

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

УРОТОЛ®
(UROTOL®)

Склад:

діюча речовина: tolterodine;

1 таблетка містить толтеродину гідрогену тартрату 1 мг або 2 мг, що еквівалентно 0,68 мг або 1,37 мг толтеродину відповідно;

допоміжні речовини:

Уротол® (1 мг): целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат, піромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), тальк;

Уротол® (2 мг): целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат, піромелоза, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Гіперактивність сечового міхура, що супроводжується частими імперативними позивами до сечовипускання та/або нетриманням сечі.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до толтеродину або до інших компонентів препарату;
- затримка сечовипускання;
- закритокутова глаукома, що не піддається лікуванню;
- міастенія *gravis*;
- тяжкий виразковий коліт;
- токсичний мегаколон.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих та пацієнтів літнього віку становить 4 мг/добу (по 2 мг 2 рази на добу), за винятком пацієнтів із порушенням функції печінки або нирок (швидкість клубочкової фільтрації GFR ≤ 30 мл/хв), яким рекомендується доза 2 мг/добу (по 1 мг 2 рази на добу). У випадку появи побічних явищ дозу також слід знизувати до 2 мг/добу (1 мг 2 рази на добу).

Курс лікування – 6 місяців. Через 6 місяців слід оцінити необхідність подальшого лікування.

Застосування одночасно з інгібіторами СУР3А4: рекомендована добова доза становить 2 мг (по 1 мг 2 рази на добу) для пацієнтів, які приймають кетоконазол або інші потужні інгібітори СУР3А4.

Побічні реакції.

Фармакологічний ефект толтеродину може призвести до легких або помірних антиму斯卡ринових ефектів, таких як сухість у роті, диспепсія та сухість очей.

У наведеній нижче таблиці представлені дані, що були отримані при застосуванні толтеродину у клінічних дослідженнях та протягом постмаркетингового періоду. Найчастішою небажаною реакцією, про яку повідомлялося, була сухість у роті, що зустрічалася у 35 % пацієнтів, які лікувалися препаратом Уротол® у таблетках, та у 10 % пацієнтів, які приймали плацебо. Головні болі, про які також повідомлялося дуже часто, зустрічалися у 10,1 % пацієнтів, які лікувалися препаратом Уротол® у таблетках, та у 7,4 % пацієнтів, які приймали плацебо. Небажані ефекти представлені у відповідності до систем організму:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($\square 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Категорії «Система-Орган-Клас» за MedDRA	Дуже часто ($\geq 1/10$)	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними)
Інфекційні та паразитарні захворювання		Бронхіт		
Порушення з боку імунної системи			Гіперчутливість (без додаткових уточнень)	Анафілактоїдні реакції, алергічні реакції
Психічні порушення			Нервозність	Сплутаність свідомості, галюцинації, дезорієнтація
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення, сонливість, парестезії	Порушення пам'яті	
Порушення з боку органів зору		Сухість очей, порушення зору, включаючи порушення акомодатції		
Порушення з боку органів слуху та рівноваги		Вертиго		
Порушення з боку серця		Відчуття серцебиття	Тахікардія, серцева недостатність, аритмії	
Порушення з боку судин				Гіперемія
Порушення з боку травного тракту	Сухість у роті	Диспепсія, запор, біль у животі, метеоризм, блювання, діарея	Гастроєзофагеальний рефлюкс	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Сухість шкіри		Ангіоневротичний набряк
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		Дизурія, затримка сечі		

Загальні порушення		Підвищена втомлюваність, біль у грудній клітці, периферичні набряки		Головний біль
Дослідження		Збільшення маси тіла		

Випадки загострення симптомів деменції (наприклад сплутаність свідомості, дезорієнтація, галюцинації) були зареєстровані після терапії толтеродином, що була розпочата у пацієнтів, які приймають інгібітори холінестерази для лікування деменції.

