

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DETRUSITOL (ДЕТРУЗИТОЛ) 1 mg филмирани таблетки.

DETRUSITOL (ДЕТРУЗИТОЛ) 2 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа tolterodine tartrate 1 mg или 2 mg, съответстващи на 0.68 mg и 1.37 mg tolterodine.

За помощните вещества, вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Филмираните таблетки са бели, кръгли и двойноизпъкнали. Таблетката от 1 mg е маркирана с издълбани дъгички над и под буквите TO, а таблетката от 2 mg е маркирана с издълбани дъгички над и под буквите DT.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-11115, 11-11116	
разрешение за употреба №	06.04.05
667/18.01.05	<i>Милена</i>

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на нестабилен пикочен мехур с оплаквания от чести позиви за уриниране, често уриниране или незадържане на урината.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни (включително пациенти в напреднала възраст):

Препоръчва се доза от 2 mg два пъти дневно с изключение на пациенти с нарушена чернодробна функция или тежко нарушена бъбречна функция (СГФ ≤ 30 ml/min), при които препоръчителната доза е 1 mg два пъти дневно (вж. раздел 4.4). При поява на обезпокоителни нежелани реакции дозата може да бъде намалена от 2 mg на 1 mg два пъти дневно.

След 6 месеца трябва да се прецени необходимостта от продължаване на лечението.

Деца:

Безопасността и ефективността при деца все още не е установена. Поради това Detrusitol не се препоръчва при деца до натрупването на повече информация.

4.3 Противопоказания

Tolterodine е противопоказан при пациенти със:

- Задръжка на урината;
- Неконтролирана закритоъгълна глаукома;
- Миастения гравис;
- Известна свръхчувствителност към tolterodine или помощните вещества;
- Тежък улцерозен колит;
- Токсичен мегаколон.



4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Tolterodine трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти с:

- Значителна обструкция на изходния канал на пикочния мехур поради риск от задръжка на урината;
- Обструктивни гастроинтестинални заболявания, например пилорна стеноза;
- Нарушена бъбречна функция (вж. раздел 4.2);
- Чернодробно заболяване (вж. раздели 4.2 и 5.2);
- Вегетативна невропатия;
- Хиатус-херния;
- Риск от понижена гастроинтестинална перисталтика.

Както при други представители на същия клас, повишено внимание е необходимо при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT-интервала (т.е., хипокалиемия, брадикардия, и едновременно приложение на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала) и съответни предшествващи сърдечни заболявания (т.е., миокардна исхемия, аритмии, застойна сърдечна недостатъчност). (вж. раздел 5.3)

Както при всички видове лечение на нестабилен пикочен мехур, преди лечението трябва да се обмисли възможността за органични причини за позивите за уриниране и честото уриниране.

Комбинацията от tolterodine и мощни инхибитори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействия

Едновременното системно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 като макролидни антибиотици (напр. erythromycin и clarithromycin), антимикотични средства (напр. ketoconazole и itraconazole) и антипротеази не се препоръчва поради повишаване на плазмените концентрации на tolterodine при лоши CYP2D6-метаболизатори с (последващ) риск от предозирание (вж. раздел 4.4).

Едновременното лечение с други лекарства, които притежават антимускаринови свойства, може да доведе до по-подчертан терапевтичен ефект и нежелани реакции. Обратно, терапевтичният ефект на tolterodine може да бъде намален при едновременно приложение на агонисти на мускариновите холинергични рецептори.

Ефектът на прокинетици като metoclopramide и cisapride може да бъде намален от tolterodine.

Едновременното лечение с fluoxetine (мощен инхибитор на CYP2D6) не води до клинично значимо взаимодействие, тъй като tolterodine и неговият CYP2D6-зависим метаболит, 5-hydroxymethyl tolterodine, имат еднакво по сила действие.

Проучвания за лекарствени взаимодействия не са показали взаимодействия с warfarin или комбинирани перорални контрацептиви (ethinyl estradiol/levonorgestrel).

