

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
ДЕТРУЗИТОЛ
(DETRUSITOL)

Склад.

Діюча речовина: tolterodine;

1 таблетка містить 2 мг толтеродину L-тартрату, що еквівалентно 1,37 мг толтеродину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфатдигідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються в урології, включаючи спазмолітики. Код АТС G04B D07.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування підвищеної активності сечового міхура з частими імперативними позивами до сечовипускання та/або нетриманням сечі.

Противоказання.

Підвищена чутливість до толтеродину або інших компонентів препарату, затримка сечовипускання, закритокутова глаукома, що не піддається лікуванню, вагітність, годування груддю, дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих та людей літнього віку становить 4 мг/добу (таблетки 2 мг 2 рази на добу).

Дозу можна зменшити до 2 мг/добу, враховуючи індивідуальну переносимість препарату.

У пацієнтів з порушеннями функції печінки та нирок рекомендована добова доза становить 2 мг/добу (по 1 мг 2 рази на добу, можливе застосування препаратів толтеродину у відповідному дозуванні).

Застосування одночасно з інгібіторами СYP3A4: рекомендована добова доза становить 2 мг (по 1 мг 2 рази на добу) для пацієнтів, які приймають кетоконазол або інші потужні інгібітори СYP3A4.

Побічні реакції.

Толтеродин може спричинювати анти-м-холінергічні ефекти легкої і середньої тяжкості, такі як сухість слизових оболонок, диспепсія і зменшення слъзовиділення.

Нижче зазначені побічні реакції, що розглядаються як потенційно пов'язані з препаратом у дослідженнях застосування толтеродину.

Інфекції та інвазії: бронхіт.

Порушення імунної системи: алергічні реакції.

Психічні порушення: сплутаність свідомості.

Порушення нервової системи: запаморочення, головний біль, сонливість.

Порушення зору: патологія зору (включаючи порушення акомодатції), сухість очей.

Порушення з боку органа слуху: вертиго.

Судинні порушення: гіперемія шкіри.

Порушення шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, біль у животі, запор, диспепсія, метеоризм, гастроезофагеальний рефлюкс.

Порушення шкіри та підшкірних тканин: сухість шкіри.

Порушення нирок та сечовиведіння: утруднене чи болісне сечовипускання (дизурія), затримка сечі.

Загальні порушення: біль у грудях, стомлюваність.

Дослідження: збільшення маси тіла.

Про наступні побічні ефекти було повідомлено після впровадження препарату в клінічну практику.

Порушення імунної системи: анафілактоїдні реакції.

Психічні порушення: порушення орієнтації, галюцинації.

Порушення нервової системи: порушення пам'яті.

Серцеві порушення: тахікардія, відчуття серцебиття.

Порушення шлунково-кишкового тракту: діарея.

Порушення шкіри та підшкірних тканин: ангіоневротичний набряк.

Загальні порушення: периферичний набряк.

У пацієнтів, які застосовують інгібітори холінестерази для лікування деменції, після початку лікування були зафіксовані випадки загострення симптомів деменції (сплутаність свідомості, дезорієнтації, маячіння).

Передозування.

Найбільша доза, яку отримували добровольці, становила 12,8 мг толтеродину одноразово. Найсильніші несприятливі реакції, відмічені в них, – порушення акомодатції і болісні позиви до сечовипускання.

Передозування толтеродину потенційно може мати своїми наслідками тяжкі центральні антиму斯卡ринові ефекти. Рекомендовано лікування фізостигміном.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Дослідження результатів застосування препарату у вагітних жінок не проводилося. Отже, вагітним толтеродин призначати не слід.

Оскільки дані стосовно виділення толтеродину у грудне молоко у людини відсутні, слід уникати застосування толтеродину при годуванні груддю.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату у дітей не встановлені.

Особливості застосування.

Слід бути обережними при застосуванні толтеродину, якщо у пацієнта

- ризик затримки сечовипускання;
- ризик зниженої моторики шлунково-кишкового тракту;
- захворювання нирок або печінки;
- міастенія гравіс.

