

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДЕТРУЗИТОЛ (DETRUSITOL)

Склад:

діюча речовина: tolterodine L-tartrate;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат дигідрат, натрію крохмальгліколят (тип В), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний; оболонка – гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, кислота стеаринова, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з тисненням літерами DT та дугами над та під літерами.

Фармакотерапевтична група.

Препарати для лікування підвищеної частоти сечовипускань та нетримання сечі.

Код АТХ G04B D07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Толтеродин є специфічним конкурентним антагоністом мускаринових рецепторів із селективною дією (дія на сечовий міхур більш виражена, ніж на слинні залози) в умовах *in vivo*. Один із метаболітів толтеродину (5-гідроксиметильне похідне толтеродину) має фармакологічний профіль, аналогічний до вихідної сполуки. У пацієнтів з прискореним (інтенсивним) метаболізмом цей метаболіт значно підсилює терапевтичний ефект толтеродину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Терапевтичний ефект можна очікувати впродовж 4 тижнів.

Таблиця 1. Ефект лікування Детрузитолом 2 мг, 2 рази на добу, через 4і 12 тижнів, відповідно порівняно з плацебо (сумарні дані). Абсолютні зміни та зміни у відсотках порівняно з початковим показником

Умови	Дослідження тривалістю 4 тижні			Дослідження тривалістю 12 тижнів		
	Детрузитол 2 мг 2 рази на добу n=392	Плацебо n=189	Статистична значущість порівняно з плацебо	Детрузитол 2 мг 2 рази на добу n=354	Плацебо n=176	Статистична значущість порівняно з плацебо
Кількість сечовипускань за 24 години	-1,6 (-14 %)	-0,9 (-8 %)	*	-2,3 (-20 %)	-1,4 (-12 %)	**
Кількість епізодів нетримання сечі за 24 години	-1,3 (-38 %)	-1,0 (-26 %)	н/з	-1,6 (-47 %)	-1,1 (-32 %)	*
Середній об'єм сечі під час сечовипускання (мл)	+25 (+17 %)	+12 (+8 %)	***	+35 (+22 %)	+10 (+6 %)	***

Кількість пацієнтів з відсутністю або з мінімальними проблемами сечового міхура після лікування (%)	16 % n=394	7 % n=190	**	19 % n=356	15 % n=177	н.з.
---	---------------	--------------	----	---------------	---------------	------

н.з. = незначне; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

Вплив толтеродину оцінювався у пацієнтів, у яких до початку лікування проводили уродинамічні дослідження, та залежно від результатів уродинаміки їх розподіляли у групу з позитивною уродинамікою (моторне нетримання) або у групу з негативною уродинамікою (сенсорне нетримання). Пацієнти були рандомізовані у групи лікування толтеродином або плацебо. Дослідження не дало переконливих доказів того, що толтеродин має вплив на пацієнтів із сенсорним нетриманням сечі порівняно з плацебо. Клінічний вплив толтеродину на інтервал QT визначали за допомогою ЕКГ, які були отримані у 600 пацієнтів, у тому числі у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з наявними серцево-судинними захворюваннями. Зміни інтервалу QT не продемонстрували значних відмінностей між групою плацебо і групою, що отримувала активне лікування.

Ефект толтеродину на подовження інтервалу QT був додатково проаналізований у 48 здорових добровольців (чоловіків та жінок) віком 18-55 років. Досліджені отримували толтеродин негайного вивільнення по 2 мг 2 рази на добу та по 4 мг 2 рази на добу. Результати (скориговані відповідно до формули Фредеріка (Fridericia)) при максимальній концентрації толтеродину (1 година) продемонстрували середнє збільшення інтервалу QTc на 5,0 мс і 11,8 мс для толтеродину 2 мг 2 рази на добу і 4 мг 2 рази на добу відповідно, і 19,3 мс для моксифлоксацину (400 мг), який використовували як препарат порівняння. Модель фармакокінетики/фармакодинаміки продемонструвала, що інтервал QTc збільшується у пацієнтів зі зниженим метаболізмом (при відсутності CYP2D6), які отримували лікування толтеродином 2 мг 2 рази на добу, подібно до результатів, які спостерігалися у пацієнтів з прискореним метаболізмом, які отримували 4 мг 2 рази на добу. У 2 випадках дозування толтеродину у жодного досліджуваного, незалежно від метаболічного профілю, абсолютна величина QTcF не перевищувала 500 мс або не демонструвала відхилення від початкового рівня вище 60 мс. Ці зміни вважаються особливо значними пороговими значеннями. Доза 4 мг 2 рази на добу відповідає максимальній експозиції (C_{max}), яка у 3 рази вище тієї, що була отримана при максимальній терапевтичній дозі Детрузитолу капсул уповільненого вивільнення.