Едно клинично проучване показва, че tolterodine не е метаболитен инхибитор на CYP2D6, 2C19, 3A4 или 1A2. Следователно, не се очаква повишение на плазмените концентрации на лекарства, метаболизиращи се от изоензимните системи, при едновременно приложение с tolterodine.

4.6 Бременност и кърмене



Бременност

Липсва адекватна информация за употребата на tolterodine при бременни жени.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3). Потенциалният риск при човека е неизвестен.

Следователно, Detrusitol не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Липсва информация за екскрецията на tolterodine в майчиното мляко при хора. Tolterodine трябва да бъде избягван при кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като това лекарство може да причини нарушения на акомодацията и да промени времето за реакция, способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Предвид фармакологичния ефект на tolterodine той може да причини леки до умерени антимускаринови ефекти като сухота в устата, диспепсия и сухота в очите.

Таблицата по-долу показва данните, получени с Detrusitol в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е сухота в устата, която се е появила при 35% от пациентите, лекувани с Detrusitol таблетки и при 10% от получилите плацебо пациенти.

	Чести >1/100, <1/10	Нечести >1/1000, <1/100	Редки >1/10 000, < 1/1000
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (неуточнена)	
Психиатрични нарушения	Нервност	Обърканост	Халюцинации
Нарушения на нервната система	Замайване, сомнолентност, парестезия		
Очни нарушения	Сухота в очите, нарушено зрение, вкл. нарушена акомодация		
Сърдечни нарушения			Тахикардия
Гастроинтестинални нарушения	Диспепсия, запек, болки в корема, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Суха кожа		
Бъбречни и уринарни нарушения		Задръжка на урина	
Общи нарушения	Уморяемост, главоболие, болки в гръдния кош	Периферни отоци	



Други нежелани реакции, съобщавани при употреба на tolterodine, са анафилактоидни реакции включително ангиоедем (много рядко) и сърдечна недостатъчност (много рядко).

Палпитациите и аритмията (рядко) са познати неблагоприятни ефекти на този клас лекарства.

4.9 Предозиране

Най-високата доза tolterodine L-tartrate, давана на доброволци при хора, е 12.8 mg като еднократна доза. Най-тежките наблюдавани нежелани реакции са били нарушения на акомодацията и затруднено уриниране.

В случай на предозиране с tolterodine приложете стомашна промивка и дайте активиран въглен. Лекувайте симптоматиката по следния начин:

- Тежки централни антихолинергични ефекти (напр. халюцинации, силна възбуда): приложете physostigmine
- Гърчове или изразена възбуда: приложете бензодиазепини
- Дихателна недостатъчност: приложете командно дишане
- Тахикардия: приложете бета-блокери
- Задръжка на урина: поставете катетър
- Мидриаза: приложете pilocarpine очни капки и/или поставете пациента в тъмна стая

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: уроантиспастични средства

АТС код: G04B D07

Tolterodine е конкурентен, специфичен антагонист на мускариновите рецептори с избирателно действие върху пикочния мехур в сравнение със слюнчените жлези *in vivo*. Един от метаболитите на tolterodine (5-хидроксиметилово производно) проявява фармакологичен профил, сходен с този на изходното съединение. При екстензивни метаболитатори този метаболит допринася значително за терапевтичния ефект (вж. раздел 5.2).

Ефект от лечението може да се очаква в рамките на 4 седмици.

Ефект от лечението с Detrusitol 2 mg два пъти дневно след, съответно, 4 и 12 седмици в сравнение с плацебо (сборни данни). Абсолютна промяна и процентна промяна спрямо изходните данни.

