koncentration konkurrerar det med acetylkolin, kroppens endogena signalsubstans, vid postsynaptiska, parasympatiska bindningsställen.

Trospiumklorid binder med hög affinitet till muskarinreceptorer av så kallad M_1 -, M_2 - och M_3 -subtyp och visar försumbar affinitet till nikotinreceptorer. Därför visar sig den antikolinergiska effekten av trospiumklorid som avslappning av glatt muskelvävnad och vid livsfunktioner som förmedlas av muskarinreceptorer. I både prekliniska och kliniska studier har trospiumklorid visat sig minska den glatta muskulaturens kontraktilitet i mag-tarmkanalen och urogenitalområdet.

Det kan också förhindra utsöndring av saliv, svett och bronkialslem samt ögats ackommodationsförmåga. Hittills har inga effekter på det centrala nervsystemet observerats.

I en långtidsstudie medförde två dagliga doser på 20 mg trospiumklorid en förlängd QT-tid på > 60 ms hos 3 av 197 (1,5 %) av de medverkande patienterna. Den kliniska relevansen av detta fynd har inte fastställts. Rutinmässig övervakning av hjärtsäkerhet i två andra placebokontrollerade kliniska studier på tre månader visade inget stöd för denna effekt av trospiumklorid: i den första studien observerades $QTcF \geq 60$ ms hos 4 av 258 (1,6 %) av de trospiumkloridbehandlade patienterna och hos 9 av 256 (3,5 %) av de placebobehandlade patienterna. Motsvarande resultat på 8 av 326 (2,5 %) i trospiumkloridgruppen och 8 av 325 (2,5 %) i placebogruppen observerades även i den andra studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Maximala koncentrationer av trospiumklorid i plasma uppnås 4–6 timmar efter oral administrering. Efter en enkeldos om 20 mg är den maximala koncentrationen i plasma cirka 4 ng/ml. Inom det undersökta dosområdet (20–60 mg som enkeldos) är koncentrationerna i plasma dosproportionella. Den absoluta biotillgängligheten av en oral enkeldos om 20 mg trospiumklorid är $9,6 \% \pm 4,5 \%$ (medelvärde \pm standardavvikelse). Koncentrationen vid steady state kan variera 16 % hos en och samma person och 36 % mellan olika individer.

Samtidigt intag av mat, särskilt mat med hög fetthalt, minskar biotillgängligheten av trospiumklorid. Efter en måltid med hög fetthalt är medelvärdena för C_{max} och AUC 15–20 % lägre än värdena på fastande mage.

Den dagliga exponeringen för trospiumklorid varierar så att C_{max} - och AUC-värdena är lägre efter en kvällsdos jämfört med en morgondos.

Det mesta av systemiskt tillgängligt trospiumklorid utsöndras i oförändrad form genom njurarna, men en liten andel (10 % av det som utsöndras av njurarna) kan upptäckas i urinen som spiroalkohol, en metabolit som bildas under esterhydrolys. Den terminala eliminationshalveringstiden är cirka 10–20 timmar.

Ingen ackumulering sker. 50–80 % binds till plasmaproteiner.

Farmakokinetiken förväntas inte skilja sig signifikant hos äldre. Det finns inte heller några könsskillnader.

I en studie på patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 8–32 ml/min) var genomsnittlig AUC 4 gånger högre, C_{max} var 2 gånger högre och den genomsnittliga halveringstiden var 2 gånger så lång som hos friska frivilliga. Det saknas information om eventuella studier på patienter med lindrigare nedsättning av njurfunktionen.

Farmakokinetiska data som bygger på studier av patienter med lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion tyder inte på att dosen skulle behöva justeras för patienter med nedsatt leverfunktion.

Dessa data stöder hypotesen att levermetabolismen är av ringa betydelse för elimineringen av trospiumklorid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råttor passerar trospiumklorid placenta och utsöndras i bröstmjolk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Povidon K 25

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa

Stearinsyra

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av PVC/PVDC/aluminium eller blisterförpackningar av PVC/aluminium. Originalförpackningarna innehåller 10, 20, 30, 50, 60 och 100 filmdragerade tabletter.

Sjukhusförpackningarna innehåller 500 (10 x 50) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oy Verman Ab
PB 164
01511 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23245

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.1.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 10.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.6.2022