

## 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DETRUSITOL SR (ДЕТРУЗИТОЛ SR) 2 mg капсули с удължено освобождаване  
DETRUSITOL SR (ДЕТРУЗИТОЛ SR) 4 mg капсули с удължено освобождаване

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула с удължено освобождаване съдържа tolterodine tartrate 2 mg или 4 mg, съответстващи на 1.37 mg и 2.74 mg tolterodine.

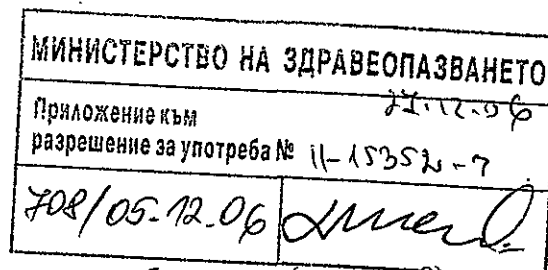
За помощните вещества вижте раздел 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули с удължено освобождаване

Капсулите с удължено освобождаване от 2 mg са синьо-зелени с бял надпис (символ и 2).

Капсулите с удължено освобождаване от 4 mg са сини с бял надпис (символ и 4).



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на *urg* инконтиненция (внезапно изпускане на урина) и/или често уриниране и чести позиви за уриниране, които може да се появят при пациенти със синдром на свръхактивен пикочен мехур.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Възрастни (включително пациенти в напреднала възраст):*

Препоръчва се доза от 4 mg един път дневно с изключение на пациенти с нарушена чернодробна функция или тежко нарушена бъбречна функция (СГФ  $\leq 30$  ml/min), при които препоръчителната доза е 2 mg един път дневно (вж. раздели 4.4 и 5.2). При поява на обезпокоителни нежелани реакции дозата може да бъде намалена от 4 mg на 2 mg един път дневно.

Капсулите с удължено освобождаване могат да се приемат с или без храна и трябва да се поглъщат цели.

След 2-3 месеца ефектът от лечението трябва да се прецени отново (вж. раздел 5.1).

*Деца:*

Безопасността и ефективността при деца все още не е установена. Поради това Detrusitol SR капсули с удължено освобождаване не се препоръчват при деца до натрупването на повече информация.

### 4.3 Противопоказания

Tolterodine е противопоказан при пациенти със:

- задръжка на урината;
- неконтролирана закритоъгълна глаукома;
- миастения гравис;
- тежък улцерозен колит;
- токсичен мегаколон
- известна свръхчувствителност към tolterodine или някое от помощните вещества.



#### 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 и 5.2);
- черnodробно заболяване (вж. раздели 4.2 и 5.2);
- вегетативна невропатия;
- хиатус-херния;
- риск от понижена гастроинтестинална перисталтика.

Многokратни перорални общи дневни дози от 4 mg (терапевтична) и 8 mg (супратерапевтична) tolterodine с незабавно освобождаване са показали, че удължават QTc-интервала (вж. раздел 5.1). Клиничното значение на тези данни е неясно и ще зависи от индивидуалните рискови фактори и наличието на чувствителност. Tolterodine трябва да се използва внимателно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT - интервала, включващи:

- вродено или документирано придобито удължаване на QT-интервала
- електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия
- брадикардия
- съответни предшестващи сърдечни заболявания (т.е., кардиомиопатия, миокардна исхемия, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност)
- съпътстващо приложение на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала, включително антиаритмични лекарства клас IA (напр. quinidine, procainamide) и клас III (напр. amiodarone, sotalol)

Това се отнася особено в случаите, когато се приемат мощни CYP3A4 инхибитори (вж. раздел 5.1).

Съпътстващо лечение с мощни CYP3A4 инхибитори трябва да се избягва (вж. раздел 4.5 Взаимодействия).

Както при всички видове лечение при симптоми на чести позиви за уриниране и urge инконтиненция, преди лечението трябва да се обмисли възможността за органични причини за позивите за уриниране и честото уриниране.

Пациенти с редки наследствени проблеми като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или недостатъчност на захараза-изомалтаза не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Лекарствени и други форми на взаимодействия

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

Едновременното лечение с други лекарства, които притежават антиму斯卡ринови 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.



