

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ролитен[®], 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: толтеродин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг толтеродина (в виде тартрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ролитен показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при гиперрефлексии (гиперактивность, нестабильность) мочевого пузыря, проявляющейся частыми императивными позывами к мочеиспусканию и/или недержанием мочи.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 2 мг 2 раза в сутки.

В случае развития нежелательных реакций, доза толтеродина может быть снижена до 1 мг 2 раза в сутки (для обеспечения указанного режима дозирования следует применять лекарственные препараты толтеродина в дозировке 1 мг других производителей).

Через 2–3 месяца после начала лечения следует оценить эффективность терапии (см. раздел 5.1).

Дети

Безопасность и эффективность Ролитена у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к толтеродину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Задержка мочи;
- Закротоугольная глаукома (неподдающаяся лечению);

- Миастения gravis;
- Тяжёлый язвенный колит;
- Мегаколон;
- Нарушение функции печени;
- Тяжёлое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин);
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Выраженная инфравезикальная обструкция мочевыводящих путей;
- Обструктивные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- Автономная нейропатия;
- Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
- Риск снижения перистальтики ЖКТ;
- Применение у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT:
 - удлинение интервала QT в анамнезе;
 - нарушения водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия);
 - брадикардия;
 - заболевания сердца в анамнезе;
 - одновременное применение лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, например, антиаритмические препараты класса IA или класса III;
- Одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4.

Особые указания

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

Толтеродин не рекомендуют назначать детям, поскольку в настоящее время безопасность и эффективность применения препарата у этой категории пациентов не изучена.

Женщинам детородного возраста следует применять надёжные методы контрацепции во время терапии толтеродином.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

При сочетанном применении толтеродина с другими препаратами, обладающими антихолинергическими свойствами, возможно усиление терапевтического действия и нежелательных эффектов.

При одновременном применении толтеродина с м-холиномиметиками терапевтическое действие может снижаться.

При сочетанном применении толтеродина с метоклопрамидом и цизапридом возможно ослабление действия последних.

Фармакокинетическое взаимодействие

Возможно фармакокинетическое взаимодействие с другими препаратами, которые метаболизируются системой цитохромов P450 CYP2D6 и CYP3A4 или ингибируют их. Однако совместное применение толтеродина с флуоксетином (сильный ингибитор CYP2D6, который метаболизируется до норфлуоксетина, являющегося сильным ингибитором CYP3A4) приводит только к незначительному увеличению общей AUC толтеродина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита, что не вызывает клинически значимого взаимодействия.

Следует избегать одновременного лечения сильными ингибиторами CYP3A4, такими как антибиотики группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), ингибиторы протеазы или противогрибковые средства (кетоназол, итраконазол и миконазол).

При проведении клинических исследований установлено отсутствие взаимодействия толтеродина с варфарином и комбинированными пероральными контрацептивами (содержащими этинилэстрадиол/левоногестрел).

Клиническое исследование с применением метаболических зондов не дало никаких указаний на то, что толтеродин способен ингибировать CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 или CYP1A2.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность, лактация

Толтеродин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Поскольку толтеродин может вызывать нарушения аккомодации и снижать скорость психомоторных реакций, в период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Толтеродин может вызывать легкие или умеренно выраженные антимускариновые эффекты, такие как сухость во рту, диспепсия и снижение выделения слезной жидкости.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной таблице нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Реакции гиперчувствительности	Нечасто
	Анафилактоидные реакции	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Очень часто
	Головокружение, сонливость, нервозность, парестезия	Часто
	Нарушение памяти	Нечасто
	Нарушение сознания, галлюцинации, дезориентация, беспокойство	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нарушения зрения, включая нарушение аккомодации, ксерофтальмия (сухость склер)	Часто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Ощущение сердцебиения	Часто
	Тахикардия, сердечная недостаточность, аритмия	Нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Бронхит	Часто
	Синусит	Частота неизвестна
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Сухость во рту	Очень часто
	Диспепсия, диарея, запор, боли в животе, метеоризм, рвота	Часто
	Гастроэзофагеальный рефлюкс	Нечасто
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Дизурия, задержка мочи	Часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Вертиго, слабость, усталость, увеличение массы тела, периферические отеки, боли в груди, сухость кожных покровов	Часто
	Ангioneвротический отек, приливы крови к коже лица	Частота неизвестна

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь д. 4, стр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.ru/>

4.9. Передозировка

Наибольшая доза, которую получали добровольцы, составляла 12,8 мг толтеродина L-тарtrate за 1 прием.

Симптомы

Наиболее важными симптомами, отмечаемыми при передозировке, были нарушения аккомодации и болезненные позывы на мочеиспускание. Возможны галлюцинации, сильное возбуждение, судороги, дыхательная недостаточность, тахикардия, задержка мочи, расширение зрачков, удлинение интервала QT.

