

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Inkontan<sup>®</sup>, 15 mg, film tablete

Inkontan<sup>®</sup>, 30 mg, film tablete

INN: tropsijum-hlorid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca je tropsijum-hlorid.

Jedna film tableta Inkontan 15 mg sadrži 15 mg tropsijum-hlorida.

Jedna film tableta Inkontan 30 mg sadrži 30 mg tropsijum-hlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza. Jedna film tableta sadrži 100 mg laktoze, monohidrat. Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Inkontan, 15 mg: okrugle, bikonveksne film tablete, bez mirisa, skoro bele boje, prečnika 9 mm sa koso urezanom podeonom linijom na jednoj strani i utisnutom oznakom „0” na drugoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Inkontan, 30mg: okrugle, bikonveksne film tablete, bez mirisa, skoro bele boje, prečnika 9 mm sa koso urezanom podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija urgentne inkontinencije i/ili povećane urinarne frekvencije i urgencije (neodloženo mokrenje) koja se javlja kod pacijenata sa preteranom aktivnošću mokraćne bešike (npr. idiopatska ili neurološka hiperaktivnost detrusora).

#### 4.2. Doziranje i način primene

Lek je namenjen za odrasle osobe.

Preporučena dnevna doza leka tropsijum hlorid je 45 mg, što se može postići sa sledećim režimom doziranja:

- 3 puta dnevno po jedna tableta od 15 mg

ili

- 1 tableta od 30 mg ujutru i 1 tableta od 15 mg uveče.

Posebne populacije

*Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 10 i 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), potrebno je smanjiti početnu dozu u zavisnosti od stepena oštećenja.

Preporučena dnevna doza je 1x15 mg (1 tableta od 15 mg ili ½ tablete od 30 mg) ili 2-3 puta po 7,5 mg (što odgovara 2-3 puta ½ tablete od 15 mg) ili 1-2 puta 15 mg svakog drugog dana (što odgovara 1-2 puta ½ tablete od 30 mg svakog drugog dana). Pojedinačna doza se određuje procenom individualne efikasnosti i podnošljivosti primene. Kao što je prikazano na ilustraciji u nastavku teksta, film tablete se mogu podeliti na jednake delove (film tableta od 15 mg na dva dela od po 7,5 mg, odnosno film tableta od 30 mg na dva dela od po 15 mg).

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega treba da uzimaju lek uz obrok.

#### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Kako nema podataka iz kliničkih studija primene trospijum-hlorida kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, primena trospijum-hlorida se kod ove populacije ne preporučuje.

Kod pacijenata sa značajnom insuficijencijom jetre, renalni klirens je značajno produžen.

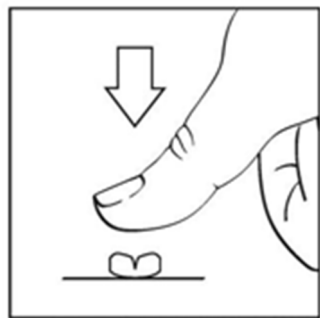
#### *Primena kod dece i adolescenata*

Primena leka Inkontan se ne preporučuje kod dece mlađe od 12 godina.

#### Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Film tableta se može podeliti na dva dela. Kako bi to uradili, film tabletu položiti na čvrstu površinu i palcem pritisnuti podeonu liniju (kratkim, jakim pritiskom) kako bi tableta bila podeljena (videti sliku).



Film tabletu ili delove treba progutati nesažvakanu bar jedan sat pre obroka, na prazan stomak, sa dovoljnom količinom tečnosti.

#### Trajanje terapije

Potrebu za nastavkom terapije treba iznova utvrđivati u regularnim intervalima od 3-6 meseci.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu trospijum-hlorid ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Retencija urina
- Glaukom uskog ugla
- Tahiaritmija
- *Myastenia gravis*
- Teška hronična oboljenja creva (ulcerozni kolitis ili Kronova bolest)
- Toksični megakolon
- Insuficijencija bubrega koja zahteva dijalizu (klirens kreatinina <math>< 10 \text{ mL/min/1,73m}^2</math>).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Trospijum-hlorid treba koristiti sa oprezom u kod pacijenata sa:

- opstruktivnim stanjima gastrointestinalnog trakta (npr. stenoza pilorusa)
- opstrukcijom urinarnog protoka sa rizikom retencije urina
- autonomnom neuropatijom
- *hiatus herniae*

- refluksnim ezofagitisom
- stanjima u kojima je povećanje srčane frekvence nepoželjno, npr. hipertireoidizam, koronarna bolest srca, srčana insuficijencija.