Діти

У двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійно сліпих дослідженнях III фази, що були проведені з участю дітей (загалом було набрано 710 пацієнтів) та тривали протягом 12 тижнів, частка пацієнтів з інфекційними захворюваннями сечовивідних шляхів, діареєю та розладами поведінки у групі прийому толтеродину була вищою, ніж у групі прийому плацебо (інфекції сечовивідних шляхів: у групі прийому толтеродину – 6,8 %, у групі прийому плацебо – 3,6 %; діарея: у групі прийому толтеродину – 3,3 %, у групі прийому плацебо – 0,9 %; розлади поведінки: у групі прийому толтеродину – 1,6 %, у групі прийому плацебо – 0,4 %).

Передозування.

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

При передозуванні толтеродину слід промити шлунок і застосовувати активоване вугілля.

Окремі симптоми слід лікувати таким чином:

<i>Характер симптомів</i>	<i>Заходи</i>
Сильні центральні антихолінергічні ефекти (наприклад галюцинації, сильне збудження)	Фізостигмін
Судоми, виражене збудження	Бензодіазепіни
Порушення дихання	Штучне дихання
Тахікардія	□-блокатори
Затримка сечовипускання	Катетеризація сечового міхура
Розширення зіниць	Очні краплі з пілокарпіном і/або переведення пацієнта у темне приміщення

Збільшення інтервалу QT спостерігалось при застосуванні толтеродину у лікарській формі негайного вивільнення у загальній добовій дозі 8 мг (подвійна рекомендована добова доза лікарської форми негайного вивільнення, еквівалентна потрійній максимальній експозиції препарату у капсулах сповільненого вивільнення) протягом 4 днів. У випадку передозування толтеродином необхідно призначити стандартні підтримуючі заходи щодо контролю подовження інтервалу QT.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

На теперішній час належні дані щодо застосування толтеродину вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах показали токсичність препарату по відношенню до репродуктивної функції. Потенційний ризик для людини невідомий.

У зв'язку з цим не слід застосовувати толтеродин у період вагітності.

Період годування груддю

На теперішній час дані щодо екскреції толтеродину у грудне молоко відсутні. У період годування груддю слід уникати прийому толтеродину.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям, оскільки безпека та ефективність застосування препарату цієї категорії пацієнтів не встановлені.

Особливості застосування.

Слід бути обережними при застосуванні толтеродину, якщо у пацієнта:

- значна обструкція шляхів відтоку сечі з ризиком затримки сечовипускання;
- обструктивне ураження травного тракту (стеноз пілоруса);
- захворювання нирок;
- захворювання печінки: доза не має перевищувати 1 мг 2 рази на добу;
- нейропатія;
- защемлена грижа;
- ризик погіршення моторики травного тракту.

Було показано, що багатократний пероральний прийом толтеродину у лікарській формі негайного вивільнення у загальній добовій дозі 4 мг (терапевтична доза) та 8 мг (супратерапевтична доза) подовжує інтервал QTc. Клінічна значущість цих результатів на даний час залишається невідомою та залежатиме від факторів ризику конкретного пацієнта та сприйнятливості пацієнта на даний конкретний час. Толтеродин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із факторами ризику подовження інтервалу QT, у тому числі:

- вроджені або документально підтверджені набуті подовження інтервалу QT;
- порушення електролітного балансу, такі як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія;
- брадикардія;
- значущі вже існуючі захворювання серця (наприклад кардіоміопатія, ішемія міокарда, аритмія, застійна серцева недостатність);
- одночасне застосування лікарських засобів, для яких відомий ефект подовження інтервалу QT, у тому числі антиаритмічні лікарські засоби IA класу (наприклад хінідин, прокаїнамід) та III класу (наприклад аміодарон, соталол).

Це особливо справедливо щодо прийому потужних інгібіторів СYP3A4. Одночасного застосування препарату з потужними інгібіторами СYP3A4 необхідно уникати.

