

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

УРОТОЛ® СР (UROTOL® SR)

Склад:

діюча речовина: толтеродин;

1 капсула містить толтеродину L-тартрату 4 мг, що еквівалентно 2,74 мг толтеродину;

допоміжні речовини: мікрошелак 100 (що містить лактози моногідрат та целюлозу мікрокристалічну), колідон СР (що містить полівінілацетат, повідон, натрію лаурилсульфат та кремнію діоксид колоїдний безводний), гіпромелоза, натрію докузат, магнію стеарат, етилцелюлоза, триетилцитрат, метакрилатного сополімеру дисперсія, пропіленгліколь, желатин, титану діоксид (Е 171), індигокармін (Е 132)

Лікарська форма. Капсули пролонгованої дії тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-синього кольору непрозорі тверді желатинові капсули, що містять чотири круглі двоопуклі таблетки білого кольору

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Толтеродин – конкуретний специфічний антагоніст мускаринових рецепторів із селективністю відносно рецепторів сечового міхура порівняно з такою відносно слинних залоз *in vivo*. Один з метаболітів толтеродину (5-гідроксиметильне похідне) демонструє фармакологічний профіль, близький до профілю вихідної сполуки. У швидких метаболізаторів цей метаболіт відіграє значну роль у забезпеченні терапевтичного ефекту.

На ефект від лікування можна очікувати протягом 4 тижнів.

Фармакокінетика.

Прийом толтеродину у капсулах пролонгованої дії твердих забезпечує повільніше всмоктування толтеродину, ніж прийом таблеток з негайним вивільненням діючої речовини. Максимальні концентрації у сироватці спостерігаються через 4 (2-6) години після прийому капсул. Уявний період напіввиведення для толтеродину у капсулах становить близько 6 годин у швидких метаболізаторів та близько 10 годин у повільних метаболізаторів (з неактивним метаболічним шляхом, опосередкованим СYP2D6). Рівноважні концентрації досягаються протягом 4 днів після початку прийому капсул.

Їжа не впливає на біодоступність препарату у капсулах пролонгованої дії.

Всмоктування.

Після перорального прийому толтеродин зазнає пресистемного печінкового метаболізму, що каталізується СYP2D6, внаслідок якого утворюється 5-гідроксиметильне похідне – основний фармакологічно еквівалентний метаболіт.

Розподіл.

Толтеродин та 5-гідроксиметильний метаболіт зв'язуються переважно з орозоумукоїдом. Незв'язані фракції становлять 3,7 % та 36 % відповідно. Об'єм розподілу толтеродину становить 113 л.

Виведення.

Після прийому всередину толтеродин значною мірою метаболізується печінкою. Основний метаболічний шлях опосередковується поліморфним ферментом СYP2D6 і забезпечує утворення 5-гідроксиметильного метаболіту.

В межах діапазону терапевтичних доз фармакокінетика препарату є лінійною.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

У пацієнтів з цирозом печінки спостерігається зростання експозиції незв'язаного толтеродину та 5-гідроксиметильного метаболіту приблизно у 2 рази.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Середня експозиція незв'язаного толтеродину та його 5-гідроксиметильного метаболіту вдвічі вища у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (ШКФ за кліренсом інуліну ≤ 30 мл/хв). У таких пацієнтів відзначається виражене (до 12 разів) підвищення концентрацій інших метаболітів у плазмі крові. Клінічне значення підвищеної експозиції цих метаболітів остаточно не з'ясоване. Дані стосовно легкого та помірного порушення функції нирок відсутні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нетримання сечі та імперативні позиви до сечовипускання у пацієнтів з синдромом гіперактивного сечового міхура.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- затримка сечі;
- неконтрольована закритокутова глаукома;
- міастенія гравіс;
- тяжкий виразковий коліт;
- токсичний мегаколон.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне системне застосування з такими потужними інгібіторами CYP3A4, як антибіотики класу макролідів (еритроміцин та кларитроміцин), протигрибкові засоби (наприклад кетоконазол та ітраконазол) та інгібітори протеаз, не рекомендується з огляду на підвищення концентрації толтеродину у сироватці крові у повільних метаболізаторів за ферментом CYP2D6, що супроводжується ризиком передозування (див. розділ «Особливості застосування»). Для пацієнтів, які застосовують кетоконазол або інші потужні інгібітори CYP3A4, рекомендована добова доза становить 2 мг.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами, які мають антимускаринові властивості, може призвести до посилення терапевтичного ефекту та побічних ефектів. Навпаки, терапевтичний ефект толтеродину може зменшуватися при одночасному застосуванні агоністів мускаринових холінергічних рецепторів. Ослаблення моторики шлунка, спричинене антимускариновими засобами, може впливати на всмоктування інших лікарських засобів.