Kako nema podataka o upotrebi tropsium-hlorida kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre, kod ovih pacijenata se njegova primena ne preporučuje. Kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem jetre potreban je poseban oprez pri primeni ovog leka.

Tropsijum-hlorid se većim delom eliminiše preko bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega zapaženo je značajno povećanje njegovog nivoa u plazmi. Zbog toga je kod ovih pacijenata potreban oprez, kao i pri primeni kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Pre započinjanja terapije, treba isključiti organske uzroke urgentne inkontinencije i/ili povećane urinarnе frekvencije i urgencije kakvi su srčane bolesti ili bolesti bubrega, polidipsija, kao i infekcije i tumori urinarnih organa.

Lek Inkontan sadrži laktozu.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Moguće interakcije su:

- potenciranje antiholinergičkih dejstava supstanci kakve su amantadin, triciklični antidepresivi, hinidin, antihistaminici i dizopiramid;
- poboljšati tahikardije izazvane beta-simpatomimeticima;
- smanjenje efikasnosti prokinetičkih supstanci (metoklopramid, cisaprid).

Kako tropsijum-hlorid može uticati na motilitet i sekreciju gastrointestinalnog trakta, ne može se isključiti mogućnost promene u resorpciji lekova koji se primenjuju istovremeno.

Bioraspoloživost tropsijum-hlorida se značajno smanjuje u prisustvu hrane, a naročito ukoliko je ona bogata mastima.

Ukoliko lekovi koji se uzimaju istovremeno sadrže supstance kao npr. guar, holestiramin i holestipol, ne može se isključiti smanjenje resorpcije tropsijum-hlorida. Zbog toga se njihova istovremena primena ne preporučuje.

U *in vitro* ispitivanjima tropsijum-hlorid nije uticao na metaboličku aktivnost citohrom P450 enzima uključenih u metabolizam lekova (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4). Pošto se tropsijum-hlorid samo u malom stepenu metaboliše i to samo estarskom hidrolizom, ne očekuju se metaboličke interakcije.

Kliničkim ispitivanjima i stalnom farmakovigilancem nisu uočene klinički značajne interakcije.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Međutim, lek Inkontan treba propisivati samo ukoliko je to striktno indikovano, s obzirom na to da nema klinički relevantnih podataka o njegovoj primeni tokom trudnoće i dojenja.

##### *Dojenje*

Nije poznato da li se tropsijum-hlorid izlučuje u majčino mleko. Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni ispitivanjima na životinjama pokazuju da se tropsijum-hlorid izlučuje u mleko pacova (videti odeljak 5.3).

Zbog svega ovoga, odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom Inkontan mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom Inkontan za ženu.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Inkontan ima neznatan do umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva vezana za primenu leka Inkontan navedena su u daljem tekstu prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Pri primeni leka Inkontan mogu se javiti antiholinergički efekti kao što su suva usta, dispepsija i opstipacija.

##### *Poremećaji imunskog sistema*

Retko: anafilaksa

Nepoznato: *Stivens-Johnsons* sindrom, toksična epidermalna nekroliza

##### *Poremećaji oka*

Povremeno: poremećaj akomodacije (posebno kod pacijenata sa loše korigovanom hiperopijom)

##### *Kardiološki poremećaji*

Povremeno: tahikardija

Retko: tahiaritmija

##### *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*

Povremeno: dispneja

##### *Gastrointestinalni poremećaji*

Često: suva usta, dispepsija, zatvor, abdominalni bol, mučnina

Povremeno: dijareja, nadutost

##### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Povremeno: osip

Retko: angioedem

##### *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema*

Povremeno: poremećaj mokrenja (npr. proizvodnja rezidualnog urina)

