

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Spasmex 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg tropsijevog klorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna tableta sadrži 161,5 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata), vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete bez mirisa, promjera 9 mm i debljine oko 3,5-4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tropsijev klorid je antagonist muskarinskih receptora. Ima spazmolitički učinak na glatke mišiće.

Tropsijev klorid se koristi za liječenje:

- urgentne inkontinencije i/ili povećane učestalosti mokrenja i nagona na mokrenje koji se mogu pojaviti u bolesnika s pretjerano aktivnim mokraćnim mjehurom (npr. idiopatska ili neurološka pretjerana aktivnost detruzora).
- funkcionalnih spazama glatkih mišića gastrointestinalnog sustava, žučnog mjehura, žučnog sustava i urogenitalnog sustava
- postoperativnih spazama glatkih mišića gastrointestinalnog sustava, žučnog mjehura, žučnog sustava i urogenitalnog sustava

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Idiopatske pretjerane aktivnosti detruzora

Doziranje ovisi o tjelesnoj težini bolesti i uspjehu liječenja.

Preporučena doza je 2-3 tablete tri puta na dan (30 do 45 mg tropsijevog klorida na dan).

Neuropatske pretjerane aktivnosti detruzora

Preporučena doza je 4 tablete 2 puta na dan (ujutro i navečer) (40 mg tropsijevog klorida na dan).

Funkcionalni i postoperativni spazam glatkih mišića

Preporučena dnevna doza iznosi 1 do 2 tablete, tri puta na dan (što odgovara 15 do 30 mg tropsijevog klorida na dan).

Maksimalna dozvoljena dnevna doza je 45 mg.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Preporučena doza za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) iznosi 20 mg, jedanput na dan, prije spavanja.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre dozu tropsijevog klorida nije potrebno prilagođavati (Child-Pugh 5 – 6, odnosno 7 – 9) (vidjeti dio 5.2.).

Ispitivanja vezana za primjenu tropsijevog klorida kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh > 10) nisu rađena, te se primjena u ovih bolesnika ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija

Spasmex se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina, zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i učinkovitosti.

Tablete Spasmex treba uzeti uz čašu vode, najranije jedan sat prije jela.

Redovito, svakih 3 do 6 mjeseci treba preispitati potrebu za nastavkom liječenja.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivosti na djelatnu tvar tropsijev klorid ili na bilo koju od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1)
- Retencija mokraće
- Glaukom uskog kuta
- Tahiaritmija
- Miastenija gravis
- Teške kronične upalne bolesti crijeva (ulcerozni colitis i Crohnova bolest)
- Toksični megakolon
- Zatajenja bubrega gdje je potrebna dijaliza (GFR<10 ml/min/1,73 m²).

Zbog ograničenog broja podataka o sigurnosti primjene i učinkovitosti tropsijevog klorida u djece, djeca mlađa od 12 godina ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tropsijev klorid treba oprezno primjenjivati u bolesnika

- s opstruktivnim stanjima probavnog sustava (npr. pilorična stenoza)
- s opstrukcijom mokraćnih prohoda i rizikom od zaostajanja mokraće
- s autonomnom neuropatijom
- s hijatalnom hernijom, uključujući refluksni ezofagitis
- u kojih nije poželjna pojačana frekvencija srca, npr. u bolesnika s hipertireoidizmom, koronarnom bolešću srca i zatajivanjem srca.

S obzirom da o primjeni tropsijevog klorida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne postoje podaci, njegova se primjena ne preporučuje u ovih bolesnika. Potreban je oprez u slučajevima blago do umjereno oštećene funkcije jetre.

Tropsijev klorid uglavnom se izlučuje putem bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, uočena su znatna povećanja razina tropsijevog klorida u plazmi. Stoga je potreban oprez pri

liječenju ove skupine bolesnika, kao i bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Prije početka liječenja potrebno je isključiti organske uzroke polakisurije i/ili urgentne inkontinencije, kao što su bolesti srca ili bubrega, polidipsija, benigna hiperplazija prostate, infekcije i tumori mokraćnih organa, odnosno uometrijski potvrditi hiperrefleksiju m. detruzora.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Tableta Spasmex sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcije

Moguće interakcije su:

- pojačavanje antikolinergičnog djelovanja amantadina, tricikličnih antidepresiva, kinidina, antihistaminika i disopiramida
- pojačavanje tahikardijalnog djelovanja β -simpatomimetika
- smanjenje učinka prokinetika (npr. metoklopramid, cisaprid).