Під впливом толтеродину можливе посилення дії прокінетиків, таких як метоклопрамід та цизаприд. Одночасне застосування з флуоксетином (потужним інгібітором CYP2D6) не спричиняло клінічно значущої взаємодії, оскільки толтеродин та його CYP2D6-залежний метаболіт – 5 гідроксиметилтолтеродин – є еквіпотентними.

Результати досліджень міжлікарських взаємодій показали відсутність взаємодій з варфарином або комбінованими пероральними контрацептивами (етинілестрадіол/левоноргестрел).

Результати одного клінічного дослідження показали, що толтеродин не є метаболічним інгібітором CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 чи 1A2. Отже, немає підстав очікувати підвищення концентрацій у плазмі крові лікарських засобів, метаболізм яких відбувається за участю цих ізоферментів, при їх застосуванні у комбінації з толтеродином.

Особливості застосування.

Толтеродин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з такими станами:

- виражена обструкція вихідного отвору сечового міхура з ризиком затримки сечі;
- обструктивні захворювання шлунково-кишкового тракту, наприклад ілоростеноз;
- порушення функції нирок;
- захворювання печінки;
- вегетативна нейропатія;
- кила стравоходного отвору діафрагми;
- ризик ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту.

Було доведено, що багатократний щоденний пероральний прийом толтеродину у дозах 4 мг (терапевтична доза) та 8 мг (супратерапевтична доза) у лікарських формах з негайним вивільненням діючої речовини призводить до подовження інтервалу QTc (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

У ході досліджень впливу толтеродину на інтервалQT ефект був більшим при застосуванні 8 мг/добу (вдвічі перевищує терапевтичну дозу) порівняно з дозою 4 мг/добу та потужнішим у пацієнтів зі зниженим CYP2D6 метаболізмом, ніж у пацієнтів із підвищеним метаболізмом.

Клінічне значення цих показників до кінця не з'ясоване і залежить від факторів ризику та чутливості окремого пацієнта.

Толтеродин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з факторами ризику подовження інтервалу QT, включаючи такі стани:

- вроджене або документально підтвержене набуте подовження інтервалу QT;
- порушення електролітної рівноваги, такі як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія;
- брадикардія;
- значущі уже існуючі розлади з боку серця (такі як кардіоміопатія, ішемія міокарда, аритмія, застійна серцева недостатність);
- одночасний прийом лікарських засобів з відомою здатністю спричинити подовження інтервалу QT, у тому числі протиаритмічних препаратів класу IA (такі як хінідин, прокаїнамід) та класу III (такі як аміодарон, соталол).

Це особливо стосується прийому потужних інгібіторів CYP3A4 (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Слід уникати одночасного лікування потужними інгібіторами CYP3A4 (див. розділ «Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як і завжди при лікуванні симптомів імперативних позивів до сечовипускання та нетримання сечі, до початку лікування слід розглянути органічні причини позивів та підвищеної частоти сечовипускання.

В одній дозі препарату міститься приблизно 67,2 мг лактози (33,6 мг глюкози і 33,6 мг галактози). Це слід враховувати при лікуванні пацієнтів, які страждають на цукровий діабет. Пацієнтам з такими рідкісними спадковими проблемами, як непереносимість галактози, лактазна недостатність саамів або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.

В одній дозі цього препарату міститься 0,00404 ммоль (або 0,092988 мг) натрію. Це слід враховувати пацієнтам, які дотримуються дієти з обмеженням натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування толтеродину вагітним жінкам недостатні. Результати досліджень на тваринах показали наявність репродуктивної токсичності. Потенційний ризик для людини невідомий. Отже, толтеродин не рекомендується застосовувати під час вагітності.

Період годування груддю. Дані стосовно екскреції толтеродину в грудне молоко відсутні. Слід уникати застосування толтеродину під час годування груддю.

