

## **Состав**

*действующее вещество:* tolterodine;

1 таблетка содержит тольтеродин водорода тартрата 2 мг, что эквивалентно 1,37 мг тольтеродина;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат, гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты для лечения повышенной частоты мочеиспусканий и недержание мочи. Код АТХ G04B D07.

## **Фармакодинамика**

Тольтеродин является специфическим конкурентным антагонистом мускариновых рецепторов с селективным действием (действие на мочевой пузырь более выражено, чем на слюнные железы) в условиях *in vivo*. Один из метаболитов тольтеродин (5-гидроксиметильное производное тольтеродин) имеет фармакологический профиль, аналогичный исходному соединению. У пациентов с ускоренным (интенсивным) метаболизмом этот метаболит значительно усиливает терапевтический эффект тольтеродин (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Терапевтический эффект можно ожидать в течение 4 недель.

Влияние тольтеродин оценивалась у пациентов, у которых до начала лечения проводили уродинамические исследования, и в зависимости от результатов уродинамики их распределяли в группу с положительной уродинамикой (моторное недержание) или в группу с отрицательной уродинамикой (сенсорное недержание). Пациенты были рандомизированы в группы лечения толтеродином или плацебо. Исследование не дало убедительных доказательств того, что тольтеродин влияет на пациентов с сенсорным недержанием мочи по сравнению

с плацебо.

Клиническое влияние тольтеролина на интервал QT определяли с помощью ЭКГ, полученных у 600 пациентов, в том числе у пациентов пожилого возраста и пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями. Изменения интервала QT не продемонстрировали значимых различий между группой плацебо и группой, получавшей активное лечение.

Эффект тольтеролина на удлинение интервала QT был дополнительно проанализирован у мужчин и женщин в возрасте 18-55 лет. Исследованные получали тольтеролин немедленного высвобождения по 2 мг 2 раза в сутки и по 4 мг 2 раза в сутки. Результаты (скорректированные в соответствии с формулой Фредерика (Fridericia)) при максимальной концентрации тольтеролина (1 час) продемонстрировали среднее увеличение интервала QTc на 5,0 мс и 11,8 мс для тольтеролина 2 мг 2 раза в сутки и 4 мг 2 раза в сутки соответственно и 19,3 мс для моксифлоксацина (400 мг), который использовали в качестве препарата сравнения. Модель фармакокинетики/фармакодинамики продемонстрировала, что интервал QTc увеличивается у пациентов с пониженным метаболизмом (при отсутствии CYP2D6), получавших лечение толтеролином 2 мг 2 раза в сутки, подобно результатам, которые наблюдались у пациентов с ускоренным метаболизмом, которые получали 4 мг 2 раза в сутки. В двух случаях дозировка тольтеролина у одного испытуемого, независимо от метаболического профиля, абсолютная величина QTcF не превышала 500 мс либо не демонстрировала отклонения от первоначального уровня выше 60 мс. Эти изменения считаются особенно значительными пороговыми значениями. Доза 4 мг 2 раза в сутки соответствует максимальной экспозиции (C<sub>max</sub>), которая в 3 раза выше той, которая была получена при максимальной терапевтической дозе.

*Дети.* Эффективность препарата у детей не была продемонстрирована. В исследованиях не наблюдалось никаких существенных изменений от исходных показателей между двумя группами относительно общего количества случаев недержание мочи в неделю (см. Раздел «Побочные реакции»).

## **Фармакокинетика**

Тольтеролин быстро всасывается. Концентрация тольтеролина и его 5-гидроксиметильного в сыворотке крови достигает пикового значения через 1-3 часа после применения. Период полураспада тольтеролина в таблетках составляет 2-3 ч у пациентов с интенсивным метаболизмом и около 10 часов у пациентов с пониженным метаболизмом (при отсутствии CYP2D6). При применении таблетки равновесные концентрации препарата достигаются в течение 2 дней.

Пища не влияет на экспозицию несвязанного толтеродина и активного 5-гидроксиметильного у лиц с интенсивным метаболизмом, хотя уровень толтеродина повышается, когда его применять во время еды. Также не отмечается клинически значимых изменений у лиц с пониженным метаболизмом.

