

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

URAPLEX 20 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje tropsii chloridum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

1 obalená tableta obsahuje: 7 mg monohydrátu laktózy, 19 mg pšeničného škrobu, 39 mg sacharózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta

Popis přípravku: světle hnědožluté obalené tablety o průměru 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba urgentní inkontinence a/nebo pollakisurie u pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem (idiopatická nebo neurogenně podmíněná hyperaktivita měchýře).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

1 obalená tableta dvakrát denně (40 mg tropsia chloridu denně).

Pacienti s renální insuficiencí

U pacientů se závažnou renální insuficiencí (kreatininová clearance 10–30 ml / min/ 1,73m²) je doporučená dávka: 1 tableta denně nebo ob den (což odpovídá 20 mg tropsia chloridu denně nebo každý druhý den).

Pediatrická populace

Dětem mladším než 12 let se přípravek nepodává.

Způsob podání

Tablety se polykají celé před jídlem a nalačno, zapijí se sklenicí vody.

Po 3–6 měsících užívání je třeba další pokračování léčby znovu zhodnotit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Trospium chlorid je kontraindikován u pacientů s močovou retencí, závažnými gastrointestinálními potížemi (včetně toxického megakolon), s myastenii gravis, glaukomem s úzkým úhlem, tachyarytmií.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je třeba u pacientů:

- s obstrukcí gastrointestinálního traktu jako je pylorostenóza
- s obstrukcí močového průtoku s rizikem vzniku močové retence s autonomní neuropatií
- s hiátovou hernií a refluxní esofagitidou
- kde je nežádoucí tachykardie (např. hypertyreóza, ICHS, městnavé srdeční selhání)

U pacientů s těžkou nedostatečností jater se přípravek nedoporučuje pro nedostatek zkušeností s podáním. U pacientů s lehkou až střední poruchou funkce jater je třeba zvláštní opatrnosti.

Trospium chlorid je vylučován převážně renální exkrecí. U pacientů s vážným poškozením ledvinných funkcí bylo pozorováno signifikantní zvýšení plasmatické hladiny léčivé látky. Pacienty s lehkou až střední renální nedostatečností je třeba pravidelně sledovat.

Před zahájením terapie se musí vyloučit organická příčina urgency, pollakisurie nebo inkontinence jako např. srdeční nebo ledvinné choroby, polydipsie nebo záněty či nádory močových cest.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu a sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy a fruktózy, úplným nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Jedna obalená tableta neobsahuje více než 57 mikrogramů lepku. Je velmi nepravděpodobné, že by způsobil problémy, pokud máte celiakii. Pacienti s alergií na pšenici (odlišnou od celiakie), by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Anticholinergní účinek je zesílen přípravky s amantadinem, tricyklickými antidepresivy; tachykardizující účinek je zesílen β -sympatomimetiky. Snížení účinku nastává po kombinaci s prokinetiky (např. metoklopramid).

Vzhledem k ovlivnění gastrointestinální motility a sekrece nelze vyloučit změny v absorpci ostatních současně podávaných léků.

Farmakokinetické interakce

Při současném užívání přípravku s léčivými jako guar, kolestyramin, kolestipol, nelze vyloučit snížení absorpce trospium chloridu, a proto se tato kombinace nedoporučuje.

Metabolické interakce trospium chloridu s cytochromem P450 (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) nebyly při zkouškách in vitro zaznamenány. Vzhledem k typu metabolismu trospium chloridu se žádné metabolické interakce neočekávají.

Ačkoli nebylo prokázáno, že trospium chlorid má vliv na farmakokinetiku digoxinu, interakce s jinými účinnými látkami, které se eliminují aktivní tubulární sekrecí, nelze vyloučit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

V pokusech na zvířatech nebyl zjištěn žádný přímý ani nepřímý škodlivý účinek na vývoj plodu, průběh gravidity, porodu nebo na postnatální vývoj. U potkanů prochází trospium chlorid placentou a přechází do mateřského mléka.

Žádná data při užití přípravku u těhotných nebo kojících žen nejsou k dispozici.