S obzirom da tropsijev klorid može utjecati na motilitet i sekreciju probavnog sustava, ne može se isključiti vjerojatnost da će se promijeniti apsorpcija drugih istodobno uzetih lijekova.

Ako se lijekovi koji sadrže tvari kao što su guar, kolestiramin i kolestipol uzimaju u isto vrijeme, ne može se isključiti smanjenje apsorpcije tropsijevog klorida. Stoga se istodobna primjena lijekova koji sadrže ove tvari ne preporučuje.

Ispitivanja metaboličkih interakcija s tropsijevim kloridom provedena su in vitro pomoću citokrom P-450 enzima uključenih u metabolizam lijekova (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4), a pritom nije došlo do djelovanja tropsijevog klorida na metaboličku aktivnost ovih enzima. S obzirom da se tropsijev klorid metabolizira samo u manjoj mjeri, a hidroliza estera predstavlja jedini važan metabolički put, nisu očekivane metaboličke interakcije.

Iako je pokazano da tropsijev klorid ne utječe na farmakokinetiku digoksina, ne može se isključiti interakcija s ostalim aktivnim tvarima koje su uklonjene aktivnim tubularnim izlučivanjem.

Osim navedenog, nije bilo rezultata iz kliničkih studija niti iz praćenja lijekova koji bi sugerirali klinički relevantne interakcije.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravno ili neizravno štetno djelovanje na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj. Ispitivanja na štakorima pokazala su da tropsijev klorid prolazi kroz posteljicu (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Zabilježeno je da se tropsijev klorid izlučuje u mlijeko ženki štakora, ali nije poznato da li se tropsijev klorid izlučuje u majčino mlijeko i nisu poznate moguće nuspojave u dojenčadi. Zato, tropsijev klorid treba pažljivo primjenjivati u dojilja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Trospijev klorid može biti povezan sa smetnjama vida koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilom. Ipak, ispitivanja parametara karakterističnih za sposobnost upravljanja vozilom (kao što su preciznost vizualne orijentacije, koncentracija, budnost, motorna koordinacija i reakcije na stresne situacije) nisu pokazala bilo kakav utjecaj trospijevog klorida.

U slučaju pojave vizualnih smetnji, bolesnici se trebaju suzdržati od upravljanja vozilom i rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave zapažene tijekom liječenja trospijevim kloridom su prvenstveno tipični antikolinergički učinci, kao što su suhoća usta, dispepsija i zatvor.

U kliničkim ispitivanjima faze III, vrlo česta nuspojava je bila suha usta, a pojavila se u oko 18% bolesnika liječenih trospijevim kloridom i približno 6% liječenih placebom (ukupno 1931 bolesnika od kojih je 911 primalo placebo).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s 30 mg trospijeva klorida zabilježene su sljedeće nuspojave s učestalošću >1%, za koje postoji sumnja o povezanosti s primjenom lijeka: suhoća usta (4,1%), bolovi u truhu (2,4%), konstipacija (2,1%), mučnina (1,2%) omaglica (1,2%) i glavobolja (1,1%).

Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet su navedene u sljedećoj tablici prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Učestalost	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Organski sustav					
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaksija	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji oka			Poremećena akomodacija oka (osobito u bolesnika s nedovoljno korigiranom hiperopijom)		
Srčani poremećaji			Tahikardija	Tahiaritmija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Dispneja	
Gastrointestinalni poremećaji	Suha usta	Dispepsija, konstipacija, bol u truhu, mučnina	Dijareja, flatulencija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	Angioedem	
Poremećaji bubrega i			Poremećaji	Retencija	

mokraćnog sustava			mokrenja (npr. zaostajanje mokraće)	mokraće	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Slabost, bol u prsima		
Pretrage				Blago do umjereno povišenje transaminaza	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Zdravi ispitanici oralno su uzimali 360 mg tropsijevog klorida kao maksimalnu jednokratnu dozu, nakon čega su se kao nuspojave češće pojavili suhoća usta, tahikardija i poremećaji mokrenja. Do danas nisu zabilježeni slučajevi teškog predoziranja ili intoksikacije tropsijevim kloridom.