*Всасывание:* после орального применения толтеродина подвергается метаболизму первого прохождения в печени, катализируется с помощью CYP2D6, что приводит к образованию 5-гидроксиметильного, основного фармакологически равносильного метаболита. Биодоступность толтеродина составляет 65% у лиц с пониженным метаболизмом (при отсутствии CYP2D6) и 17% - у лиц с быстрым метаболизмом.

*Распределение* толтеродина и его 5-гидроксиметильный метаболит связываются преимущественно с орозомукоидом. Несвязанные фракции составляют 3,7% и 36% соответственно. Объем распределения толтеродина составляет 113 литров.

*Выведение:* после перорального применения толтеродина метаболизируется в основном в печени. Первичный путь метаболизма - с помощью полиморфного фермента CYP2D6, что приводит к образованию 5-гидроксиметильного. В дальнейшем этот метаболит метаболизируется до метаболитов 5-карбоновой кислоты и N-дезалкилированный 5-карбоновой кислоты, которые составляют 51% и 29% метаболитов, обнаруженных в моче соответственно. Примерно у 7% популяции отсутствует активность CYP2D6. У таких пациентов (имеющих медленный метаболизм) толтеродин подвергается дезалкилированию изоферментами CYP3A4, в результате чего образуется N-дезалкилированный толтеродин, что не имеет клинического эффекта.

Другая часть популяции состоит из лиц с быстрым метаболизмом. Системный клиренс толтеродина у пациентов с быстрым метаболизмом составляет около 30 л/час. У лиц с пониженным метаболизмом сниженный клиренс приводит к значительному увеличению концентрации в сыворотке крови толтеродина (примерно семикратное значение) при концентрации 5-гидроксиметильного.

Фармакологическая активность 5-гидроксиметильного равносильна такой толтеродина.

Вследствие различий в связывании толтеродина и 5-гидроксиметильного с белками экспозиция (AUC) несвязанного толтеродина у лиц с пониженным метаболизмом близка к сумме несвязанного толтеродина и 5-гидроксиметильного производного у пациентов с активностью CYP2D6 при одинаковом режиме дозирования. Безопасность, переносимость и клинический

эффект препарата одинаковы и не зависят от фенотипа.

После применения [<sup>14</sup>C] -толтеролина примерно 77% радиоактивности выводится с мочой и 17% - с калом. Менее 1% выводится в неизмененном виде и около 4% - в виде 5-гидроксиметильного. Карбоксилированный метаболит и аналогичный ему дезалкилированный метаболит составляют примерно 51% и 29%, выводимых с мочой.

В диапазоне терапевтических доз фармакокинетика линейная.

*Особые группы пациентов.*

Нарушение функций печени у лиц с циррозом печени определяется примерно в два раза выше экспозиция несвязанного толтеролина и его 5-гидроксиметильного.

Нарушение функции почек: у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (GFR клиренс инулина  $\leq 30$  мл/мин) средняя экспозиция несвязанного толтеролина и его 5-гидроксиметильного вдвое выше. У этих пациентов уровни других метаболитов в плазме крови были значительно выше (достигали 12-кратного роста). Клиническая значимость повышенной экспозиции этих метаболитов неизвестна. Данные о нарушении функций почек слабой и умеренной степени отсутствуют.

*Дети.*

Экспозиция активного фрагмента действующего вещества на 1 мг дозы подобная у взрослых и подростков. В возрасте от 5 до 10 лет средняя экспозиция активного фрагмента действующего вещества на 1 мг дозы примерно в два раза выше, чем у взрослых.

## **Показания**

Симптоматическое лечение повышенной активности мочевого пузыря с частыми императивными позывами к мочеиспусканию и/или недержанием мочи.

## **Противопоказания**

Препарат противопоказан пациентам с:

- гиперчувствительностью к толтеролину или к вспомогательным веществам лекарственного средства;
- задержкой мочи;
- неконтролируемой закрытоугольной глаукомой;

- миастенией гравис;
- язвенным колитом тяжелой степени;
- токсичным мегаколоном.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Не рекомендуется одновременное применение препаратов системного действия с мощным угнетением CYP3A4, таких как макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства (кетоконазол и итраконазол) и антипротеаз, из-за повышения концентрации в сыворотке крови толтеродина при пониженном уровне метаболизма CYP2D6 и последующим риском передозировки (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение других препаратов, обладающих антимускариновыми свойствами, может привести к усилению терапевтического эффекта и проявлений побочных реакций. И, наоборот, терапевтический эффект толтеродина может быть снижен при одновременном применении агонистов холинергических мускариновых рецепторов.