Лечение

Промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия: при выраженных центральных антихолинергических эффектах (в т.ч. галлюцинациях) — антихолинэстеразные средства; при судорогах или выраженном возбуждении — бензодиазепины; при тахикардии — бета-адреноблокаторы; при дыхательной недостаточности — искусственное дыхание; при задержке мочеиспускания — катетеризация; при расширении зрачков — пилокарпин в виде глазных капель и/или перевод пациента в темное помещение. При передозировке предпринимаются необходимые мероприятия, направленные на коррекцию удлинения интервала QT.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи.

Код АТХ: G04BD07.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Толтеродин является конкурентным антагонистом м-холинорецепторов, локализующихся в мочевом пузыре и слюнных железах. Снижает сократительную функцию мочевого пузыря и уменьшает слюноотделение. Вызывает неполное опорожнение мочевого пузыря, увеличивает количество остаточной мочи и уменьшает давление детрузора. Стойкий терапевтический эффект толтеродина достигается через 4 недели.

Толтеродин и его активный метаболит 5-гидроксиметил высоко специфичны в отношении мускариновых рецепторов, обладают селективностью в отношении рецепторов мочевого пузыря (по сравнению с рецепторами слюнных желез).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема препарата внутрь толтеродин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке крови достигается через 1-3 часа. Величина C_{max} повышается пропорционально дозе толтеродина в интервале от 1 до 4 мг.

Абсолютная биодоступность толтеродина составляет 65 % у лиц со сниженным метаболизмом (лишенных CYP2D6) и 17 % у лиц с повышенным метаболизмом (большинство пациентов).

Пища не влияет на экспозицию несвязанного толтеролина и активного 5-гидроксиметильного метаболита у лиц с повышенным метаболизмом, хотя уровень толтеролина повышается, когда его принимают во время еды.

Распределение

Равновесная концентрация достигается в течение 2 суток. Объем распределения толтеролина – 113 литров.

Биотрансформация

Толтеролин в основном метаболизируется в печени с помощью полиморфного фермента CYP2D6 с образованием фармакологически активного 5-гидроксиметильного метаболита. Дальнейший метаболизм ведет к образованию 5-карбоксильной кислоты и её N-дезалкилированных метаболитов.

У лиц с пониженным метаболизмом (лишенных CYP2D6), толтеролин не метаболизируется до активного 5-гидроксиметильного метаболита, а подвергается дезалкилированию изоферментами CYP3A4 с образованием N-дезалкилированного толтеролина, не обладающего фармакологической активностью.

Толтеролин и 5-гидроксиметильный метаболит связываются преимущественно с орзомукотидом; несвязанные фракции составляют 3,7 % и 36 % соответственно.

Элиминация

Системный клиренс толтеролина у лиц с повышенным метаболизмом составляет около 30 л/час, а период полувыведения ($t_{1/2}$) 2 – 3 часа. $t_{1/2}$ 5-гидроксиметильного метаболита составляет 3–4 часа.

После выведения ^{14}C -толтеролина примерно 77 % радиоактивной метки выводится с мочой и 17 % – с калом, при этом не менее 1 % – в неизменном виде и около 4 % в виде активного метаболита. Карбоксилированный метаболит и соответствующий ему дезалкилированный метаболит составляют около 51 % и 29 % от того количества, что выводится с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Снижение клиренса и удлинение $t_{1/2}$ (до 10 часов) толтеролина у лиц с пониженным метаболизмом ведет к повышению его концентрации (примерно в 7 раз) на фоне не поддающихся обнаружению концентраций 5-гидроксиметильного метаболита. Вследствие этого величина площади под кривой "концентрация/время" (AUC) толтеролина у лиц с пониженным метаболизмом близка к сумме величин AUC толтеролина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита у пациентов с повышенным метаболизмом при одинаковом режиме дозирования. Следовательно, безопасность, переносимости и клинический эффект препарата одинаковы, независимо от фенотипа.

Величина AUC толтеролина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита повышается примерно в 2 раза у пациентов с циррозом печени.

Средняя величина AUC толтеролина и 5-гидроксиметильного метаболита в 2 раза выше у пациентов с выраженным нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин.). Содержание в плазме крови других метаболитов у этих пациентов значительно выше (в 12 раз). Клиническое значение повышения AUC этих метаболитов неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая РН102

Кальция гидрофосфат

Карбоксиметилкрахмал натрия (Тип А)

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки:

Краситель Опадрай белый (OY-S-58910):

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол 400

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ.

3 или 6 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра

India

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Sun House, Plot No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.
107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30
Тел.: +7 (495) 771-74-27

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ролитен доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://eec.eaeunion.org/>.