Детрузитол (таблетки)



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Толтеродин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне с выгравированными дугами над и под буквами "TO".

	1 таб.
толтеродина* L-тартрат	1 мг,
что эквивалентно содержанию толтеродина*	0.68 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфата дигидрат, натрия крахмала гликолат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, гипромеллоза, стеариновая кислота, титана диоксид.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
60 шт. - флаконы (1) - пачки картонные.

* *непатентованное международное наименование, рекомендованное ВОЗ - тольтеродин.*

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне с выгравированными дугами над и под буквами "DT".

	1 таб.
толтеродина* L-тартрат	2 мг,
что эквивалентно содержанию толтеродина*	1.37 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфата дигидрат, натрия крахмала гликолат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, гипромеллоза, стеариновая кислота, титана диоксид.

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
60 шт. - флаконы (1) - пачки картонные.

* *непатентованное международное наименование, рекомендованное ВОЗ - тольтеродин.*

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат, снижающий тонус гладкой мускулатуры мочевыводящих путей. Конкурентный блокатор м-холинорецепторов с наибольшей селективностью в отношении рецепторов мочевого пузыря. Как толтеродин, так и его 5-гидроксиметильное производное высоко специфичны в отношении мускариновых рецепторов и не оказывают существенного влияния на другие рецепторы.

Препарат снижает сократительную активность детрузора, а также уменьшает слюноотделение.

В дозах, превышающих терапевтические, вызывает неполное опорожнение мочевого пузыря и увеличивает количество остаточной мочи.

Терапевтический эффект толтеродина достигается через 4 недели.

Толтеродин не ингибирует CYP2D6, 2C19, 3A4 или 1A2.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема препарата внутрь толтеродин быстро всасывается из ЖКТ, причем после приема таблеток он всасывается быстрее, чем после приема капсул. После приема таблеток C_{max} в сыворотке достигается через 1-2 ч, после приема капсул - через 2-6 ч.

В диапазоне терапевтических доз (1-4 мг) существует линейная зависимость между значением C_{max} в сыворотке крови и дозой препарата.

Абсолютная биодоступность толтеродина составляет 65% у лиц с недостаточностью CYP2D6 и 17% у большинства пациентов.

Пища не влияет на биодоступность препарата, хотя концентрация толтеродина повышается, когда его принимают во время еды.

Распределение

C_{ss} достигается в течение 2 дней после приема таблеток и в течение 4 дней после приема капсул. V_d толтеродина - 113 л.

Толтеродин и 5-гидроксиметильный метаболит связываются преимущественно с орозомукоидом; несвязанные фракции составляют 3.7% и 36% соответственно.

Вследствие различия в связывании с белками толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита величина AUC толтеродина у лиц с недостаточностью CYP2D6 близка к сумме величин AUC толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита у большинства пациентов при одинаковом режиме дозирования. Следовательно безопасность, переносимость и клинический эффект препарата не зависят от активности CYP2D6.

Метаболизм

Толтеродин в основном метаболизируется в печени с помощью полиморфного фермента CYP2D6 с образованием фармакологически активного 5-гидроксиметильного метаболита, который затем метаболизируется до 5-карбоновой кислоты и N-дезалкилированной 5-карбоновой кислоты. 5-гидроксиметильный метаболит имеет близкие к толтеродину фармакологические свойства и у большинства пациентов существенно усиливает действие препарата.

У лиц с пониженным метаболизмом (с недостаточностью CYP2D6) толтеродин подвергается дезалкилированию изоферментами CYP3A4 с образованием N-дезалкилированного толтеродина, не обладающего фармакологической активностью.

Выведение

Системный клиренс толтеродина в сыворотке у большинства пациентов составляет около 30 л/ч. После приема таблеток $T_{1/2}$ толтеродина составляет 2-3 ч, а $T_{1/2}$ 5-гидроксиметильного метаболита - 3-4 ч. После приема капсул $T_{1/2}$ как толтеродина, так и 5-гидроксиметильного метаболита составляет 6 ч. У лиц с пониженным метаболизмом $T_{1/2}$ после приема как таблеток, так и капсул составляет около 10 ч.

Снижение клиренса исходного соединения у лиц с недостаточностью CYP2D6 ведет к повышению концентрации толтеродина (примерно в 7 раз) на фоне не поддающихся обнаружению концентраций 5-гидроксиметильного метаболита.

Примерно 77% толтеродина выводится с мочой и 17% - с калом. Менее 1% дозы выводится в неизмененном виде и около 4% - в виде 5-гидроксиметильного метаболита. 5-карбоновая кислота и N-дезалкилированная 5-карбоновая кислота составляют, соответственно, около 51% и 29% от того количества, что выводится с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

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

Показания к применению:

— гиперактивность мочевого пузыря, проявляющаяся частыми, императивными позывами к мочеиспусканию, учащением мочеиспускания и/или недержанием мочи.

Противопоказания:

— задержка мочеиспускания;

— неподдающаяся лечению закрытоугольная глаукома;

— myasthenia gravis;

— тяжелый язвенный колит;

— мегаколон;

— установленная повышенная чувствительность к толтеродину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* назначают препарат при выраженной обструкции нижних мочевыводящих путей из-за риска задержки мочеиспускания, при повышенном риске снижения перистальтики ЖКТ, при обструктивных заболеваниях ЖКТ (например, стеноз привратника), при почечной или печеночной недостаточности (суточная доза не должна превышать 2 мг), невропатии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, а также детям и подросткам в возрасте до 18 лет.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают в суточной дозе 4 мг: таблетки, покрытые оболочкой, - по 2 мг 2 раза/сут, капсулы пролонгированного действия - по 4 мг 1 раз/сут.