Показател	4-седмични проучвания			12-седмични проучвания		
	Detrusitol 2 mg два пъти дневно	Плацебо	Статистическа значимост спрямо плацебо	Detrusitol 2 mg два пъти дневно	Плацебо	Статистическа значимост спрямо плацебо
Брой уринирания за 24 часа	- 1.6 (- 14%) n=392	- 0.9 (- 8%) n=189	*	- 2.3 (- 20%) n=354	- 1.4 (- 12%) n=176	
Брой епизоди на	- 1.3	- 1.0	n.s.	- 1.6	- 1.1	



инконтиненция за 24 часа	(- 38%) n=288	(- 26%) n=151		(- 47%) n=299	(- 32%) n=145	
Среден обем отделен при микция (ml)	+ 25 (+ 17%) n=385	+ 12 (+ 8%) n=185	***	+ 35 (+ 22%) n=354	+ 10 (+ 6%) n=176	***
Брой пациенти без никакви или с минимални проблеми с пикочния мехур след лечение (%)	16% n=394	7% n=190	**	19% n=356	15% n=177	n.s.

n.s. = не е значима; *= $p \leq 0.05$; **= $p \leq 0.01$; ***= $p \leq 0.001$

Клиничните ефекти на tolterodine върху QT-интервала са били проучени в множество клинични проучвания. Информацията от клиничните проучвания се базира на ЕКГ, получени при над 600 лекувани пациенти, и включва лица в напреднала възраст и такива с предшестващи сърдечносъдови заболявания. Промените в QT-интервала не показват статистически значима разлика между терапевтичните и плацебо групи. Като цяло липсва сигнификантна промяна в QT-интервала.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични характеристики, специфични за тази лекарствена форма: Tolterodine се абсорбира бързо. Както tolterodine, така и неговият 5-хидроксиметил метаболит достигат максимални серумни концентрации 1-3 часа след приема. Времето на полуживот на tolterodine, приложен под формата на таблетка, е 2-3 часа при бързи и около 10 часа при бавни метаболитатори (лишени от CYP2D6). Равновесни концентрации се достигат в рамките на 2 дни след включване на таблетките.

Храната не повлиява експозицията на несвързания tolterodine и активния 5-хидроксиметил метаболит при бързи метаболитатори, въпреки че концентрациите на tolterodine нарастват при прием с храна. Също така не се очакват клинично значими промени при бавни метаболитатори.

Абсорбция: След перорално приложение tolterodine се подлага на катализиран от CYP2D6 метаболизъм на първо преминаване през черния дроб, което води до образуването на 5-хидроксиметил производно, главен метаболит с еквивалентно фармакологично действие.

Абсолютната бионаличност на tolterodine е 17% при бързи метаболитатори – мнозинството от пациентите – и 65% при бавни метаболитатори (лишени от CYP2D6).

Разпределение: Tolterodine и неговият 5-хидроксиметил метаболит се свързват главно с орозомукоид. Несвързаните фракции са съответно 3.7% и 36%. Обемът на разпределение на tolterodine е 113 литра.

Елиминиране: След перорален прием tolterodine се метаболизира екстензивно в черния дроб. Основният метаболитен път се медира от полиморфния ензим CYP2D6 и води до образуване на 5-хидроксиметил метаболита. Впоследствие метаболизмът води до образуването на 5-карбоксилна киселина и N-деалкилирани метаболити на 5-карбоксилната киселина, които съставляват съответно 51% и 29% от метаболитите, които се откриват в урината. Една подгрупа (около 7%) от населението е лишена от CYP2D6 активност. Идентифицираният път на метаболизъм при тези лица (бавни метаболитатори) е деалкилиране посредством CYP3A4 до N-деалкилиран tolterodine, който няма принос към клиничното действие. Останалата част от населението се определя като бързи метаболитатори. Системният клирънс на tolterodine при бързи



метаболизатори е около 30 l/час. При бавните метаболизатори намаленият клирънс води до сигнификантно по-високи концентрации на tolterodine (около 7 пъти), а концентрациите на 5-хидроксиметил метаболитът са пренебрежимо ниски.