Толтеродин может снижать терапевтические эффекты прокинетики (метоклопрамида и цизаприда).

Одновременное применение флуоксетина (мощного ингибитора CYP2D6) не приводит к клинически значимого взаимодействия, поскольку толтеродин и его зависимый от CYP2D6-метаболит - 5-гидроксиметил толтеродин - есть эквивалентными.

В исследованиях по изучению взаимодействия лекарственных средств не установлено взаимодействия с варфарином или комбинированными оральными противозачаточными средствами (этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что толтеродин не является метаболическим ингибитором CYP2D6, 2C19, 2C9, 3A4 или 1A2. Таким образом, повышение концентрации в плазме крови препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами, не ожидается в случае их комбинированного применения с толтеродином.

## **Особенности применения**

Толтеродин следует применять с осторожностью пациентам с:

- в значительной обструкции путей оттока мочи с риском задержки мочи;

- обструктивным поражением желудочно-кишечного тракта, например, пилоростенозом;
- поражением почек (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- заболеваниями печени (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»);
- вегетативной нейропатии;
- грыжей пищеводного отверстия диафрагмы;
- риском развития снижения моторики желудочно-кишечного тракта.

Многократное применение суточной дозы 4 мг (терапевтическая доза) и 8 мг (повышенная терапевтическая доза) тольтеролина немедленного высвобождения приводит к увеличению продолжительности интервала QT (см. Раздел «Фармакологические»). Клиническая значимость этих данных не установлена и зависит от индивидуальных факторов риска и восприимчивости пациента. Следует соблюдать осторожность при применении тольтеролина пациентам с факторами риска увеличения продолжительности интервала QT, в том числе:

- синдромом удлинения интервала QT врожденным или в анамнезе;
- нарушениями электролитного баланса такими как гипокалиемия, гипوماгнемия и гипокальциемия;
- брадикардией;
- уже существующими соответствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца, аритмией, сердечной недостаточностью);
- одновременным применением лекарственных средств, имеющих эффект удлинения интервала QT, в том числе антиаритмических препаратов класса IA (такие как хинидин, прокаинамид) и класса III (например, амиодарон, соталол).

Особое значение имеет применение мощных ингибиторов CYP3A4 (см. Раздел «Фармакологические»). Следует избегать совместного применения с мощными ингибиторами CYP3A4 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Как и при применении всех других симптоматических методов лечения императивных позывов к мочеиспусканию и недержание мочи, прежде чем назначать лечение, следует рассмотреть возможные органические факторы, влияющие на срочность и частоту мочеиспусканий.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Поскольку препарат может приводить к расстройствам аккомодации и влиять на скорость реакции, вероятный негативное влияние применения тольтероидина на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность.*

Данные по применению тольтероидина беременным женщинам отсутствуют. В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен, поэтому не рекомендуется применять в период беременности.

### *Кормление грудью.*

Отсутствуют данные о проникновении тольтероидина в грудное молоко. Следует избегать применения тольтероидина в период кормления грудью.

## **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза для взрослых и пожилых пациентов составляет 2 мг 2 раза в сутки.

В случае появления нежелательных побочных реакций дозу можно уменьшить до 2 мг/сут (по 1 мг 2 раза в сутки, возможно применение препаратов тольтероидина в соответствующей дозировке).

У пациентов с нарушениями функции печени и почек [скорость клубочковой фильтрации (вывод инулина)  $\leq 30$  мл/мин] рекомендуемая суточная доза составляет 2 мг/сут (по 1 мг 2 раза в сутки, возможно применение препаратов тольтероидина в соответствующей дозировке).

*Применение одновременно с ингибиторами CYP3A4* рекомендуемая суточная доза составляет 2 мг (по 1 мг 2 раза в сутки) для пациентов, которые применяют кетоконазол или другие мощные ингибиторы CYP3A4.