Діти. Ефективність препарату у дітей не була продемонстрована. Проводили 2 подвійних сліпих, плацебо-контрольованих, рандомізованих дослідження III фази впродовж 12 тижнів із застосуванням толтеродину у капсулах з уповільненим вивільненням. Були досліджені 710 дітей (486 отримували лікування толтеродином і 224 - плацебо) віком від 5 до 10 років зі збільшеною частотою сечовипускань та імперативними позивами до сечовипускання. В обох дослідженнях не спостерігалось ніяких істотних змін від початкових показників між 2 групами щодо загальної кількості випадків нетримання сечі на тиждень (див. розділ «Побічні реакції»).

Фармакокінетика.

Толтеродин швидко всмоктується. Концентрація толтеродину і його 5-гідроксиметильного метаболіту в сироватці крові досягає пікового значення через 1-3 години після застосування. Період напіврозпаду толтеродину в таблетках становить 2-3 години у пацієнтів із інтенсивним метаболізмом і близько 10 годин у пацієнтів зі зниженим метаболізмом (при відсутності CYP2D6). При застосуванні таблетки рівноважні концентрації препарату досягаються впродовж 2-х днів.

Їжа не впливає на експозицію незв'язаного толтеродину і активного 5-гідроксиметильного метаболіту в осіб з інтенсивним метаболізмом, хоча рівень толтеродину підвищується, коли його застосовують під час їди. Також не відмічається клінічно значущих змін в осіб зі зниженим метаболізмом.

Всмоктування: після орального застосування толтеродин піддається метаболізму першого проходження у печінці, каталізується за допомогою CYP2D6, що призводить до утворення 5-гідроксиметильного метаболіту, основного фармакологічно рівносильного метаболіту. Абсолютна біодоступність толтеродину становить 65 % в осіб зі зниженим метаболізмом (при відсутності CYP2D6) і 17 % – в осіб зі швидким метаболізмом.

Розподіл: толтеродин і його 5-гідроксиметильний метаболіт зв'язуються переважно з орозоумукоїдом. Незв'язані фракції становлять 3,7 % і 36 % відповідно. Об'єм розподілу толтеродину дорівнює 113 літрів.

Виведення: після перорального застосування толтеродин метаболізується в основному в печінці.

Первинний шлях метаболізму - за допомогою поліморфного ферменту CYP2D6, що призводить до утворення 5-гідроксиметильного метаболіту. У подальшому цей метаболіт метаболізується до метаболітів 5-карбонової кислоти і N-дезалкілованої 5-карбонової кислоти, які становлять 51 % і 29 % метаболітів, виявлених у сечі відповідно. Приблизно у 7 % популяції відсутня активність CYP2D6. У таких пацієнтів (які мають повільний метаболізм) толтеродин піддається дезалкілуванню ізоферментами CYP3A4, у результаті чого утворюється N-дезалкілований толтеродин, що не має клінічного ефекту.

Інша частина популяції складається з осіб із швидким метаболізмом. Системний кліренс толтеродину у пацієнтів із швидким метаболізмом становить близько 30 л/год. У осіб зі зниженим метаболізмом знижений кліренс призводить до значного збільшення сироваткової концентрації толтеродину (приблизно 7-кратне значення) при незначній концентрації 5-гідроксиметильного метаболіту.

Фармакологічна активність 5-гідроксиметильного метаболіту рівносильна такій толтеродину.

Внаслідок відмінностей у зв'язуванні толтеродину і 5-гідроксиметильного метаболіту з білками, експозиція (AUC) незв'язаного толтеродину в осіб зі зниженим метаболізмом близька до суми незв'язаного толтеродину і 5-гідроксиметильного похідного у пацієнтів з активністю CYP2D6 при однаковому режимі дозування. Безпека, переносимість і клінічний ефект препарату однакові і не залежать від фенотипу.

Після застосування [¹⁴C]-толтеродину приблизно 77 % радіоактивності виводиться із сечею і 17 % – з калом. Менше 1 % дози виводиться у незміненому стані і близько 4 % – у вигляді

5-гідроксиметильного метаболіту. Карбоксильований метаболіт і аналогічний до нього дезалкілований метаболіт становлять приблизно 51 % і 29 % що виводяться із сечею.

У діапазоні терапевтичних доз фармакокінетика є лінійною.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функцій печінки: в осіб із цирозом печінки визначається приблизно вдвічі вища експозиція незв'язаного толтеродину і його 5-гідроксиметильного метаболіту.

Порушення функцій нирок: у пацієнтів із порушенням функцій нирок тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (GFR) кліренс інуліну ≤ 30 мл/хв) середня експозиція незв'язаного толтеродину і його 5-гідроксиметильного метаболіту вдвічі вища. У цих пацієнтів рівні інших метаболітів у плазмі крові були значно вище (досягали 12-кратного зростання). Клінічна значущість підвищеної експозиції цих метаболітів невідома. Дані щодо порушення функцій нирок слабкого та помірного ступеня відсутні.