Едновременно лечение с fluoxetine (моцнен 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 SR 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

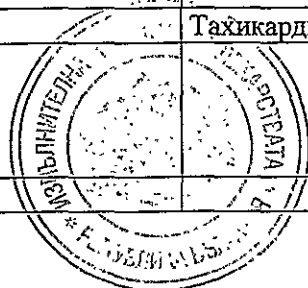
Тъй като това лекарство може да причини нарушения на акомодацията и да промени времето за реакция, способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Предвид фармакологичния ефект на tolterodine той може да причини леки до умерени антиму斯卡ринови 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 23.4% от пациентите, лекувани с Detrusitol SR, и при 7.7% от получилите плацебо пациенти.

|                               | Чести<br>(>1/100, <1/10)                                    | Нечести<br>(>1/1000, <1/100)     | Редки<br>(>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         | Суха кожа   |                                  |                                |



|                               |   |                   |  |
|-------------------------------|---|-------------------|--|
| подкожната тъкан              |   |                   |  |
| 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 анафилактични 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 tartrate, давана на доброволци при хора, е 12.8 mg като еднократна доза от лекарствената форма с незабавно освобождаване. 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.

Увеличение на QT- интервала е наблюдавано при обща дневна доза от 8 mg tolterodine с незабавно освобождаване (два пъти препоръчителната дневна доза от лекарствената форма с незабавно освобождаване и еквивалентна на три пъти максимална експозиция на лекарствената форма с удължено освобождаване), приложена в течение на четири дни. В случай на предозиране на tolterodine трябва да се предприемат стандартните поддържащи мерки за овладяване на удължаването на QT- интервала.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

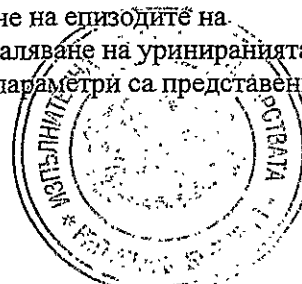
*Фармакотерапевтична група:* уроантиспастични средства

*ATC код:* G04B D07

Tolterodine е конкурентен, специфичен антагонист на мускариновите рецептори с изборително 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 метаболитори този метаболит допринася значително за терапевтичния ефект (вж. раздел 5.2).

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

В програма фаза III първичната крайна цел беше намаляване на епизодите на инконтиненция за седмица, а вторичните крайни цели бяха намаляване на уриниранята за 24 часа и увеличение на средния обем, отделен при микция. Тези параметри са представени в следващата таблица.



Ефект от лечението с Detrusitol SR 4 mg един път дневно след 12 седмици в сравнение с плацебо. Абсолютна промяна и процентна промяна спрямо изходните данни. Терапевтична разлика Detrusitol спрямо плацебо: установена средна промяна по Метода на най-малките квадрати и 95% доверителен интервал.

|  | Detrusitol SR<br>4 mg един път<br>дневно<br>(n=507) | Плацебо<br>(n=508) | Терапевтична разлика<br>спрямо плацебо: средна<br>промяна и 95% доверителен<br>интервал | Статистическа<br>значимост<br>спрямо<br>плацебо<br>(p-стойност) |
|--|---|--------------------|---|---|
| Брой епизоди на<br>инконтиненция за<br>седмица | -11.8<br>(-54%)                                     | -6.9<br>(-28%)     | -4.8<br>(-7.2; -2.5)*   | <0.001  |
| Брой уринирания<br>за 24 часа                  | -1.8<br>(-13%)                                      | -1.2<br>(-8%)      | -0.6<br>(-1.0; -0.2)  | ≤0.005  |
| Среден обем,<br>отделен при<br>микция (ml)     | +34<br>(+27%)                                       | +14<br>(+12%)      | +20<br>(14; 26)   | <0.001  |

\*) 95% доверителен интервал според Bonferroni

След 12 седмици лечение 23.8% (121/507) в групата на Detrusitol SR и 15.7% (80/508) в групата на плацебо са съобщили, че субективно са нямали или са имали минимални проблеми с пикочния мехур.

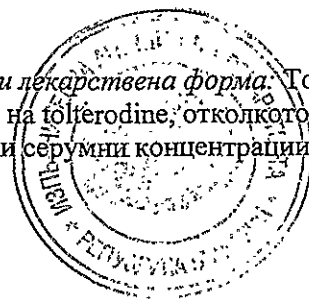
Ефектът на tolterodine беше оценен при пациенти, изследвани с уродинамични тестове в началото на проучването, и в зависимост от уродинамичния резултат те бяха разпределени в уродинамично позитивна (моторни позиви) или уродинамично негативна (сензорни позиви) група. Във всяка група пациентите бяха рандомизирани да получават или tolterodine или плацебо. Проучването не предостави убедително доказателство, че tolterodine има ефекти спрямо плацебо при пациенти със сензорни позиви.

Клиничните ефекти на tolterodine върху QT - интервала бяха проучени в ЕКГ-ми, получени от над 600 лекувани пациента, включително пациенти в напреднала възраст и пациенти с предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Промените в QT - интервала не се различаваха сигнификантно между плацебо и лекуваните групи.