Retko: retencija urina

##### *Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*

Povremeno: astenija, bol u grudima

Veoma retko: glavobolja, vrtoglavica

##### *Laboratorijska ispitivanja*

Retka: blago do umereno povećanje nivoa transaminaza

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Posle primene oralne maksimalne pojedinačne doze od 360 mg tropsijum-hlorida zdravim dobrovoljcima, zapaženi su u povećanom stepenu sušenje usta, tahikardija i poremećaj mokrenja. Do sada nije bilo prijavljenih ozbiljnih slučajeva predoziranja ili intoksikacije.

Kao znaci predoziranja mogu se javiti pojačani antiholinergički simptomi kao što su poremećaji vida, tahikardija, suva usta i crvenilo kože.

U slučaju intoksikacije, treba preduzeti sledeće mere:

- gastrična lavaža i smanjenje resorpcije leka (npr. aktivni ugalj)
- lokalna primena pilokarpina kod pacijenata sa glaukomom
- kateterizacija u slučaju retencije urina
- primena parasimpatomimetika u slučaju teških simptoma (npr. neostigmin)
- primena beta-blokatora kod pacijenata sa neodgovarajućim odgovorom, izraženom tahikardijom i/ili cirkulatornom nestabilnošću (npr. inicijalno 1 mg propranolola intavenozno uz praćenje EKG-a i krvnog pritiska).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali urološki lekovi, uključujući spazmolitike. Urinarni spazmolitici.

**ATC šifra:** G04BD09

Trospijum-hlorid je kvaternarni amonijumski derivat nortropana i pripada grupi parasimpatikolitika ili antiholinergičkih lekova. U zavisnosti od koncentracije, aktivna supstanca se takmiči sa endogenim transmieterom acetilholinom za postsinaptičke parasimpatičke receptore. Trospijum-hlorid ima izražen afinitet za muskarinske receptore  $M_1$  i  $M_3$ , nešto niži za  $M_2$ , a zanemarljiv afinitet za nikotinske receptore.

Zbog svog antiholinergičkog dejstva, trospijum-hlorid izaziva relaksaciju glatkog mišićnog tkiva i organa aktiviranjem muskarinskih receptora i ovo delovanje je od ključnog značaja.

Trospijum-hlorid smanjuje tonus glatkih mišića gastrointestinalnog i urogenitalnog trakta. Dodatno, on može da inhibira sekreciju bronhijalnog mukusa, pljuvačke i znoja, kao i akomodaciju oka. Do sada nisu prijavljena dejstva na centralni nervni sistem.

Dugotrajna studija tokom koje je davano 20 mg trospijum-hlorida dva puta dnevno, pokazala je povećanje QT > 60 msec kod 3/197 (1,5%) pacijenata uključenih u studiju. Klinički značaj ovoga nije jasan. Rutinsko određivanje srčane sigurnosti u dve druge placebo kontrolisane kliničke studije u trajanju od tri meseca ne daje nikakve indikacije za ovakav efekat trospijum-hlorida: u prvoj studiji zabeleženo je povećanje QTcF  $\geq$  60 msec kod 4/258 (1,6%) pacijenata koji su primali trospijum-hlorid, u poređenju sa 9/256 (3,5%) u grupi koja je primala placebo. Poređene vrednosti su takođe pronađene i u drugoj studiji sa 8/326 (2,5%) pacijenata koji su primali trospijum-hlorid u poređenju sa 8/325 (2,5%) u placebo grupi.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

Nakon oralne primene trospijum-hlorida, maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za 4-6 sati. Srednja vrednost apsolutne biorasploživosti pojedinačne doze trospijum-hlorida od 45 mg je 6% (90% interval poverenja 5-8%) i 9,6% (4-16,1%) sa 20 mg.