Діти.

Експозиція активного фрагменту діючої речовини на 1 міліграм дози подібна у дорослих і підлітків. У дітей віком від 5 до 10 років середня експозиція активного фрагменту діючої речовини на 1 міліграм дози приблизно вдвічі вища, ніж у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Детрузитол у таблетках протипоказаний пацієнтам із:

- гіперчутливістю до толтеродину або до допоміжних речовин лікарського засобу;
- затримкою сечі;
- неконтрольованою закритокутовою глаукомою;
- міастенією гравіс;
- виразковим колітом тяжкого ступеня;
- токсичним мегаколоном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується одночасне застосування препаратів системної дії з потужним пригніченням CYP3A4, таких як макроліди (еритроміцин, кларитроміцин), протигрибкові засоби (кетоконазол та ітраконазол) та антипротеази, через підвищення сироваткової концентрації толтеродину при зниженому рівні метаболізму CYP2D6 та подальшим ризиком передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інших препаратів, що мають антимускаринові властивості, може призвести до підсилення терапевтичного ефекту та проявів побічних реакцій. І, навпаки, терапевтичний ефект толтеродину може бути знижений при одночасному застосуванні агоністів холінергічних мускаринових рецепторів.

Толтеродин може знижувати терапевтичні ефекти прокінетиків (метоклопраміду та цисаприду). Одночасне застосування флуоксетину (потужного інгібітору CYP2D6) не призводить до клінічно значущої взаємодії, оскільки толтеродин та його залежний від CYP2D6-метаболіт — 5-гідроксиметил толтеродин — є еквіпотентними.

У дослідженнях з вивчення взаємодії лікарських засобів не встановлено взаємодії з варфарином або комбінованими пероральними протизаплідними засобами (етинілестрадіол/левоноргестрел).

Результати клінічних досліджень свідчать, що толтеродин не є метаболічним інгібітором CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 або 1A2. Таким чином, підвищення концентрацій у плазмі крові препаратів, що метаболізуються цими ізоферментами, не очікується у випадку їх комбінованого застосування із толтеродином.

Особливості застосування.

Толтеродин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із:

- значною обструкцією шляхів відтоку сечі з ризиком затримки сечі;
- обструктивним ураженням шлунково-кишкового тракту, наприклад, пілоростенозом;
- ураженням нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- захворюваннями печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакокінетика»);
- вегетативною нейропатією;
- грижею стравохідного отвору діафрагми;
- ризиком розвитку зниження моторики шлунково-кишкового тракту

Багаторазове застосування добової дози, що становить 4 мг (терапевтична доза) та 8 мг (підвищена терапевтична доза) толтеродину негайного вивільнення призводить до подовження тривалості інтервалу QT QTc (див. розділ «Фармакодинаміка»). Клінічна значущість цих даних не встановлена і залежить від індивідуальних факторів ризику та сприйнятливості пацієнта. Слід дотримуватися обережності щодо застосування толтеродину пацієнтам з факторами ризику подовження тривалості інтервалу QT, зокрема з:

- синдромом подовження інтервалу QT вродженим або в анамнезі;
- порушеннями електролітного балансу такими як гіпокаліємія, гіпомагніємія та гіпокальціємія;
- брадикардією;
- вже існуючими відповідними кардіозахворюваннями (кардіоміопатією, ішемічною хворобою серця, аритмією, серцевою недостатністю);
- одночасним застосуванням лікарських засобів, що мають ефект подовження інтервалу QT, у тому числі антиаритмічних препаратів класу IA (такі як хінідин, прокаїнамід) та класу III (такі як аміодарон, соталол).

Особливе значення має застосування потужних інгібіторів CYP3A4 (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Слід уникати сумісного застосування препарату з потужними інгібіторами CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як і при застосуванні всіх інших симптоматичних методів лікування імперативних позивів до сечовипускання та нетримання сечі, перш ніж призначати лікування, слід розглянути можливі органічні фактори, що впливають на терміновість та частоту сечовипускань.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування толтеродину вагітним жінкам відсутні. У дослідженнях на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий, тому Детрузитол не рекомендується застосовувати в період вагітності.

Годування груддю.

Відсутні дані щодо проникнення толтеродину в грудне молоко. Слід уникати застосування толтеродину в період годування груддю.

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

Оскільки препарат може призводити до розладів акомодатції та впливати на швидкість реакції, імовірний негативний вплив застосування толтеродину на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза для дорослих та пацієнтів літнього віку становить 2 мг 2 рази на добу.

