

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ролитен[®]

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг
лекарственная форма, дозировка

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ролитен[®]

Международное непатентованное наименование: толтеродин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В каждой таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

Действующее вещество:

толтеродина тартрат 2 мг

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая – 52,85 мг, кальция гидрофосфат – 20,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (Тип А) – 4,00 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,40 мг, магния стеарат – 0,75 мг.

Пленочная оболочка:

Краситель Опадрай белый (OY-S-58910)* - 2,50 мг.

(* - гипромеллоза – 1,625 мг, титана диоксид – 0,500 мг, макрогол 400 – 0,250 мг, тальк – 0,125 мг).

Описание

Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

м-холиноблокатор

Код АТХ

G04BD07

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

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 желёз).

Фармакокинетика

Всасывание:

После приёма 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 (лишённых CYP_{2D6}) и 17 % у лиц с повышенным метаболизмом (большинство пациентов).

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

Распределение:

Равновесная концентрация достигается в течение 2 суток. Объём распределения толтеродина – 113 литров.

Метаболизм:

Толтеродин в основном метаболизируется в печени с помощью полиморфного фермента CYP_{2D6} с образованием фармакологически активного 5-гидроксиметильного метаболита.

Дальнейший метаболизм ведёт к образованию 5-карбоксильной кислоты и её N-дезалкилированных метаболитов.

У лиц с пониженным метаболизмом (лишённых CYP_{2D6}), толтеродин не метаболизируется до активного 5-гидроксиметильного метаболита, а подвергается дезалкилированию изоферментами CYP_{3A4} с образованием N-дезалкилированного толтеродина, не обладающего фармакологической активностью.

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

Выведение:

Системный клиренс толтеродина 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 -толтеродина 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) толтеродина у лиц с пониженным метаболизмом ведёт 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) толтеродина у лиц с пониженным метаболизмом близка к сумме величин AUC толтеродина 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 толтеродина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита повышается примерно в 2 раза у пациентов с циррозом печени.

Средняя величина AUC толтеродина 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.

Показания к применению

Гиперрефлексия (гиперактивность, нестабильность) мочевого пузыря, проявляющаяся частыми императивными позывами к мочеиспусканию и/или недержанием мочи.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата;
- задержка мочи;

- закрытоугольная глаукома (неподдающаяся лечению);
- миастения gravis;
- тяжёлый язвенный колит;
- мегаколон;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет;
- тяжёлое нарушение функции почек (СКФ \leq 30 мл/мин.);
- нарушение функции печени.

Меры предосторожности при применении

- Выраженная инфравезикальная обструкция мочевыводящих путей,
- обструктивные заболевания 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 удлинить интервал QT, например, антиаритмические препараты класса IA или класса III;
- одновременное применение с мощными ингибиторами СYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания

Способ применения и дозы

Препарат назначают внутрь по 2 мг 2 раза в сутки. В случае развития побочных эффектов, 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.

Побочное действие

Толтеродин может вызывать лёгкие или умеренно выраженные антиму斯卡риновые эффекты, такие как сухость во рту, диспепсия и снижение выделения слёзной жидкости.

По частоте побочные эффекты были разделены согласно критериям ВОЗ на следующие категории: очень часто ($\geq 1: 10$); часто ($\geq 1: 100$ и $< 1: 10$); нечасто ($\geq 1: 1000$ и $< 1: 100$); редко ($\geq 1: 10000$ и $< 1: 1000$); очень редко ($< 1: 10000$); частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто – головная боль; часто – головокружение, сонливость, нервозность, парестезия; нечасто – нарушение памяти; частота неизвестна – нарушение сознания, галлюцинации, дезориентация, беспокойство.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто – сухость во рту; часто – диспепсия, диарея, запор, боли в животе, метеоризм, рвота; нечасто – гастроэзофагеальный рефлюкс.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто – бронхит; частота неизвестна – синусит.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто – реакции гиперчувствительности; частота не известна – анафилактикоидные реакции.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто – нарушения зрения, включая нарушение аккомодации, ксерофтальмия (сухость склер).

Нарушения со стороны сердца

Часто – ощущение сердцебиения; нечасто – тахикардия, сердечная недостаточность, аритмия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто – дизурия, задержка мочи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто – вертиго, слабость, усталость, увеличение массы тела, периферические отеки, боли в груди, сухость кожных покровов; частота не известна – ангионевротический отёк, приливы крови к коже лица.

Передозировка

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

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 тёмное помещение. При передозировке предпринимаются необходимые мероприятия, направленные на коррекцию удлинения интервала QT.

Лекарственное взаимодействие

При сочетанном применении Ролитена[®] с другими препаратами, обладающими антихолинергическими свойствами, возможно усиление терапевтического действия и нежелательных эффектов.

При одновременном применении Ролитена[®] с м-холиномиметиками терапевтическое действие может снижаться.

При сочетанном применении Ролитена[®] с метоклопрамидом и цизапридом возможно ослабление действия последних.

Возможно фармакокинетическое взаимодействие с другими препаратами, которые метаболизируются системой цитохромов P₄₅₀ (CYP_{2D6} и CYP_{3A4}) или ингибируют их. Однако, совместное применение Ролитена[®] с флуоксетином (сильный ингибитор CYP_{2D6}, который метаболизируется до норфлуоксетина, являющегося сильным ингибитором CYP_{3A4}) 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 CYP_{3A4}, такими как антибиотики группы макролидов (эритромицин, кларитромицин), ингибиторы протеазы или противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол и миконазол).

При проведении клинических исследований установлено отсутствие взаимодействия Ролитена[®] с варфарином и комбинированными пероральными контрацептивами (содержащими этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Клиническое исследование с применением метаболических зондов не дало никаких указаний на то, что толтеродин способен ингибировать CYP_{2D6}, CYP_{2C19}, CYP_{2C9}, CYP_{3A4} или CYP_{1A2}.

Особые указания

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

Препарат следует принимать с осторожностью: при выраженной инфравезикальной обструкции мочевыводящих путей, обструктивных заболеваниях ЖКТ, автономной нейропатии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы; риске снижения перистальтики ЖКТ; при применении 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), при одновременном применении лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, например, антиаритмических препаратов класса IA или класса III, при одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A4.

Ролитен[®] 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 Ролитеном[®].

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

Поскольку Ролитен[®] 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.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги/ПВХ/ПВДХ. 3 или 6 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.

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

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

Изготовитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд.,

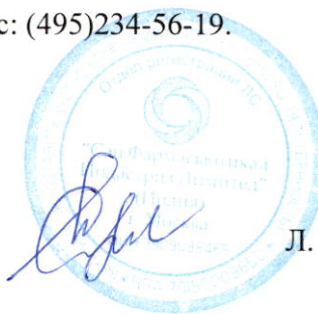
В-2, Мадкай Индастриал Эстейт, Мадкай, Понда, Гоа – 403404, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.,

В-2, Madkai Industrial Estate, Madkai, Ponda, Goa – 403404, India.

Претензии потребителей направлять в представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. по адресу: 129223, г. Москва, пр. Мира, дом. 119, строение 537/2. Тел.: (495)234-56-11/15, факс: (495)234-56-19.

Руководитель отдела регистрации ЛС



Л. С. Туниева

Исполнитель:

специалист отдела регистрации

А. Г. Сафронов