Эффект лечения следует оценивать через 2-3 месяца.

## **Дети**

Эффективность препарата у детей не установлена, поэтому не рекомендован для применения детям.

## **Передозировка**

Наибольшая доза, которую применяли здоровые добровольцы, составляла 12,8 мг толтеродина L-тартрата однократно. Тягостны побочными реакциями, регистрировали, были нарушения аккомодации и сложности мочеиспускание.

В случае передозировки толтеродина следует промыть желудок и назначить активированный уголь. При лечении симптомов передозировки следует применять следующие меры:

- при развитии тяжелых антихолинергических проявлений центрального происхождения (галлюцинации, значительное возбуждение) - применять физостигмин;
- при развитии тяжелых судорог или выраженного возбуждения - применять препараты бензодиазепинового ряда;
- при развитии дыхательной недостаточности - применять искусственную вентиляцию легких;
- при развитии тахикардии - применять блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов;
- при развитии задержки мочи - применять катетеризацию мочевого пузыря;
- при развитии мидриаза - применять глазные капли пилокарпина и/или содержать пациента в темном помещении.

Увеличение продолжительности интервала QT наблюдали при применении суточной дозы

8 мг толтеродина немедленного высвобождения (что вдвое превышает рекомендованную суточную дозу препарата немедленного высвобождения и втрое превышает максимальную экспозицию действия препарата с удлинением высвобождением в форме капсул), которые применяли более 4 суток. В случае передозировки толтеродином следует обеспечить проведение стандартных мер поддерживающей терапии для регулирования удлинение интервала QT.

## **Побочные реакции**

Через фармакологические эффекты толтеродина возможно развитие антимускариновых эффектов, таких как сухость слизистой оболочки рта, расстройства пищеварения и сухость слизистой оболочки глаза.

Следующие данные были получены в ходе клинических исследований и в постмаркетинговый период. Среди побочных реакций чаще всего регистрировали сухость слизистых оболочек рта - у 35% пациентов, получавших толтеродин в таблетках, и у 10% пациентов, получавших плацебо. Также очень часто проявляли головная боль - в 10,1% пациентов, получавших толтеродин в таблетках, и в 7,4% пациентов, получавших плацебо.

*Инфекции и инвазии:* часто - бронхит.

*Со стороны иммунной системы* нечасто - реакции повышенной чувствительности при отсутствии другой верификации; неизвестно - анафилактоидные реакции.

*Психические расстройства:* нечасто - нервозность; неизвестно - спутанность сознания, галлюцинации, дезориентированность.

*Неврологические расстройства:* очень часто - головная боль; часто - головокружение, сонливость, парестезии нечасто - нарушение памяти.

*Со стороны органа зрения:* часто - сухость слизистых оболочек глаза, нарушение функции зрения, в том числе нарушение аккомодации.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* часто - вертиго.

*Со стороны сердца:* часто - сердцебиение; нечасто - тахикардия, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма.

*Со стороны сосудов:* неизвестно - приливы.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - сухость слизистых оболочек рта; часто - расстройства пищеварения, запоры, боль в животе, вздутие живота, тошнота, диарея нечасто - гастроэзофагеальный рефлюкс.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - сухость кожи; неизвестно - ангионевротический отек.

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто - дизурия, задержка мочи.

*Общие нарушения:* часто - повышенная утомляемость, боль в груди, периферические отеки.

*Исследование:* часто - повышение массы тела.

При применении тольтеролина регистрировали случаи обострения симптомов деменции (спутанность, дезориентированность, ложные представления) у пациентов, принимавших ингибиторы холинэстеразы с целью лечения деменции.

*Дети.*

В клинических исследованиях количество случаев развития инфекций мочевыводящих путей, диареи и поведенческих расстройств была больше среди пациентов, получавших лечение толтеролином по сравнению с группой плацебо (инфекции мочевыводящей системы: тольтеродин - 6,8%; плацебо - 3,6%; диарея:

тольтеродин - 3,3%; плацебо 0,9%; поведенческие расстройства: тольтеродин - 1,6%; плацебо - 0,4%).

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «Зентива».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

В кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).