Ефектът на tolterodine върху QT - удължаването беше изследван допълнително при 48 здрави доброволци от мъжки и женски пол на възраст между 18 и 55 години. На участниците бяха приложени 2 mg два пъти дневно и 4 mg два пъти дневно tolterodine като лекарствена форма с незабавно освобождаване. Резултатите (коригирани по Fridericia) при максимална концентрация на tolterodine (1 час) показаха средно увеличение на QTc - интервала от 5.0 и 11.8 msec за дози tolterodine 2 mg два пъти дневно и 4 mg два пъти дневно, съответно, и 19.8 msec за тоxифлохасин (400 mg), който беше използван като активен вътрешен контрол. Един фармакокинетичен/фармакодинамичен модел оценява, че увеличенията на QTc - интервала при бавните метаболитатори (лишени от CYP2D6), лекувани с tolterodine 2 mg два пъти дневно, са сравними с тези, наблюдавани при бързите метаболитатори, получаващи 4 mg два пъти дневно. И при двете дози tolterodine, нито един индивид, независимо от неговия метаболитен профил, не е надхвърлил 500 msec за абсолютния QTcF или 60 msec за промяната от началното състояние, които се приемат за прагове в конкретния случай. Дозата от 4 mg два пъти дневно съответства на максималната експозиция (Stax) на три пъти експозицията, която се получава при най-високата терапевтична доза на капсулите Detrusitol SR.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични характеристики, специфични за тази лекарствена форма: Tolterodine капсули с удължено освобождаване дават по-бавна абсорбция на tolterodine, отколкото дават таблетките с незабавно освобождаване. В резултат максимални серумни концентрации се



наблюдават 4 (2-6) часа след прием на капсулите. Явният полуживот на tolterodine, приложен под формата на капсула, е около 6 часа при бързи и около 10 часа при бавни метаболитори (лишени от CYP2D6). Равновесни концентрации се достигат в рамките на 4 дни след приложение на капсулите.

Храната не повлиява бионаличността на капсулите.

**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 метаболитори – мнозинството от пациентите – и 65% при бавни метаболитори (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 медуира от полиморфния ензим CYP2D6 и води до образуване на 5-хидроксиметил метаболита. Впоследствие метаболитът 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 метаболитори) е деалкилиране посредством CYP3A4 до N-деалкилиран tolterodine, който няма принос към клиничното действие. Останалата част от населението се определя като бързи метаболитори. Системният клирънс на tolterodine при бързи метаболитори е около 30 l/час. При бавните метаболитори 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 метаболитори 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.

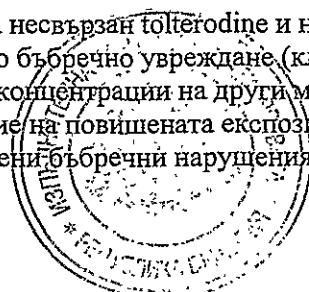
Екскрецията на радиоактивност след приложение на [<sup>14</sup>C]-tolterodine е около 77% в урината и 17% в изпражненията. По-малко от 1% от дозата се открива като непроменено лекарство и около 4% като 5-хидроксиметил метаболит. Карбоксилираният метаболит и съответният деалкилиран метаболит представляват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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Съдържание на капсулите с удължено освобождаване:*

Захарни сфери (съдържащи sucrose и maize starch)

Hypromellose

Surelease E-7-9010 clear:

Ethylcellulose

Medium Chain Triglycerides

Oleic acid

*Съдържание на обвивката на капсулите с удължено освобождаване:*

Gelatin

*Печатно мастило:*

Shellac glaze

Titanium dioxide, E 171

Propylene glycol

Simeticone

*Оцветители в синьо-зелените капсули с удължено освобождаване от 2 mg:*

Indigo carmine, E132

Yellow iron oxide, E172

Titanium dioxide, E 171

*Оцветители в сините капсули с удължено освобождаване от 4 mg:*

Indigo carmine, E132

Titanium dioxide, E 171

### 6.2 Физико-химични несъвместимости



Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Бутилки: съхранявайте в оригиналната опаковка.

Блистери: съхранявайте опаковката във външната картонена опаковка.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Detrusitol SR капсули с удължено освобождаване са опаковани или в блистер от PVC/PVDC и алуминиево фолио с термично запечатано покритие от PVDC, или в бутилки от HDPE, снабдени със завинтващи се капачки от полипропилен.

*Размери на опаковките:*

Detrusitol SR капсули с удължено освобождаване се предлагат в опаковка със 7, 14, 28, 49, 84, 30, 90 или 100 капсули.

Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

### 6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

## 10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