Pro podávání v těhotenství a laktaci je třeba zachovat opatrnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může snížit zejména porucha akomodace. Nicméně testování parametrů charakterizujících schopnost řídit (zraková orientace, obecná reaktivita, reaktivita pod stresem, koncentrace a motorická koordinace) neprokázalo negativní účinky trospium chloridu na tyto funkce.

4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby trospium chloride se mohou projevit anticholinergní účinky přípravku jako je sucho v ústech, dyspepsie, obstrukce.

V klinických studiích se vyskytovalo se sucho v ústech velmi často a objevilo se zhruba u 18 % pacientů léčených trospium chloride a přibližně u 6 % pacientů léčených placebem (celkem 1931 pacientů, z nich 911 dostalo placebo).

Následující tabulka ukazuje přehled možných nežádoucích účinků u pacientů léčených Uraplexem:

	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až<1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo – z dostupných údajů nelze určit
Srdeční poruchy			Tachykardie			Tachyarytmie
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy	Závrať		Halucinace* Agitovanost* Zmatenost*
Poruchy oka				Poruchy vidění - akomodace		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy						Dyspnoe
Gastrointesti- nální poruchy	Sucho v ústech	Dyspepsie, obstrukce, bolesti břicha, nausea	Flatulence Diarrhoea			
Poruchy ledvin a močových cest				Poruchy mikce (např. tvorba moč.residua)		

	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až<1/1000)	Velmi vzácné (<1/10 000)	Není známo – z dostupných údajů nelze určit
Poruchy kůže a podkožní tkáně				Vyrážka	Angioedém	Svědění Kopřivka Stevens-Johnson Syndrom (SJS) / Toxická Epidermální Nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Myalgie, artralgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest na hrudi			Astenie
Poruchy imunitního systému						Anafylaxe
Vyšetření						Mírné až střední zvýšení hladiny transamináz v séru

* Tyto nežádoucí účinky se objevily především u starších pacientů a mohou být vyvolány neurologických onemocněním a / nebo současným užíváním ostatních anticholinergik (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Po podání maximální jednotlivé dávky 360 mg trospium chloridu zdravým dobrovolníkům byly popsány ve zvýšené míře sucho v ústech, tachykardie, poruchy mikce. Až dosud nebyly popsány žádné příznaky závažného předávkování nebo intoxikace. Jako projev intoxikace lze očekávat silně vyjádřené anticholinergní účinky.

Postup při předávkování:

- žaludeční laváž, absorpční uhlí
- lokální podání pilokarpinu u pacientů s glaukomem
- katetrizace močového měchýře u pacientů s retencí moče
- u závažných příznaků je doporučeno použít parasympatomimetikum (např. neostigmin)
- při nedostatečném účinku výše uvedených opatření (při výrazné tachykardie a/nebo oběhovém selhání) užití betablokátorů (např. 1mg propranololu i.v. za monitorování TK a EKG)

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Spasmolytikum. Léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence. Trospium, ATC kód: G04BD09

Trospium chlorid je kvarterní derivát nortropanu a patří do skupiny parasymptolytik resp. anticholinergik, protože kompetuje v závislosti na koncentraci o vazebná místa s acetylcholinem, postsynaptickým endogenním transmitterem.

Má vysokou afinitu k muskarinovým receptorům subtypu M1-, M2-, M3- a vykazuje také nepatrnou afinitu k nikotinovým receptorům.

Anticholinergní účinky trospium chloridu se projevují relaxací hladké svaloviny a funkcí orgánů zprostředkovanou muskarinovými receptory.

V předklinických i klinických zkouškách bylo prokázáno, že trospium chlorid tlumí kontraktilitu hladkého svalstva gastrointestinálního a urogenitálního traktu.

Kromě toho tlumí sekreci bronchiálního sekretu, slin, potu a inhibuje akomodaci.

Ovlivnění centrálního nervstva nebylo zaznamenáno.