Фертильність

Дані досліджень фертильності відсутні.

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

Оскільки цей лікарський засіб може спричинити порушення акомодатії та впливати на швидкість реакції, він може чинити негативний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих (включаючи пацієнтів літнього віку) становить 4 мг один раз на добу, крім пацієнтів з порушенням функції печінки або тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше або дорівнює 30 мл/хв), для яких рекомендована доза становить 2 мг на добу (див. розділ «Особливості застосування»). У разі небажаних побічних ефектів дозу можна зменшити з 4 мг до 2 мг один раз на добу.

Для отримання дози 2 мг необхідно застосовувати толтеродин в іншій лікарській формі.

Капсули пролонгованої дії тверді можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому слід уникати застосування толтеродину цієї групи пацієнтів.

Передозування.

Симптоми. Найвища доза толтеродину тартрату, яку застосовували добровольці, становить 12,8 мг у вигляді однократного прийому лікарської форми з негайним вивільненням діючої речовини. Найбільш тяжкими небажаними явищами, що спостерігались, були порушення акомодатії та труднощі (болісні позиви) при сечовипусканні.

Передозування толтеродину потенційно може призвести до тяжких центральних антиму斯卡ринових ефектів.

Лікування. При передозуванні толтеродину показане лікування, що включає промивання шлунка та прийом активованого вугілля. Для лікування симптомів застосовують:

- при появі тяжких центральних антихолінергічних ефектів (наприклад галюцинацій, сильного збудження) – фізостигмін;
- при судомах або вираженому збудженні – бензодіазепіни;
- при дихальній недостатності – штучне дихання;
- при тахікардії – бета-блокатори;
- при затримці сечі – катетеризацію;
- при мідріазі – пілокарпін у вигляді крапель очних та/або розміщення пацієнта у темній кімнаті.

Подовження інтервалу QT спостерігалось на тлі прийому толтеродину протягом 4 днів у загальній добовій дозі 8 мг у лікарській формі з негайним вивільненням діючої речовини (що вдвічі перевищує рекомендовану добову дозу для лікарської форми з негайним вивільненням та еквівалентне трикратній максимальній експозиції, яка створюється при застосуванні препарату у лікарській формі капсул пролонгованої дії). При передозуванні толтеродину слід вжити стандартних підтримуючих заходів для лікування подовження інтервалу QT.

Побічні реакції.

Внаслідок своєї фармакологічної дії толтеродин може спричиняти такі легкі або помірно виражені антиму斯卡ринові ефекти, як сухість у роті, диспепсія, зменшення сльозовиділення та сухість очей.

Інфекційні та паразитарні захворювання. Синусит, бронхіт.

З боку імунної системи. Гіперчутливість без додаткових уточнень, анафілактоїдні реакції, алергічні реакції.

З боку психіки. Нервозність, сплутаність свідомості, галюцинації, порушення орієнтації.

З боку нервової системи. Запаморочення, сонливість, головний біль, парестезія, погіршення пам'яті.

З боку органів зору. Сухість очей, порушення зору (у тому числі порушення акомодатії).

З боку органів слуху та рівноваги. Вертиго.

З боку серця. Відчуття серцебиття, серцева недостатність, аритмія, тахікардія

З боку судин. Гіперемія шкіри.

З боку травної системи. Сухість у роті, диспепсія, запор, біль у животі, метеоризм, діарея, гастроєзофагеальний рефлюкс, блювання.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Ангіоневротичний набряк, сухість шкіри.

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Дизурія (утруднене чи болісне сечовипускання) затримка сечі.

Загальні розлади. Підвищена втомлюваність, периферичний набряк, біль у грудній клітці, збільшення маси тіла.

Повідомлялося про посилення симптомів деменції (наприклад, сплутаності свідомості, дезорієнтованості, марення) після початку лікування толтеродином у пацієнтів, які приймали інгібітори холінестерази для лікування деменції.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

№ 28 (14x2), № 84 (14x6): по 14 капсул у блистері, по 2 або по 6 блистерів у картонній коробці

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники, відповідальні за випуск серій.

Фарматен СА.

Фарматен Інтернешнл СА.

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.

Дервенакіон 6, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

Індастріал Парк Сапес Родопі Перфектуре, Блок № 5, Родопі, 69300 Греція.