У випадку появи небажаних побічних реакцій дозу можна зменшити до 2 мг/добу (по 1 мг 2 рази на добу, можливе застосування препаратів толтеродину у відповідному дозуванні).

У пацієнтів із порушеннями функцій печінки та нирок [швидкість клубочкової фільтрації (виведення інуліну) ≤ 30 мл/хв] 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 застосовують кетоконазол або інші потужні інгібітори СYP3A4.

Ефект лікування слід оцінювати через 2-3 місяці.

Діти.

Ефективність препарату у дітей встановлена не була, тому Детрузитол не рекомендований для застосування дітям.

Передозування.

Найбільша доза, яку застосовували здорові добровольці, становила 12,8 мг толтеродину L-тартрату одноразово. Найтяжкішими побічними реакціями, що реєстрували, були розлади акомодатії та складнощі сечовипускання.

У випадку передозування толтеродину слід промити шлунок та призначити активоване вугілля. При лікуванні симптомів передозування слід застосовувати наступні заходи:

- при розвитку тяжких антихолінергічних проявів центрального походження (галюцинації, значне збудження) — застосовувати фізостигмін;
- при розвитку тяжких судом або вираженого збудження — застосовувати препарати бензодіазепінового ряду;
- при розвитку дихальної недостатності — застосовувати штучну вентиляцію легенів;
- при розвитку тахікардії — застосовувати блокатори β -адренорецепторів;
- при розвитку затримки сечі — застосовувати катетеризацію сечового міхура;
- при розвитку мідріазу — застосовувати очні краплі пілокарпіну та/або утримувати пацієнта в темному приміщенні.

Подовження тривалості інтервалу QT спостерігали при застосуванні загальної добової дози 8 мг толтеродину негайного вивільнення (що вдвічі перевищує рекомендовану добову дозу препарату негайного вивільнення та втричі перевищує максимальну експозицію дії препарату з подовженим вивільненням у формі капсул), що застосовували довше 4 діб. У випадку передозування толтеродином слід забезпечити проведення стандартних заходів підтримуючої терапії для регулювання подовження інтервалу QT.

Побічні реакції.

Через фармакологічні ефекти толтеродину можливий розвиток антимускаринових ефектів, таких як сухість слизової оболонки рота, розлади травлення та сухість слизової оболонки ока.

Нижченаведені дані було отримано в ході клінічних досліджень та в постмаркетинговий період. Серед побічних реакцій найчастіше реєстрували сухість слизових оболонок рота — у 35 % пацієнтів, які отримували Детрузитол у таблетках, та у 10 % пацієнтів, які отримували плацебо. Також дуже часто виявляли головний біль — у 10,1 % пацієнтів, які отримували Детрузитол у таблетках, та у 7,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Інфекції та інвазії: часто - бронхіт.

З боку імунної системи - нечасто: реакції підвищеної чутливості при відсутності іншої верифікації; невідомо - анафілактоїдні реакції.

Психічні розлади: нечасто – знервованість; невідомо – сплутаність свідомості, галюцинації, дезорієнтованість.

Неврологічні розлади: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення, сонливість, парестезії; нечасто - порушення пам'яті.

З боку органів зору: часто – сухість слизових оболонок ока, порушення функції зору, в тому числі порушення акомодатії.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: часто – вертиго.

З боку серця: часто – серцебиття; нечасто – тахікардія, серцева недостатність, порушення серцевого ритму.

З боку судин: невідомо – припливи крові.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – сухість слизових оболонок рота; часто – розлади травлення, закрепи, біль у ділянці живота, здуття живота, нудота, діарея; нечасто – гастроєзофагеальний рефлюкс.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – сухість шкіри; невідомо – ангіоневротичний набряк.

З боку сечовидільної системи: часто – дизурія, затримка сечі.

Загальні розлади: часто – втомлюваність, біль у грудях, периферичні набряки.

Дослідження: часто – підвищення маси тіла.

При застосуванні толтеродину реєстрували випадки загострення симптомів деменції (сплутаність, дезорієнтованість, хибні уявлення) у пацієнтів, які застосовували інгібітори холінестерази з метою лікування деменції.

Діти.

У двох рандомізованих, плацебо-контрольованих, подвійних сліпих педіатричних клінічних дослідженнях III фази, що проводили впродовж 12 тижнів з участю 710 дітей, кількість випадків розвитку інфекцій сечовивідних шляхів, діареї та поведінкових розладів була більшою серед пацієнтів, які отримували лікування толтеродином, порівняно з групою плацебо (інфекції сечовивідної системи: толтеродин – 6,8 %; плацебо – 3,6 %; діарея: толтеродин – 3,3 %; плацебо 0,9 %; поведінкові розлади: толтеродин – 1,6 %; плацебо – 0,4 %).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Зберігати 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.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Локаліта Маріно дель Тронто 63100 Асколі Пісено (АП), Італія.