Kao znakovi predoziranja, mogu se očekivati intenzivni antikolinergični simptomi kao što su poremećaji vida, tahikardija, suhoća usta i crvenilo kože.

Kod intoksikacije potrebno je poduzeti sljedeće mjere:

- ispiranje želuca i smanjenje apsorpcije (npr. aktivni ugljen)
- lokalno primijeniti pilokarpin u bolesnika s glaukomom
- kateterizacija kod retencije mokraće
- kod jakih simptoma primijeniti parasimpatomimetik (npr. neostigmin)
- u bolesnika s nedostatnom reakcijom, znatnom tahikardijom i/ili cirkulatornom nestabilnošću potrebno je primijeniti beta-blokatore (npr. propranolol intravenozno, uz EKG i praćenje krvnog tlaka).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici, lijekovi za učestalo mokrenje i inkontinenciju, tropsij
ATK-oznaka: G04BD09

Tropsijev klorid je kvarterna amonijeva baza. Pripada skupini antagonista muskarinskih receptora. Mehanizam djelovanja sličan je atropinu. Kompetitivni je antagonist acetilkolina i drugih muskarinskih agonista, najvjerojatnije neselektivnih M₁ i M₂ muskarinskih receptora.

Najvažniji antimuskarinski učinak tropsijevog klorida je spazmolitički učinak na glatke mišiće.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene tropsij se slabo apsorbira iz probavnog sustava. Vršne koncentracije u krvi postižu se unutar 4 do 6 sati nakon oralne primjene. Bioraspoloživost je približno 10 %. Bioraspoloživost tropsijevog klorida smanjena je kod istovremene primjene hrane, posebice s

velikim sadržajem masti.

Distribucija

Nakon oralne primjene 20 mg trospijevog klorida, volumen raspodjele je bio 395 ± 140 L. Zbog hidrofilnih svojstava, trospijev klorid u značajnoj mjeri ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Na proteine plazme veže se 50 – 85 %.

Biotransformacija

Metabolizam trospijevog klorida nije u potpunosti objašnjen. U manjoj mjeri (<5 % bubrežnog izlučivanja) trospijev klorid se metabolizira pomoću enzima citokroma P450. Izgleda da je najznačajniji metabolički put hidroliza estera u benzilnu kiselinu koja se konjugira s glukuronskom kiselinom u spiroalkohol.

Eliminacija

Više od 80 % trospijevog klorida izlučuje se fecesom. Većina apsorbiranog trospijevog klorida izluči se u nepromijenjenom obliku aktivnom renalnom tubularnom sekrecijom. Mala količina trospijevog klorida se pojavljuje u urinu kao spiroalkohol.

U bolesnika s teško poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) otkrivena je dodatna faza eliminacije (oko 33 sata), a $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} trospijevog klorida povećani su 4 odnosno 2 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se smanjenje doze ili duži interval doziranja. U bolesnika s blagim do umjereno teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 80 ml/min) farmakokinetika trospijevog klorida nije ispitivana.

Životna dob i oštećena funkcija jetre, ne utječu na farmakokinetiku trospijevog klorida u klinički značajnoj mjeri te nije potrebno prilagođavati doziranje.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uobičajena neklinička farmakološka ispitivanja sigurnosti primjene, toksičnosti kod višekratnog doziranja, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti ne upućuju na posebne rizike primjene trospijevog klorida u ljudi.

Neklinička ispitivanja akutne toksičnosti pokazala su sljedeće znakove otrovanja: toničko-klonički grčevi, tremor, cijanozu, ataksiju i hipoalgeziju.

Istraživanja subakutne toksičnosti trospijevog klorida nisu pokazala značajne promjene biokemijskih, fizioloških, anatomskih ili histoloških parametara u organima pokusnih životinja.

Dugotrajno liječenje nije pokazalo da uzrokuje bilo kakve mikroskopske ili makroskopske promjene koje bi se mogle pripisati ovom lijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

natrijev škroboglikolat (vrsta A)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

stearatna kiselina 50

povidon (K 25).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 tableta u (PVC/ALU) blisteru

30 tableta u (PVC/ALU) blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih uputa.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-949368520

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15.05.2007./ 06.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. srpanj 2020.