

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trospium Aristo 15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz.

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 vorgegeben.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 1 × 15 mg oder 1–2 × 15 mg jeden zweiten Tag. Die individuelle Dosis sollte durch Abwägung der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit bestimmt werden. Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung sollten 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 eine Dosisanpassung nicht notwendig zu sein (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder und Jugendliche

Eine Behandlung von Kindern unter 12 Jahren wird 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 Tablettenhälften sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit vor einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Trospiumchlorid darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Harnverhaltung;
- Engwinkelglaukom;
- Tachyarrhythmie;
- Myasthenia gravis;
- schwerer chronisch-entzündlicher Darm-erkrankung (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn);
- toxischem Megakolon;
- dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trospiumchlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- obstruktiven Zuständen 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 beschleunigte Herzfrequenz unerwünscht ist, z. B. jenen mit Hyperthyreose, koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz.

Da keine Daten zur Verwendung von Trospiumchlorid bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vorliegen, wird 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 Einschränkung der Nierenfunktion wurden beträchtliche Erhöhungen der Plasmaspiegel beobachtet. Deshalb sollte diese Patientengruppe, und auch Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstö-

rung, nur mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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 Trospiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflusst, kann die Möglichkeit einer Veränderung der Resorption anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden.

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

Metabolische Interaktionen von Trospiumchlorid wurden *in vitro* an Cytochrom-P450-Enzymen, die am Arzneistoffwechsel beteiligt sind, untersucht (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Dabei wurde kein Einfluss auf ihre metabolischen Aktivitäten festgestellt. Da Trospiumchlorid nur zu einem geringen Teil verstoffwechselt wird und eine Esterhydrolyse den einzigen relevanten Stoffwechselweg darstellt, werden keine metabolischen Interaktionen 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 sollte Trospiumchlorid 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 können durch verminderte Akkommodation beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

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

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Trospiumchlorid 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 Trospiumchlorid-haltigen Arzneimittel festgestellten Nebenwirkungen sind entsprechend den Häufigkeitsgruppen und Systemorganklassen in nachfolgender Tabelle ausgewiesen.

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

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 Harnverhalt
- 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).

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				Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie Verstopfung Bauchschmerzen Übelkeit	Diarrhoe Flatulenz			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag	Angioödem		Pruritus Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Miktionsstörungen (z. B. Restharnbildung)	Harnverhaltung		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Myalgie Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen im Brustraum Astenie			
Untersuchungen				milder 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).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika – Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz
 ATC-Code: GO4BD09

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.

Trospiumchlorid 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 Trospiumchlorid ist vor allem der über die Muskarin-Rezeptoren vermittelte relaxierende Effekt an glattemuskulären Geweben und Organen wesentlich.

Trospiumchlorid 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 Trospiumchlorid 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 Trospiumchlorid: In der ersten Studie wurde bei 4/258 (1,6 %) Patienten unter Trospiumchlorid 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 Trospiumchlorid gegenüber 8/325 (2,5 %) in der Placebogruppe.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Die Bioverfügbarkeit von Trospiumchlorid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, insbesondere durch Aufnahme von Nahrung mit hohem Fettanteil, herabgesetzt. Nach einer fettreichen Mahlzeit sinken die mittleren C_{max} und AUC-Werte auf 15–20 % der Werte im Nüchternzustand. Trospiumchlorid zeigt eine tageszeitabhängige Variabilität der Exposition, mit einer Erniedrigung von sowohl C_{max} als auch AUC bei abendlicher im Vergleich zu morgendlicher 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 bezüglich der Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC) proportional zur verabreichten Dosis. Die überwiegende Menge des systemisch verfügbaren Trospiumchlorids wird unverändert über die Niere ausgeschieden, ein relativ kleiner Teil (ca. 10 % der renalen Ausscheidung) als Spiroalkohol, dem durch Hydrolyse der Esterbindung entstehenden Metaboliten.

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 bei Patienten mit geringerem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion bekannt.

Die Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie an Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung in dieser Patientengruppe hin und stehen in Übereinstimmung mit der begrenzten Rolle des Lebermetabolismus 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 placenta-gängig 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) (Ph. Eur.)
 Povidon K 30
 Mikrokristalline Cellulose
 Lactose-Monohydrat
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
 Hypromellose
 Macrogol 400
 Titandioxid (E 171)

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 mit 20, 30, 50, 60, 84 oder 100 Filmtabletten.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

97473.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 27. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

09.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin