

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

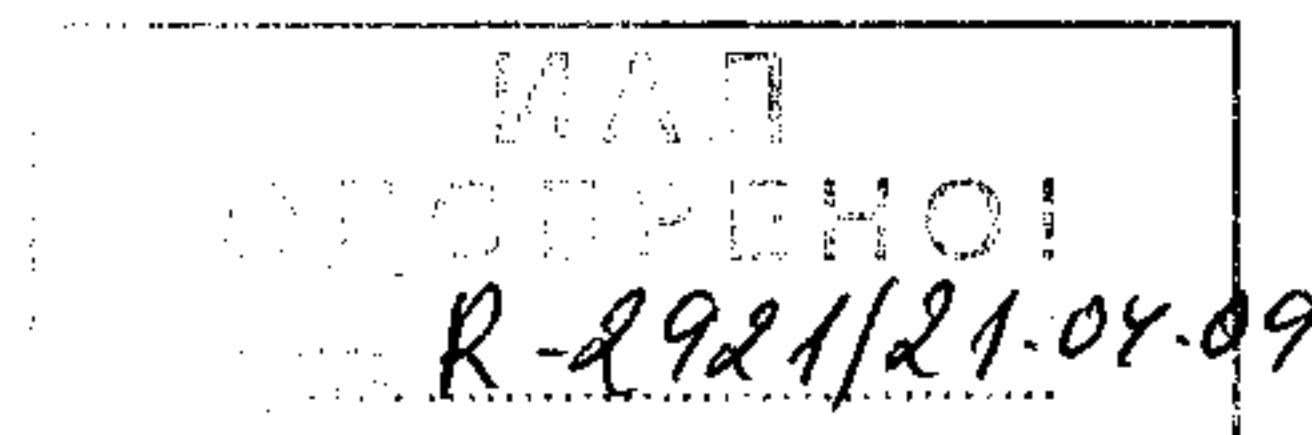
### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

#### UROFLOW 1

(УРОФЛОУ 1 mg филмирани таблетки)

#### UROFLOW 2

(УРОФЛОУ 2 mg филмирани таблетки)



### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

UROFLOW 1: всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg толтеродин хидрогенартарат.

UROFLOW 2: всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg толтеродин хидрогенартарат.

За пълен списък на помощните вещества вж. Раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

UROFLOW 1: жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки

UROFLOW 2: бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на хиперактивен пикочен мехур със симптоми за неотложно и често уриниране или невъзможност за задържане.

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

*Възрастни (включително пациенти в напреднала възраст):*

Препоръчителната доза е 2 mg два пъти дневно с изключение за пациентите с увредена чернодробна функция или тежко увреждане на бъбречните функции ( $GFR \leq 30$  ml/min), за които препоръчителната доза е 1 mg два пъти дневно (вж. раздел 4.4). В случай на неприятни нежелани ефекти, дозата може да бъде намалена от 2 mg на 1 mg два пъти дневно.

Ефекта от лечението трябва да бъде преразгледан след 2-3 месеца (вж. раздел 5.1)

#### Педиатрични пациенти

Ефикасността на tolterodine при деца не е изследвана (вж. раздел 5.1). Поради тази причина tolterodine не се препоръчва за употреба при деца.



### 4.3 Противопоказания

Tolterodine е противопоказан при пациенти с:

- Задържане на урина
- Неконтролирана тясно-ъгълна глаукома
- Миастения гравис
- Свръхчувствителност към tolterodine hydrogen tartrate или някое от помощните вещества
- Тежък улцерозен колит
- Токсичен мегаколон

### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Tolterodine трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти, страдащи от:

- значителна обструкция на изходния канал на пикочния мехур с риск от задържане на урината;
- обструктивни гастроинтестинални заболявания, напр. пилорна стеноза;
- бъбречни увреждания (вж. раздел 4.2);
- чернодробно заболяване (вж. раздели 4.2 и 5.2);
- вегетативна невропатия;
- хиатус-херния;
- риск от понижена гастроинтестинална перисталтика.

Повтарянето на препоръчаната дневна доза от tolterodine с незабавно освобождаване 4 mg (терапевтична доза) и 8 mg (свръхдозирание) води до удължаване на QT- интервала.

Както и при други представители на същия клас, повишено внимание е необходимо при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT-интервала (напр. вродено или придобито QT удължаване, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, брадикардия, едновременно приложение на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала), както и при пациенти с предшестващи сърдечни заболявания (кардиомиопатия, миокардна исхемия, аритмия, конгестивна сърдечна недостатъчност) (вж. раздел 5.3).

Както при всички видове лечение на нестабилен пикочен мехур, преди лечението трябва да се разгледа 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).

### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 пациенти с лош CYP2D6 метаболизъм поради риск от предозиране, произтичащ от този факт.

Едновременното лечение с лекарствени продукти с мощни анти- мускаринови характеристики 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 (ethinylestradiol/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, употребата на tolterodine по време на бременност не се препоръчва.

##### Кърмене

Няма достатъчно данни за екскрецията на tolterodine в майчиното мляко. Следователно 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 антимуускаринови ефекти като сухота в устата, диспепсия и сухота в очите.

Таблицата по-долу показва данните, получени в клинични и пост-маркетингови проучвания с tolterodine. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е





сухота в устата, появила се при 35 % от пациентите, лекувани с tolterodine и при 10 % при получилите плацебо пациенти.

Нежеланите лекарствени реакции са представени по анатомични системи на човешкото тяло, както следва: *много чести* ( $\geq 1/10$ ); *чести* ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); *нечести* ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); *редки* ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); *много редки* ( $< 1/10\ 000$ ), *неизвестни* (не могат да се оценят от наличните данни)

Класификация на MedDRA Система орган клас	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност (неуточнена)	
Психични нарушения	Нервност	Обърканост	Халюцинации
Нарушения на нервната система	Замайване, сомнолентност, парастезия, главоболие		
Нарушения на очите	Сухота в очите, нарушено зрение, вкл. нарушена акомодация		
Сърдечни нарушения			Тахикардия
Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия, запек, болки в корема, флатуленция, повръщане		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Суха кожа		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Задържане на урина	
Общи нарушения	Умора, болки в гръдния кош	периферен едем	

Други нежелани реакции, съобщавани при употреба на tolterodine са анафилактични реакции, включително ангиоедем (много рядко,  $< 1/10\ 000$ ) и сърдечна недостатъчност (много рядко,  $< 1/10\ 000$ ).

Палпитации и аритмия (рядко,  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) са познати неблагоприятни реакции на този клас лекарства.

#### Педиатрични пациенти

В две педиатрични рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания във фаза III, в продължение на повече от 12 седмици са набрани 710 пациента. Съотношението на пациентите с уринарни инфекции, диария и необичайно поведение беше по-високо от пациентите третирани с tolterodine (инфекции на уринарния тракт: tolterodine 6.8 %, плацебо 3.6 %; диария: tolterodine 3.3 %, плацебо 0.9 %; необичайно поведение: tolterodine 1.6 %, плацебо 0.4 %) (вж. раздел 5.1)



## 4.9. Предозиране

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

В случай на предозиране се прилага стомашна промивка и активен въглен.

Лечението на симптомите е следното:

- Тежки централни антихолинергични ефекти (напр. халюцинации, силна възбуда):  
лечение с physostigimine
- Продължителна възбуда и спазми: лечение с benzodiazepine;
- Дихателна недостатъчност: командно дишане;
- Тахикардия лечение с бета-блокери;
- Задържане на урина: катетризация;
- Мидриаза: лечение с pilocarpine очни капки и/или поставете пациента в тъмна стая

Увеличаването на QT-интервала беше наблюдавано при тотална дневна доза от 8 mg с незабавно освобождаване на tolterodine (двойна от препоръчваната дневна доза с незабавно освобождаване и еквивалентна на три пъти максималната доза на капсули удължено освобождаване) прилагана над четири дни. В случай на предозиране с tolterodine, трябва да бъдат предприети стандартните мерки за поддържане на QT удължаването в норма.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: уроантиспастични средства  
АТС код: G04B D07

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

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



Таблицата по-долу представя сравнение на ефекта от лечение с доза 2 mg 2x дневно за период от 4 и 12 седмици с този на плацебо; Абсолютна промяна и процентна промяна спрямо изходните данни.

Показател	4- седмични проучвания			12- седмични проучвания		
	tolterodine 2 mg 2 x дневно	Плацебо	Статистическа значимост спрямо плацебо	tolterodine 2 mg 2 x дневно	Плацебо	Статистическа значимост спрямо плацебо
Брой уринирания за 24 часа	-1.6 (-14 %) n=392	-0.9 (-8 %) N=189	*	-2.2 (-20 %) n=354	-1.4 (-12 %) n=176	**
Брой епизоди на инконтиненция за 24 часа	-1.3 (-38 %) n=288	-1.0 (-26 %) N=151	неуточнена	-1.6 (-47 %) n=299	-1.1 (-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 с никакви или минимални проблеми с пикочния мехур след лечение(%)	16 % n=394	7 % N=190	**	19 % n=356	15 % n=177	Незначителен

\* =  $p \leq 0.05$ ; \*\* =  $p \leq 0.01$ ; \*\*\* =  $p \leq 0.001$

Клиничните ефекти на tolterodine върху QT-интервала са били изследвани 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 значима промяна в QT-интервала.