Інтервал QT. У дослідженнях впливу толтеродину на інтервал QT ефект був більшим при застосуванні 8 мг/добу (в двічі перевищує терапевтичну дозу) порівняно з дозою 4 мг/доба та потужнішим у пацієнтів зі зниженим CYP2D6 метаболізмом, ніж у пацієнтів із підвищеним метаболізмом.

Ефект толтеродину в дозі 8 мг на добу був не більшим, ніж той, що спостерігався після чотирьох діб застосування терапевтичної дози. Однак, довірчі інтервали частково перекривалися.

Слід з обережністю призначати толтеродин у пацієнтів зі спадковим або документально підтвердженим подовженням інтервалу QT і в пацієнтів, які застосовують антиаритмічні препарати класу IA (хінідин, прокаїнамід) або класу III (амлодіпін, соталол).

Інгібітори CYP3A4: рекомендована добова доза становить 2 мг для пацієнтів, які приймають потужні інгібітори CYP3A4, такі як макролідні антибіотики (еритроміцин і кларитроміцин), протигрибкові азолові засоби (кетконазол, ітраконазол і міконазол).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Оскільки препарат може негативно вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами пацієнтів слід попередити про необхідність бути обережними.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Можливі фармакокінетичні взаємодії з іншими препаратами, які метаболізуються через цитохроми P450-2D6 (CYP2D6) або CYP3A4. Однак супутнє лікування флуоксетином не призводить до клінічно помітної взаємодії.

Кетконазол, потужний інгібітор CYP3A4, значно підвищує концентрацію толтеродину в плазмі, при одночасному застосуванні в осіб зі зниженим метаболізмом (тобто при відсутності CYP2D6 шляху метаболізму). Для пацієнтів, які застосовують кетконазол або інші потужні інгібітори CYP3A4 рекомендована, добова доза становить 2 мг.

Клінічні випробування показали відсутність взаємодії з варфарином і комбінованими пероральними контрацептивами (етинілестрадіолом/левоноргестрелом).

Клінічне дослідження з маркерами лікарських препаратів для більшості ізоenzимів P450 не виявило жодних даних про те, що толтеродин здатний інгібувати активність CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 або 1A2.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Толтеродин – це конкуретний, специфічний антагоніст мускаринових рецепторів з селективністю відносно рецепторів сечового міхура порівняно з такою відносно слинних залоз *in vivo*. Один з метаболітів толтеродину (5-гідроксиметильне похідне) має фармакологічні властивості подібні до фармакологічних властивостей вихідної сполуки. У осіб із швидким метаболізмом цей метаболіт має істотний внесок до лікувального ефекту.

Терапевтичний ефект толтеродину досягається через 4 тижні.

Таблиця 1: Ефект лікування толтеродином 2 мг двічі на день після 4 та 12 тижнів, відповідно, порівняно з плацебо (сумарні дані). Абсолютні зміни та зміни у процентах порівняно з вихідним рівнем.

Параметр	4-х тижневе дослідження			12-ти тижневе дослідження		
	Толтеродин 2 мг двічі на день	Плацебо	Статистична значимість порівняно з плацебо	Толтеродин 2 мг двічі на день	Плацебо	Статистична значимість порівняно з плацебо
Кількість сечовипускань протягом 24 годин	-1,6 (-14%) n=392	-0,9 (-8%) n=189	*	-2,3 (-20%) n=354	-1,4 (-12%) n=176	**
Кількість випадків нетримання сечі протягом 24 годин	-1,3 (-38%) n=288	-1,0 (-26%) n=151	НЗ	-1,6 (-47%) n=299	-1,1 (-32%) n=145	*
Середній об'єм одного спорожнення (мл)	+25 (+17%) n=385	+12 (+8%) n=185	***	+35 (+22%) n=354	+10 (+6%) n=176	***
Кількість пацієнтів без або з мінімальними проблемами сечового міхура після лікування (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	НЗ

НЗ=не значимі; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$

Вплив толтеродину оцінювався у пацієнтів, у яких до початку лікування проводили уродинамічні дослідження, та залежно від результатів уродинаміки їх розподіляли на групу з позитивною уродинамікою (моторна ургентність) або у групу з негативною уродинамікою (сенсорна ургентність). В межах кожної групи пацієнтів розподіляли випадковим чином для отримання толтеродину чи плацебо. Це дослідження було не в змозі надати переконливі докази того, що толтеродин впливав на пацієнтів з сенсорною ургентністю порівняно з плацебо.

