ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
УРОТОЛ

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: УРОТОЛ
Международное непатентованное название: толтеродин
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ
Каждая таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:
Активное вещество: толтеродина гидротартрат – 1 мг, 2 мг.
Вспомогательные вещества:
Ядро: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия (Тип А), кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат.
Оболочка:
Таблетки 1 мг: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид желтый.
Таблетки 2 мг: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид, тальк.

ОПИСАНИЕ
Таблетки 1 мг: Круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки желтого цвета.
Таблетки 2 мг: Круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки белого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
М-холиноблокатор
Код АТХ: G04BD07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Как толтеродин, так и его 5-гидроксиметильное производное высоко специфичны в отношении мускариновых рецепторов, конкурентно блокируют м-холинорецепторы с наибольшей селективностью в отношении рецепторов мочевого пузыря (в сравнении с рецепторами слюнных желез). Препарат снижает тонус гладкой мускулатуры мочевыводящих путей, сократительную активность детрузора, а также уменьшает слюноотделение.
В дозах, превышающих терапевтические, вызывает неполное опорожнение мочевого пузыря и увеличивает количество остаточной мочи.
Терапевтический эффект толтеродина достигается через 4 недели.
Толтеродин не ингибирует CYP2D6, 2C19, 3A4 или 1A2.

Фармакокинетика
Всасывание
После приема препарата внутрь толтеродин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке достигается через 1-2 ч.
В диапазоне терапевтических доз (1-4 мг) существует линейная зависимость между значением C_{max} в сыворотке крови и дозой препарата.
Абсолютная биодоступность толтеродина составляет 65% у лиц с недостаточностью CYP2D6 и 17% у большинства пациентов.

54347

Пища не влияет на биодоступность препарата, хотя концентрация толтеродина повышается, когда его принимают во время еды.

Распределение
Толтеродин и 5-гидроксиметильный метаболит связываются преимущественно с орозомукоидом. Несвязанные фракции составляют 3,7% и 36%, соответственно. Объем распределения толтеродина равняется 113 л.
Вследствие различия в связывании с белками толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) толтеродина у лиц с недостаточностью CYP2D6 близка к сумме величин AUC толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита у большинства пациентов при одинаковом режиме дозирования. Следовательно, безопасность, переносимость и клинический эффект препарата не зависят от активности CYP2D6.

Метаболизм
Толтеродин в основном метаболизируется в печени с помощью полиморфного фермента CYP2D6 с образованием фармакологически активного 5-гидроксиметильного метаболита, который затем метаболизируется до 5-карбоновой кислоты и N-дезалкилированной 5-карбоновой кислоты. 5-гидроксиметильный метаболит имеет близкие к толтеродину фармакологические свойства и у большинства пациентов существенно усиливает действие препарата.
У лиц с пониженным метаболизмом (с недостаточностью CYP2D6) толтеродин подвергается дезалкилированию изоферментами CYP3A4 с образованием N-дезалкилированного толтеродина, не обладающего фармакологической активностью.

Выведение
Системный клиренс толтеродина в сыворотке у большинства пациентов составляет около 30 л/ч. После приема препарата период полувыведения ($T_{1/2}$) толтеродина составляет 2-3 ч, а $T_{1/2}$ 5-гидроксиметильного метаболита – 3-4 ч. У лиц с пониженным метаболизмом $T_{1/2}$ около 10 ч.
Снижение клиренса исходного соединения у лиц с недостаточностью CYP2D6 ведет к повышению концентрации толтеродина (примерно в 7 раз) на фоне не поддающихся обнаружению концентраций 5-гидроксиметильного метаболита.
Примерно 77% толтеродина выводится с мочой и 17% – с калом. Менее 1% дозы выводится в неизмененном виде и около 4% – в виде 5-гидроксиметильного метаболита. 5-карбоновая кислота и N-дезалкилированная 5-карбоновая кислота составляют, соответственно, около 51% и 29% от того количества, что выводится с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях
Величина AUC толтеродина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита повышается примерно в 2 раза у больных с циррозом печени.
Средняя величина AUC толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита в 2 раза выше у пациентов с выраженным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации ≤30 мл/мин). Содержание в плазме других метаболитов у этих пациентов значительно выше (в 12 раз). Клиническое значение повышения AUC этих метаболитов неизвестно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- гиперрефлексия (гиперактивность, нестабильность) мочевого пузыря, проявляющаяся частыми, императивными позывами к мочеиспусканию, учащением мочеиспускания и/или недержанием мочи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- Задержка мочеиспускания;
- Неподдающаяся лечению закрытоугольная глаукома;
- Миастения gravis;
- Тяжелый язвенный колит;
- Мегаколон;
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью назначают препарат при выраженной обструкции нижних мочевыводящих путей из-за риска задержки мочеиспускания, при повышенном риске снижения перистальтики ЖКТ, при обструктивных заболеваниях ЖКТ (например, стеноз привратника), при почечной или печеночной недостаточности (суточная доза не должна превышать 2 мг), невропатии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

Применение при беременности и кормлении грудью
Применение толтеродина при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.
Поскольку данные по выведению толтеродина с грудным молоком отсутствуют, следует избегать применения препарата в период лактации.
Женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции во время терапии толтеродином.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат назначают внутрь по 2 мг 2 раза в день, независимо от приема пищи.
Общая доза препарата может быть уменьшена до 2 мг в сутки, основываясь на индивидуальной переносимости препарата.