#### Педиатрични пациенти

Ефикасността сред педиатричното население не е изследвана. Като се използваха tolterodine капсули с удължено освобождаване бяха проведени са две педиатрични рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания във фаза III, в продължение на повече от 12 седмици. Бяха изследвани общо 710 педиатрични пациенти (486 на tolterodine и 224 на плацебо), на възраст 5-10 години с често уриниране и страдащи от уринарна инконтиненция при императивен позив. Няма данни за разлика между двете групи пациенти наблюдавани при всяко изследване по отношение на промяна в нормата на броя епизоди на инконтиненция седмично. (Виж Раздел 4.8)





## 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. Полуразпадът на tolterodine, приложен под формата таблетка, е 2-3 часа при бързи и около 10 часа при бавни метаболитатори (с дефицит на CYP2D6). Равновесни плазмени концентрации се достигат в рамките на два дни след включване на таблетките.

Храната не повлиява експозицията на несвързания tolterodine и активния 5-хидромекситил метаболит при бързи метаболитатори, въпреки че концентрациите на tolterodine нарастват при прием на храна. Клинично значими промени не се очакват 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 съответно 65 % при бавни метаболитатори (CYP2D6 дефицит).

*Разпределение:* Tolterodine и активния 5-хидромекситил 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 метаболит. По-нататъшния метаболизъм води до образуване 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 ензим до N-деалкилиран tolterodine, който няма принос към клиничния ефект. Останалата част от населението се определя като бързи метаболитатори. Системния клирънс на tolterodine при бързи метаболитатори е около 30l/h. При бавните метаболитатори намаленият клирънс води до значимо по-високи концентрации на tolterodine (около 7-пъти), а концентрациите на 5-хидромекситил метаболита са пренебрежимо ниски.

5-хидромекситил метаболитът е фармакологично активен и има еднаква сила на действие с tolterodine. Поради разликите в параметрите на tolterodine и 5-хидромекситил метаболита, експозицията (AUC) на несвързания tolterodine при бавни метаболитатори е сходна с общата експозиция на несвързан tolterodine и 5-хидромекситил 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]- белязан 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-хидромекситил метаболит. Карбоксилираният метаболит и съответният деалкилиран метаболит представляват съответно около 51 % и 29 % от обема на находката в урината.

Фармакокинетиката е линейна в рамките на терапевтичния дозов интервал..

#### *Специфични групи пациенти:*

Чернодробна недостатъчност: при лица с чернодробна цироза е установена около два пъти по-висока експозиция на несвързан tolterodine и съответно - 5-хидромекситил метаболит (вж. раздели 4.2 и 4.4).

Бъбречна недостатъчност: При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс GFR ≤ 30 ml/min) средната експозиция на несвързан tolterodine и неговия 5-хидромекситил метаболит се удвоява. При тези пациенти плазмените концентрации на други метаболити са подчертано увеличени (до 12-пъти). Клиничното значение на повишената експозиция на тези метаболити е неизвестно. Липсват данни при леки и умерени бъбречни нарушения. (вж. раздели 4.2 и 4.4).

#### Педиатрични пациенти:

Ефектът от активна половин доза за mg е подобна при възрастни и младежи. Средният ефект от активна половин доза за mg е приблизително два пъти по-висок при деца между 5 – 10 години в сравнение с този при възрастни (вж. раздели 4.2 и 5.1)

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Фармакологичните проучвания за токсичност, генотоксичност, карциногенност и безопасност не са показали клинично-значими ефекти, освен тези, свързани с фармакологичното действие на лекарството.

Репродуктивни проучвания са проведени върху мишки и зайци.

Не е бил отчетен ефект на tolterodine върху фертилитета или репродуктивната функция на мишки. Смърт и малформации на ембриона, причинени от tolterodine са наблюдавани при плазмени експозиции (C<sub>max</sub> или AUC) 20 пъти, съответно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при лекувани хора.

При зайци не е бил установен малформативен ефект, въпреки че проучванията са проведени при 20 или респ. 3 пъти по-висока плазмена експозиция (C<sub>max</sub> 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 ether-a-go-go-related genes (hERG) канали (0.5–26.1 пъти терапевтични концентрации). При кучета удължаването на QT-интервала е било наблюдавано след приложение на tolterodine и неговите метаболити, образувани при човек (at 3.1 – 61.0 пъти терапевтични концентрации). Клиничното значение на тези данни е неизяснено.





В клинични проучвания като цяло изглежда няма значими промени на QT-интервала (вж. раздел 5.1).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сърцевина:

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен глюколат (тип А)

Силициев диоксид, колоидален безводен

Натриев стеарилфумарат

Филмова обвивка:

UROFLOW 1: хипромелоза 2910/5, макрогол 6000, титаниев диоксид (Е 171), жълт железен оксид (Е 172), талк.

UROFLOW 2: хипромелоза 2910/5, макрогол 6000, титаниев диоксид (Е 171), талк.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригинална опаковка за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Прозрачни PVC/PVdC/алуминиеви блистери.

Размер на опаковката: 28, 56 филмирани таблетки.

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

### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.,  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10,  
Чешка Република

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