Як і для всіх лікарських засобів, що застосовуються з метою лікування симптомів ургентних покликів на сечовиділення та імперативного нетримання сечі, необхідно зважити органічну етіологію термінового та частого сечовиділення перед тим, як розпочати лікування препаратом.

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

Препарат може спричиняти порушення акомодатії і змінювати швидкість реакції, тому застосування препарату може негативно впливати на здатність керувати автотранспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Супутнє лікування сильними інгібіторами СYP3A4, такими як макролідні антибіотики (еритроміцин і кларитроміцин), протигрибковими азоловими засобами (кетоконазол, ітраконазол і міконазол), а також антипротеазними засобами не рекомендується, оскільки ці засоби можуть збільшувати концентрацію толтеродину у плазмі крові і ризик передозування.

Супутнє лікування іншими препаратами, що мають антихолінергічні властивості, може спричиняти посилення терапевтичної дії і небажаних ефектів. Навпаки, при одночасному застосуванні агоністів мускаринових холінергічних рецепторів терапевтична дія толтеродину може зменшуватися.

Дія прокінетиків, подібних до метоклопраміду і цизаприду, може послаблюватися толтеродином.

Можливі фармакокінетичні взаємодії з іншими препаратами, які метаболізуються через цитохроми P450-2D6 (CYP2D6) або CYP3A4. Однак супутнє лікування флуоксетином (сильний інгібітор CYP2D6, який метаболізується до норфлуоксетину, що є інгібітором CYP3A4) призводить лише до незначного збільшення загальної експозиції незв'язаного толтеродину і еквівалентного йому за активністю 5-гідроксиметильного метаболіту. Це не спричиняє клінічно помітної взаємодії.

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

Клінічне дослідження не виявило жодних даних про те, що толтеродин здатний інгібувати активність CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 або 1A2. Тому збільшення концентрації лікарських засобів, що метаболізуються цими ізоферментами, у плазмі крові при одночасному застосуванні з толтеродином не очікується.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Толтеродин є конкурентним специфічним антагоністом мускаринових рецепторів із селективністю дії (дія на сечовий міхур більш виражена, ніж на слинні залози) в умовах *in vivo*. Один з метаболітів толтеродину (5-гідроксиметильна похідна) має фармакологічний профіль, подібний до такої вихідної сполуки. У осіб із швидким метаболізмом цей метаболіт вносить значний вклад у терапевтичний ефект препарату.

Лікувальний ефект препарату можна очікувати протягом 4 тижнів.

Лікувальний ефект препарату у дозі 2 мг 2 рази на добу після 4 та 12 тижнів застосування препарату відповідно порівняно з ефектом після застосування плацебо (об'єднані дані). Зміна абсолютного числа та зміна процентного співвідношення показників порівняно з початковим рівнем.

Показник	4-тижневе дослідження			12-тижневе дослідження		
	Толтеродин 2 мг 2 рази на добу	Плацебо	Статистична значущість порівняно з плацебо	Толтеродин 2 мг 2 рази на добу	Плацебо	Статистична значущість порівняно з плацебо
Кількість сечовипускань за 24 години	-1,6 (-14 %) n=392	- 0,9 (-8 %) N=189	*	-2,2 (-20 %) n=354	-1,4 (-12 %) n=176	**
Кількість епізодів нетримання сечі за 24 години	- 1,3 (-38 %) n=288	-1,0 (-26 %) N=151	Не визначена	-1,6 (-47 %) n=299	-1,1 (-32 %) n=145	*
Середній об'єм сечі за 1 сечовипускання, мл	+25 (+17 %) n=385	+12 (+8 %) N=185	***	+35 (+22 %) n=354	+10 (+6 %) n=176	***
Кількість пацієнтів з відсутністю або незначною кількістю проблем з боку сечового міхура після лікування, %	16 % n=394	7 % N=190	**	19 % n=356	15 % n=177	Різниця статистично не значуща

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

Вплив толтеродину оцінювався у пацієнтів, у яких на початку дослідження була проведена оцінка уродинаміки і які залежно від отриманих результатів були розподілені на дві групи: група пацієнтів з позитивною уродинамікою (моторні імперативні позиви до сечовипускання) або група пацієнтів з негативною уродинамікою (сенсорні імперативні позиви до сечовипускання). У кожній групі пацієнти були рандомізовані на отримання або толтеродину, або плацебо. Дані не змогли переконливо підтвердити, що толтеродин має якісь переваги перед плацебо для пацієнтів із сенсорними імперативними позивами до сечовипускання.