Srednje vrednosti  $C_{max}$  i PIK u slučaju kada se dnevna doza od 45 mg deli u različite pojedinačne doze prikazane su u sledećoj tabeli:

Trospijum-hlorid	$C_{max}$ , mikrograma/mL	PIK, h* mikrograma/mL
1 x 45 mg	5,51 (2,52-12,06)	51,86 (27,48-97,87)
3 x 15 mg	2,46 $\pm$ 1,69	28,62 $\pm$ 13,07
1 x 30 mg + 1 x 15 mg	4,93 $\pm$ 2,64	46,39 $\pm$ 20,72

Podaci u tabeli potiču iz različitih studija i ne mogu se direktno porediti zbog velike varijabilnosti.

U stanju ravnoteže, intraindividualna varijabilnost biorasploživosti je 16%; interindividualna varijabilnost je 36%.

Istovremeno uzimanje hrane, posebno sa visokim sadržajem masti, smanjuje biorasploživost trospijum-hlorida. Nakon mastima bogatog obroka, srednje vrednosti  $C_{max}$  i PIK se smanjuju 15-20 % u odnosu na vrednosti tokom posta.

Tropsijum-hlorid takođe pokazuje diurnalnu varijabilnost uz smanjenje vrednosti za  $C_{\max}$  i PIK za večernje u odnosu na jutarnje doze.

#### Distribucija

Za proteine plazme vezuje se 50-80%.

#### Metabolizam

Veći deo sistemski raspoloživog tropsijum-hlorida se eliminiše preko bubrega u nepromenjenom obliku, dok se mali deo (oko 10%) pojavljuje u urinu kao spiroalkohol, koji je metabolit formiran hidrolizom.

#### Eliminacija

Krajnje poluvreme eliminacije je u proseku od 10-20 sati. Ne dolazi do akumulacije.

#### Linearnost

Pri primenjenim pojedinačnim dozama od 20-60 mg, PIK je proporcionalna primenjenoj dozi. Međutim, javlja se prekomerno povećanje srednje vrednosti  $C_{\max}$ .

Farmakokinetički podaci ne ukazuju na postojanje značajnijih razlika u zavisnosti od starosti i pola pacijenta.

U studiji na pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 8-32 mL/min) srednja PIK je bila četiri puta veća, a  $C_{\max}$  dvostruko veća. U poređenju, kod pacijenata bez oštećenja ove funkcije, poluvreme eliminacije je bilo produženo dva puta. Nema podataka za pacijente sa manjim stepenom težine bubrežne insuficijencije.

Farmakokinetički rezultati studije koja je obuhvatila pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze i odgovaraju ograćenoj ulozi hepatičkog metabolizma u eliminaciji tropsijum-hlorida.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Pretklinička ispitivanja na pacovima su pokazala da tropsijum-hlorid prolazi kroz placentu i da prolazi u mleko. Ne postoji iskustvo sa njegovim korišćenjem kod ljudi tokom trudnoće i laktacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete*

- laktoza, monohidrat,
- celuloza, mikrokristalna,
- skrob, kukuruzni,
- natrijum-skrobglikolat (tip A),
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni,
- stearinska kiselina,
- povidon K 25.

#### *Film obloga:*

- hipromeloza,
- celuloza, mikrokristalna,
- stearinska kiselina,
- titan-dioksid (E 171).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Inkontan film tablete, 15 mg:

Unutrašnje pakovanje leka je PVC/aluminijumski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija sa dva PVC/aluminijumska blistera sa po 10 film tableta.

Inkontan film tablete, 30 mg:

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijumski blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija sa dva PVC/aluminijumska blistera sa po 10 film tableta.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotreba treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H. BEOGRAD  
(VRAČAR), Krunska 35 A, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole:

Inkontan, 20x15mg: 2742/2007/12

Inkontan, 20x30mg: 2740/2007/12

Broj poslednje obnove dozvole:

Inkontan, 20x15mg: 515-01-04672-17-001

Inkontan, 20x30mg: 515-01-04673-17-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

Inkontan, 20x15mg: 08.11.2007

Inkontan, 20x30mg: 08.11.2007

Datum poslednje obnove dozvole:

Inkontan, 20x15mg: 17.12.2018.

Inkontan, 20x30mg: 17.12.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2018.