При **нарушениях функции печени и/или почек**, а также при одновременном применении с кетоконазолом или другими сильными ингибиторами CYP3A4 рекомендуется снижение дозы препарата до 1 мг 2 раза в день.

Эффективность терапии должна быть повторно оценена спустя 2 - 3 месяца после начала лечения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, отек Квинке (очень редко).
Со стороны нервной системы: нервозность, нарушение сознания, галлюцинации, головокружение, сонливость, парестезия, головная боль.
Со стороны органов зрения: сухость глаз, нарушение аккомодации.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышенное сердцебиение, аритмия (редко).
Со стороны ЖКТ: сухость во рту, диспепсия, запор, боль в животе, метеоризм, рвота, редко – гастроэзофагеальный рефлюкс.
Со стороны кожных покровов: сухость кожи.
Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочеиспускания.
Прочие: повышенная утомляемость, боль в груди, периферические отеки, бронхит, увеличение массы тела.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: парез аккомодации, мидриаз, болезненные позывы на мочеиспускание, галлюцинации, сильное возбуждение, судороги, дыхательная недостаточность, тахикардия, удлинение интервала QT, задержка мочи.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь. При развитии галлюцинаций, сильного возбуждения – физостигмин, при судорогах или выраженном возбуждении – анксиолитики бензодиазепиновой структуры, при развившейся дыхательной недостаточности – ИВЛ, при тахикардии – бета-адреноблокаторы, при задержке мочи – катетеризация мочевого пузыря, при мидриазе – пилокарпин в глазных каплях и/или перевод пациента в темное помещение.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Следует избегать одновременного назначения толтеродина с сильными ингибиторами CYP3A4, такими как макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол и миконазол), ингибиторы протеаз, вследствии возможности повышения концентрации толтеродина в сыворотке крови, что увеличивает риск передозировки препарата.

Агонисты мускариновых холинергичесхих рецепторов снижают эффективность толтеродина.

Лекарственные средства, обладающие антихолинергическими свойствами, усиливают действие и повышают риск развития побочных эффектов.

Препарат ослабляет действие прокинетиков (метоклопрамид, цизаприд).

Возможно фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома P450 CYP2D6 или CYP3A4 (индукторами и ингибиторами).

Совместное применение с флуоксетином (сильный ингибитор CYP2D6, который метаболизируется до норфлуоксетина, являющегося ингибитором CYP3A4) приводит только к незначительному увеличению общей AUC толтеродина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита, что не вызывает клинически значимого взаимодействия.

Отсутствует взаимодействие с варфарином и комбинированными пероральными контрацептивами (содержащими этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Толтеродин не является ингибитором CYP2D6, 2C19, 3A4, 1A2, вследствии этого не предполагается повышение уровня препаратов, которые метаболизируются данными изоферментами, в плазме крови, при совместном приеме с толтеродином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом лечения необходимо исключить органические причины частых и императивных позывов на мочеиспускание.

Женщинам репродуктивного возраста следует назначать лечение только при условии применения надежной контрацепции.

В настоящее время безопасность и эффективность применения препарата у детей не изучена.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных реакций и хорошего зрения (может вызывать нарушения аккомодации и снижение скорости психомоторных реакций).

543 47

ФОРМА ВЫПУСКА
Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 1 мг и 2 мг. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
Список Б.
В сухом месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

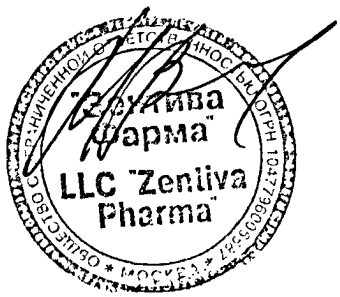
СРОК ГОДНОСТИ
3 года. Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
ЗЕНТИВА а.с., Чешская Республика
У кабеловны 130, 10237, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

Претензии по качеству препарата направлять
по адресу ООО «ЗЕНТИВА ФАРМА»:
Россия, 119017, Москва,
ул. Большая Ордынка, д. 40, стр. 4.
Тел.: (495) 721 16 66/67/68
Факс: (495) 721 16 69

Представитель фирмы
Медицинский директор



М.Ю. Вильчинская

54347

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4