Вплив 2 мг двічі на добу та 4 мг двічі на добу толтеродину швидкої дії (толтеродин IR) в таблетках на інтервал QT оцінювався у 4-х перехресному, подвійному сліпому, плацебо- та активно-контрольованому (моксифлоксацин 400 мг чотири рази на добу) дослідженні у здорових чоловіків (N = 25) та жінок (N = 23) добровольців віком 18 – 55 років. Особи з швидким метаболізмом CYP2D6 (ШМ) та повільним метаболізмом (ПМ) були представлені приблизно однаково. Доза толтеродину 4 мг двічі на добу для осіб з ШМ (вдвічі більше за найвищу рекомендовану дозу) була обрана тому, що ця доза призводить до експозиції толтеродину аналогічної до експозиції, що спостерігалася після спільного введення толтеродину 2 мг двічі на добу з потужними інгібіторами CYP3A4 у пацієнтів, які є слабкими CYP2D6 метаболізаторами.

У таблиці 2 узагальнено середнє значення різниці між вихідним та рівноважним станом зміненого інтервалу QT (Fridericia's QTcF та специфічних для популяції QTcP) порівняно з плацебо при пікових концентраціях толтеродину (1 година) та моксифлоксацину (2 години). QT інтервал вимірювали вручну та автоматичним способом, і наведені дані, отримані обома методами. Причина різниці між автоматичним та ручним зчитуванням QT інтервалу не з'ясована.

Таблиця 2: Середній (ДІ) змін тривалості QT інтервалу порівняно з вихідним значенням у стані рівноваги (4-й день застосування препарату) при T_{max} (порівняно з плацебо)

Препарат/доза	N	QTcF (мс) (вручну)	QTcF (мс) (автоматично)	QTcP (мс) (вручну)	QTcP (мс) (автоматично)
Толтеродин 2 мг двічі на добу ¹	48	5,01 (0,28; 9,74)	1,16 (-2,99; 5,30)	4,45 (-0,37; 9,26)	2,00 (-1,81; 5,81)
Толтеродин 4 мг двічі на добу ¹	48	11,84 (7,11; 16,58)	5,63 (1,48; 9,77)	10,31 (5,49; 15,12)	8,34 (4,53; 12,15)
Моксифлоксацин 400 мг чотири рази на добу ²	45	19,26 ³ (15,49; 23,03)	8,90 (4,77; 13,03)	19,10 ³ (15,32; 22,89)	9,29 (5,34; 13,24)

Цей ефект на QT толтеродину швидкої дії в таблетках виявився більшим для дози 8 мг/добу (подвійна терапевтична доза) порівняно з дозою 4 мг/добу. Ефект толтеродину в дозі 8 мг/добу був не таким значним, як той, що спостерігався після чотирьох діб застосування терапевтичної дози з активним контролем моксифлоксацином.

В цьому дослідженні подовження QT інтервалу після впливу толтеродину виявилось більшим у осіб зі зниженим метаболізмом, ніж з швидким метаболізмом.

Фармакокінетика.

Толтеродин швидко абсорбується. Максимальні концентрації в сироватці толтеродину та 5-гідроксиметильного похідного спостерігаються через 1-3 години після застосування. Період напівжиття толтеродину в таблетках становить 2-3 години у осіб із швидким метаболізмом та близько 10 годин у осіб із зниженим метаболізмом (позбавлених CYP2D6). Стаціонарні концентрації досягаються в межах 2 діб після застосування таблеток.