Общая доза препарата может быть уменьшена до 2 мг/сут, основываясь на индивидуальной переносимости препарата.

При **нарушениях функции печени и/или почек**, а также при одновременном применении с кетоконазолом или другими сильными ингибиторами CYP3A4 рекомендуемая суточная доза составляет 2 мг: таблетки, покрытые оболочкой, - по 1 мг 2 раза/сут, капсулы пролонгированного действия - по 2 мг 1 раз/сут.

Побочное действие:

Побочные эффекты, связанные с антихолинергическим действием: часто (более 10%) - сухость во рту; иногда (1-10%) - снижение слезоотделения (ксерофтальмия), нарушения аккомодации; редко (менее 1%) - задержка мочеиспускания.

Со стороны пищеварительной системы: иногда (1-10%) - диспепсия, запор, боли в животе, метеоризм, рвота; редко (менее 1%) - гастроэзофагеальный рефлюкс.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: иногда (1-10%) - головная боль, головокружение, слабость, сонливость, усталость, нервозность, нарушения зрения; редко (менее 1%) - спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда (1-10%) - дизурия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко (менее 1%) - приливы крови к коже лица, тахикардия, ощущение сильного сердцебиения, периферические отеки.

Аллергические реакции: редко (менее 1%) - анафилактические реакции, включая ангионевротический отек.

Побочные эффекты, обусловленные приемом препарата в таблетках: иногда (1-10%) - боль в груди, сухость кожи,

бронхит, увеличение массы тела.

Побочные эффекты, обусловленные приемом препарата в капсулах пролонгированного действия: иногда (1-10%) - синусит.

Передозировка:

Наиболее важные *симптомы:* нарушения аккомодации и затрудненное мочеиспускание, а также возможны галлюцинации, сильное возбуждение, судороги, нарушение дыхания, тахикардия, задержка мочеиспускания, расширение зрачков.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия: при развитии галлюцинаций — физостигмин, при судорогах или выраженном возбуждении — анксиолитики бензодиазепиновой структуры, при развившейся дыхательной недостаточности - искусственное дыхание; при тахикардии - бета-адреноблокаторы; при задержке мочеиспускания - катетеризация мочевого пузыря; при мидриазе - пилокарпин в глазных каплях и/или перевод пациента в темное помещение. При передозировке предпринимаются необходимые мероприятия, направленные на удлинение интервала QT.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Адекватных и контролируемых исследований безопасности применения препарата при беременности не проводилось, поэтому применение Детрузитола при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Поскольку данные по выведению толтеродина с грудным молоком отсутствуют, следует избегать применения препарата в период лактации.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции во время терапии Детрузитолом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

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

Возможно фармакокинетическое взаимодействие с препаратами, которые метаболизируются изоферментами 2D6 или 3A4 системы цитохрома P450 или являются ингибиторами или индукторами этих изоферментов.

У пациентов с недостаточностью CYP2D6 следует избегать одновременного назначения с Детрузитолом сильных ингибиторов CYP3A4, таких как антибиотики группы макролидов (эритромицин и кларитромицин), противогрибковые препараты (итраконазол, кетоконазол и миконазол), в связи с увеличением концентрации толтеродина в сыворотке крови и риском передозировки.

Совместное применение Детрузитола с флуоксетином (сильный ингибитор CYP2D6, который метаболизируется до норфлуоксетина, являющегося ингибитором CYP3A4) приводит только к незначительному увеличению общей AUC толтеродина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита, что не сопровождается клинически значимыми реакциями.

Толтеродин не взаимодействует с варфарином или комбинированными пероральными контрацептивами (содержащими этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Особые указания и меры предосторожности:

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

При изучении препарата влияние на интервал QT оказалось более выраженным в дозе более 8 мг/сут (что в 2 раза превышает терапевтическую дозу - 4 мг), а также у пациентов с менее активным CYP2D6.

При совместном приеме моксифлоксацина и толтеродина в дозе 8 мг/сут влияние последнего на интервал QT не было столь выраженным в сравнении с четырехдневной терапией толтеродином, однако достоверность приведенных данных не доказана.

Поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам с документированным врожденным или приобретенным удлиненным интервалом QT, а также принимающим антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол).

При одновременном применении с ингибиторами CYP3A4, такими как антибиотики группы макролидов (эритромицин, кларитромицин) или противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол и миконазол), следует снизить общую суточную дозу до 2 мг.

Использование в педиатрии

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* назначают препарат при почечной недостаточности.

При **нарушениях функции почек** рекомендуемая суточная доза составляет 2 мг: таблетки, покрытые оболочкой, - по 1 мг 2 раза/сут, капсулы пролонгированного действия - по 2 мг 1 раз/сут.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* назначают препарат при печеночной недостаточности.

При **нарушениях функции печени** рекомендуемая суточная доза составляет 2 мг: таблетки, покрытые оболочкой, - по 1 мг 2 раза/сут, капсулы пролонгированного действия - по 2 мг 1 раз/сут.

Применение в детском возрасте

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

Условия хранения:

Список Б. Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности таблеток, покрытых оболочкой, - 3 года; капсул пролонгированного действия - 2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Detruzitol_tabletki