Клінічний вплив толтеродину на інтервал QT вивчався за допомогою ЕКГ, що були отримані у більш ніж 600 пацієнтів, які приймали препарат, у тому числі у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з існуючими серцево-судинними захворюваннями. Зміни інтервалу QT у групі прийому плацебо та групі прийому досліджуваного лікарського засобу були без статистично значущих відмінностей.

Ефект подовження інтервалу QT при застосуванні толтеродину додатково вивчався у 48 здорових добровольців (чоловіків та жінок) віком 18-55 років. Учасники дослідження приймали толтеродин у лікарській формі негайного вивільнення у дозі 2 мг 2 рази на добу та 4 мг 2 рази на добу. Результати (скориговані за формулою Фрідерічіа) при максимальній концентрації толтеродину (1 година) показали збільшення середнього значення інтервалу QTc на 5,0 та 11,8 мс на фоні прийому толтеродину у дозах 2 мг 2 рази на добу та 4 мг 2 рази на добу відповідно та на 19,3 мс для моксифлоксацину у дозі 400 мг, який був використаний у якості активного внутрішнього контролю. Фармакокінетична/фармакодинамічна модель показала, що у повільних метаболізаторів (позбавлених CYP2D6), які отримували толтеродин у дозі 2 мг 2 рази на добу, інтервал QTc був більший, ніж у швидких метаболізаторів, які отримували толтеродин у дозі 4 мг два рази на добу. На фоні прийому обох доз толтеродину у жодного з учасників дослідження, незалежно від їхнього метаболічного профілю, не спостерігалось ані збільшення абсолютного значення інтервалу QTcF понад 500 мс, ані збільшення цього інтервалу на 60 мс або більше від початкового рівня, – показників, що розглядалися в якості порогових рівнів особливого значення. Доза препарату 4 мг 2 рази на добу обумовлює максимальну концентрацію (C_{max}), втричі більшу за ту, що досягається після застосування найвищої терапевтичної дози препарату Уротол® у таблетках.

Діти.

Ефективність застосування препарату дітям не була продемонстрована. У двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійно сліпих дослідженнях III фази, що були проведені з участю дітей та тривали протягом 12 тижнів, були застосовані капсули толтеродину сповільненого вивільнення. У дослідженні прийняли участь загалом 710 пацієнтів (486 пацієнтів – у групі прийому толтеродину та 224 пацієнти – у групі прийому плацебо) віком 5-10 років з частим сечовипусканням та імперативним нетриманням сечі. За зміною від початкового рівня загальної кількості випадків нетримання сечі на тиждень статистично значущих відмінностей між двома групами не спостерігалось ні в одному з досліджень.

Фармакокінетика.

Толтеродин швидко абсорбується. Максимальні сироваткові концентрації і толтеродину, і його 5-гідроксиметильного метаболіту досягаються через 1-3 години після прийому препарату. Період напіввиведення для толтеродину, що застосовується у таблетках, становить 2-3 години у швидких метаболізаторів та приблизно 10 годин у повільних метаболізаторів (позбавлених CYP2D6). Рівноважні концентрації досягаються протягом 2 днів після початку прийому таблеток.

Прийом їжі не впливає на концентрацію вільного толтеродину та на концентрацію його активного 5-гідроксиметильного метаболіту у швидких метаболізаторів, хоча рівні толтеродину збільшуються, якщо препарат приймати разом із їжею. Клінічно значущі зміни не очікуються і у повільних метаболізаторів.