Їжа не впливає на сумарну експозицію незв'язаного толтеродину та 5-гідроксиметильного метаболіту у осіб із швидким метаболізмом, але рівні толтеродину підвищуються при застосуванні разом з їжею. Клінічно значущі зміни також не очікуються у осіб із зниженим метаболізмом.

Абсорбція: після перорального застосування толтеродин зазнає досистемного метаболізму у печінці за допомогою CYP2D6, це призводить до утворення 5-гідроксиметильного похідного, головного метаболіту, що є фармакологічно активним. Абсолютна біодоступність толтеродину становить 17 % у осіб зі швидким метаболізмом (більшість пацієнтів) та 65 % у пацієнтів з низьким рівнем метаболізму (позбавлених CYP2D6 шляху).

Розподіл: толтеродин та 5-гідроксиметильний метаболіт зв'язуються головним чином з альфа₁-кислотним глікопротеїдом. Незв'язані частки становлять 3,7 % та 36 %, відповідно. Об'єм розподілу толтеродину становить 113 л.

Метаболізм: після перорального застосування толтеродин екстенсивно метаболізується печінкою. Первинний шлях метаболізму опосередковується поліморфним ферментом CYP2D6 та призводить до утворення 5-гідроксиметильного метаболіту. Подальший метаболізм призводить до утворення 5-карбоксихислотних та N-деалкільованих 5-карбоксихислотних метаболітів, що становлять 51 % та 29 % метаболітів, визначених у сечі, відповідно. Підгрупа (біля 7 %) популяції позбавлена CYP2D6 активності. Визначений шлях метаболізму для цих осіб («слабкі метаболізатори») – це деалкілювання через CYP3A4 до N-деалкільованого толтеродину, що не чинить клінічного ефекту. Інша частина популяції належить до так званих «сильних метаболізаторів». Системний кліренс толтеродину у швидких метаболізаторів становить близько 30 л/г. У «слабких метаболізаторів» зменшений кліренс призводить до значно вищих концентрацій толтеродину (приблизно у 7 разів) та незначних концентрацій 5-гідроксиметильного метаболіту.

5-гідроксиметильний метаболіт є фармакологічно активним та має таку саму активність, як і толтеродин.

Через відмінності у показниках зв'язування з білком толтеродину та 5-гідроксиметильного метаболіту, експозиція (AUC) незв'язаного толтеродину у «слабких метаболізаторів» аналогічна комбінованій експозиції незв'язаного толтеродину та 5-гідроксиметильного метаболіту у пацієнтів з CYP2D6 активністю за умови такої самої схеми дозування. Безпека, переносимість та клінічна реакція аналогічні незалежно від фенотипу.

Після введення ¹⁴C-толтеродину близько 77 % радіоактивності виводиться з сечею та 17 % – з фекаліями. Менше 1 % дози визначається як незмінений препарат, та близько 4 % – як 5-гідроксиметильний метаболіт. Карбоксихислований метаболіт та відповідний деалкільований метаболіт становлять близько 51 % та 29 % в сечі, відповідно.

В діапазоні терапевтичних доз фармакокінетика є лінійною.

Особливі популяції пацієнтів.

Порушення функції печінки. Приблизно у два рази більша експозиція незв'язаного толтеродину та 5-гідроксиметильного метаболіту визначена у суб'єктів з цирозом печінки. *Порушення функції нирок.*

Середня експозиція незв'язаного толтеродину та його 5-гідроксиметильного метаболіту подвоюється у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс інуліну /швидкість клубочкової фільтрації 30 мл/хв). Рівні в плазмі інших метаболітів у цих пацієнтів були помітно (до 12-и разів) збільшеними. Клінічне значення збільшеної експозиції цих метаболітів невідоме. Немає даних щодо подібних даних у осіб з незначною або помірною нирковою недостатністю.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки, з нанесеними дугами над та під тисненням маркуванням "DT".

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище +25 °С.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Пфайзер Італія С. р. л., Італія.

Місцезнаходження.

Via del Commercio, 25/27, 63046 Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italy.