Výsledky 2 klinických studií bezpečnosti přípravku na zdravých dobrovolnících neprokázaly vliv na repolarizační fázi myokardu. Současně bylo prokázáno, že vliv na zrychlení tepové frekvence je stabilně závislý na dávce.

Při dlouhodobé klinické studii bylo u 1,5 % (3/197) pacientů zjištěno prodloužení QT intervalu nad 60 ms. Klinický význam tohoto zjištění nebyl prokázán.

Rutinní monitoring bezpečnosti ve dvou placebem kontrolovaných 3měsíčních klinických studiích takovýto účinek trospium chloridu neprokázal: V první studii bylo zjištěno prodloužení QTcF intervalu ≥ 60 ms u 1,6 % (4/258) pacientů užívajících trospium chlorid, oproti 3,5 % (9/256) pacientů užívajících placebo. Podobné výsledky byly ve druhé studii, kde 2,5 % (8/326) pacientů léčených trospium chloridem mělo $QT \geq 60$ ms, oproti 2,5 % (8/325) pacientů užívajících placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je dosaženo maximální plasmatické koncentrace po 4–6 hodinách. Po jednotlivé dávce 20 mg je maximální plasmatická koncentrace asi 4 ng/ml. Po podání jednotlivé dávky 20–60 mg je plasmatická hladina přímoúměrná podané dávce. Biologická dostupnost po jednotlivé dávce 20 mg trospium chloridu je $9,6 \pm 4,5$ % (střední hodnota $\pm$ standardní odchylka). Intraindividuální odchylka je v ustáleném stavu 16 %, interindividuální odchylka je 36 %.

Současný příjem potravy, zejména s vysokým obsahem tuku, snižuje biologickou dostupnost trospium chloridu. Po tučném jídle je C_{max} a AUC nižší o 15–20 % než při hladovění.

Hodnoty C_{max} a AUC vykazují diurnální variabilitu s večerním snížením v závislosti na ranní dávce.

Většina systémově dostupného trospium chloridu je vylučována v nezměněné formě renální exkrecí, pouze malá část (asi 10 % renální exkrece se objevuje v moči jako spiroalkohol – metabolit vznikající esterhydrolýzou.

Terminální poločas eliminace se pohybuje kolem 10–20 hodin. K akumulaci nedochází. Vazba na plasmatické proteiny činí 50–80 %.

Farmakokinetika u starších pacientů nejeví příliš velké odchylky. Nejsou ani rozdíly vázané na pohlaví.

U pacientů s renálním selháním (kreatininová clearance 8–32 ml/min) byla průměrná hodnota AUC čtyřikrát vyšší,

C_{max} byla dvakrát vyšší a průměrný poločas byl dvakrát delší oproti zdravým subjektům.

Farmakokinetické studie u pacientů s mírnou až střední hepatální insuficiencí prokázaly, že u těchto pacientů není nutná úprava dávkování. Tyto výsledky odpovídají omezené roli hepatálního metabolismu v odbourávání trospium chloridu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje o bezpečnosti neprokázaly žádné zvláštní riziko toxicity, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity pro lidskou populaci.

U potkanů prochází tropsium chlorid placentární bariérou a přechází do mateřského mléka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Pšeničný škrob, mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, povidon, sodná sůl kroskarmelózy, kyselina stearová, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek.

Obal tablety

sacharóza, sodná sůl karmelózy, uhličitan vápenatý E 170, makrogol 8000, oxid titaničitý E171, žlutý oxid železitý E 172, bílý vosk, karnaubský vosk.

Upozornění pro diabetiky: 1 obalená tablety odpovídá 0,06 g uhlohydrátů (0,005 chlebových jednotek).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Vnitřní obal: PVC/Al blistr

Vnější obal: krabička

Velikost balení: 20, 50, 100 obalených tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je určen k perorálnímu podání, nevyžaduje speciální pokyny ani zařízení a nejedná se o radiofarmakum.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 12. 2022:

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoye Industrial Estate

Dublin 13

Irsko

Od 1. 1. 2023:

Viatis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

73/526/95-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.07.1995

Datum posledního prodloužení registrace: 29.04.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2022