Абсорбція. Після перорального прийому толтеродин піддається пресистемному метаболізму у печінці, який каталізується ферментом CYP2D6, що призводить до утворення 5-гідроксиметильної похідної – головного фармакологічно еквіпотентного метаболіту.

Абсолютна біодоступність толтеродину становить 17 % у швидких метаболізаторів (якими є більшість пацієнтів) та 65 % – у повільних метаболізаторів (позбавлених CYP2D6).

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

Виведення. Після перорального прийому толтеродин інтенсивно метаболізується у печінці. Основний шлях метаболічного перетворення опосередковується поліморфним ферментом CYP2D6 та призводить до утворення 5-гідроксиметильного метаболіту. Подальше метаболічне перетворення призводить до утворення метаболітів, що виявляються у сечі. В окремії підгрупі населення (приблизно 7 %) відсутній фермент CYP2D6. Для цих осіб (повільні метаболізатори) ідентифікованим шляхом метаболізму є дезалкілювання за участю CYP3A4 до N-дезалкілюваного толтеродину, який не бере участі у реалізації клінічного ефекту препарату. Інша частина населення – це швидкі метаболізатори. Системний кліренс толтеродину у швидких метаболізаторів становить приблизно 30 л/год. У повільних метаболізаторів зниження кліренсу призводить до значно більших концентрацій толтеродину в сироватці крові (приблизно у 7 разів) та незначних концентрацій 5-гідроксиметильного метаболіту.

5-гідроксиметильний метаболіт є фармакологічно активним та еквіпотентним до толтеродину. Через відмінності особливостей зв'язування з білками плазми крові толтеродину та 5-

гідроксиметильного метаболіту експозиція (AUC) незв'язаного толтеродину у повільних метаболізаторів є подібною до сукупної експозиції незв'язаного толтеродину та 5-гідроксиметильного метаболіту у пацієнтів з активним CYP2D6 при застосуванні тієї ж дози препарату. Безпека, переносимість та клінічна відповідь на застосування препарату є подібними незалежно від фенотипу пацієнта.

Після введення ^{14}C -толтеродину з сечею виводиться приблизно 77 % введеної дози міченого препарату та з калом – 17 %. Менш ніж 1 % дози виводиться у незміненому вигляді та приблизно 4 % – у вигляді 5-гідроксиметильного метаболіту. Карбоксильований метаболіт та відповідний деалкільований метаболіт становлять відповідно приблизно 51 % та 29 % від загальної кількості похідних сполуки, що виводиться з сечею.

Фармакокінетика препарату є лінійною у діапазоні терапевтичних доз.

Особливі групи пацієнтів.

Печінкова дисфункція: у пацієнтів з цирозом печінки виявляється двократне підвищення експозиції незв'язаного толтеродину та 5-гідроксиметильного метаболіту.

Ниркова дисфункція: середня експозиція незв'язаного толтеродину та його 5-гідроксиметильного метаболіту у пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією (кліренс інуліну ШКФ \leq 30 мл/хв) збільшувалася удвічі. У цих пацієнтів рівні інших метаболітів у плазмі крові значно (до 12 разів) збільшувалися. Клінічна значущість підвищеної експозиції цих метаболітів невідома. На теперішній час дані щодо фармакокінетики препарату у пацієнтів з легкою або помірною нирковою дисфункцією відсутні.

Діти.

Експозиція активної сполуки у перерахуванні на дозу у мг у дорослих та дітей подібна. Середня експозиція активної сполуки у перерахуванні на дозу у мг у дітей віком 5-10 років приблизно в 2 рази вища порівняно з дорослими.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Уротол® (1 мг): круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, жовтого кольору;

Уротол® (2 мг): круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

№ 28 (14x2), № 56 (14x4): по 14 таблеток у блістері; по 2 або по 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Зентіва»/Zentiva k.s.

Місцезнаходження.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка/U Kabelovny 130, 102 37 Prague 10, Dolni Mecholupy, Czech Republic.