5-хидроксиметил метаболитът е фармакологично активен и има еднаква сила на действие с тази на tolterodine. Поради разликите в параметрите на свързване със серумните белтъци на tolterodine и 5-хидроксиметил метаболита, експозицията (AUC) на несвързания tolterodine при бавни метаболизатори е сходна на общата експозиция на несвързан tolterodine и 5-хидроксиметил метаболита при пациенти с налична CYP2D6 активност, които са на еднакъв режим на дозиране. Безопасността, поносимостта и клиничният отговор са сходни независимо от фенотипа.

Екскрецията на радиоактивност след приложение на [¹⁴C]- tolterodine е около 77% в урината и 17% в изпражненията. По-малко от 1% от дозата се открива като непроменено лекарство и около 4% като 5-хидроксиметил метаболит. Карбоксилираният метаболит и съответният деалкилиран метаболит представляват съответно около 51% и 29% от находката в урината.

Фармакокинетиката е линейна в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Специфични групи пациенти:

Нарушена чернодробна функция: При лица с чернодробна цироза е установена около два пъти по-висока експозиция на несвързан tolterodine и 5-хидроксиметил метаболит (вж. раздели 4.2 и 4.4).

Нарушена бъбречна функция: Средната експозиция на несвързан tolterodine и неговия 5-хидроксиметил метаболит се удвоява при пациенти с тежко бъбречно увреждане (клирънс на инулин СГФ ≤ 30 ml/мин.). При тези пациенти плазмените концентрации на други метаболити са били силно (до 12 пъти) увеличени. Клиничното значение на повишената експозиция на тези метаболити е неизвестно. Липсват данни при леки до умерени бъбречни нарушения (вж. раздели 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Във фармакологични проучвания за токсичност, генотоксичност, карциногенност и безопасност не са били наблюдавани клинично значими ефекти освен тези свързани с фармакологичното действие на лекарството.

Репродуктивни проучвания са проведени при мишки и зайци.

При мишки не е бил отчетен ефект на tolterodine върху фертилитета или репродуктивната функция. Tolterodine е предизвикал смърт и малформации на ембриона при плазмени експозиции (C_{max} или AUC) 20 или 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при лекувани хора.

При зайци не е бил установен малформативен ефект, но проучванията са били проведени при 20 или 3 пъти по-висока плазмена експозиция (C_{max} или AUC) от очакваната при лекувани хора.

Tolterodine, както и неговите активни метаболити в човешкия организъм увеличават продължителността на акционния потенциал (90% реполаризация) на влакна на Purkinje от кучета (14 – 75 пъти терапевтичните концентрации) и блокират потокът на калиеви йони в клонирани човешки ERG (ether-a-go-go-related gene) канали (0.5 – 26.1 пъти терапевтичните концентрации). При кучета удължаването на QT-интервала е било наблюдавано след приложение на tolterodine и неговите метаболити, образувани при човек (3.1 – 61.0 пъти терапевтичните концентрации). Клиничното значение на тези данни е неизвестно.

В клинични проучвания като цяло изглежда няма сигнификантни промени в QT-интервала (вж. 5.1).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Cellulose, microcrystalline
Calcium hydrogen phosphate dihydrate
Sodium starch glycollate (Type B)
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Филмова обвивка:

Филмиращите гранули съдържат:
Hypromellose
Cellulose, microcrystalline
Stearic acid
Titanium dioxide

6.2 Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани или в блистер от PVC/PVDC и алуминиево фолио с термично запечатано покритие от PVDC, или в пластмасови контейнери от полиетилен, снабдени със завинтващи се капачки от полипропилен.

Размери на опаковките:

Detrusitol таблетки се предлагат в блистери с 2x14 и 4x14 таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL

Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,

L-1855 Luxembourg

G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Detrusitol tabl.film 1 mg: 9900355



Detrusitol tabl.film 2 mg: 9900353

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Detrusitol tabl.film 1 mg x 28; x 56 – 09.11.1999

Detrusitol tabl.film 2 mg x 28; x 56 – 05.11.1999

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

