

**АНЕКС I:
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толтекон 4 mg твърди капсули с удължено освобождаване

Toltecon 4 mg prolonged-release capsules, hard

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула с удължено освобождаване съдържа 4 mg толтеродинов тартарат (*tolterodine tartrate*), еквивалентни на 2,74 mg толтеродин (*tolterodine*).

За пълният списък на помощни вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула с удължено освобождаване.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190176
Разрешение №	B6/MKMP-4663
Одобрение №	18-07-2019

Капсула със синьо капаче/синьо тяло размер „3“, с означение с бяло мастило „L 33“ върху капачето и „4“ върху тялото, съдържаща почти бели до светложълтеникави пелети с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Симптоматично лечение на императивна инконтиненция и/или често уриниране и императивни позиви за уриниране, които могат да се появят при пациенти със синдром на хиперактивен пикочен мехур.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст):

Препоръчителната доза е 4 mg веднъж дневно с изключение на пациенти с увредена чернодробна функция или тежко увреждане на бъбречните функции (GFR ≤ 30 ml/min), за които препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно (вижте точка 4.2). В случаи на обезпокоителни нежелани реакции, дозата може да бъде намалена от 4 mg на 2 mg веднъж дневно.



Капсулите с удължено освобождаване може да се приемат със или без храна и трябва да се поглъщат цели. Ефектът от лечението трябва да бъде преразгледан след 2-3 месеца (вижте точка 5.1).

Педиатрична популация:

Ефикасността на Толтекон при деца не е доказана (вижте точка 5.1). Поради тази причина Толтекон не се препоръчва за употреба при деца.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Толтеродин е противопоказан при пациенти, страдащи от:

- ретенция на урина;
- неконтролирана тесноъгълна глаукома;
- миастения гравис;
- тежък улцерозен колит;
- токсичен мегаколон.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Толтеродин 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;
- бъбречно увреждане (вижте точка 4.2);
- чернодробно заболяване (вижте точки 4.2 и 5.2);
- вегетативна невропатия;
- хиатална херния;
- риск от забавена гастро-интестинална перисталтика.

Многократният перорален прием на обща дневна доза от 4 mg (терапевтична доза) и 8 mg (супратерапевтична доза) толтеродин с незабавно освобождаване води до удължаване на QTc -интервала (вижте точка 5.1). Клиничното значение на този данни не е ясно и ще зависи от индивидуалните за пациента рискови фактори и показаната чувствителност.



Толтеродин трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT-интервала, включително:

- вродено или документирано придобито QT удължаване;
- електролитни нарушения като хипокалиемия, хипомагнезиемия и хипокалциемия;
- брадикардия;
- свързани предшестващи сърдечни заболявания (напр. кардиомиопатия, миокард на исхемия, аритмия, конгестивна сърдечна недостатъчност);
- едновременно приложение на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала, включително клас IA (напр. хинидин, прокаинамид) и клас III (напр. амиодарон, соталол) антиаритмични лекарства.

Това важи особено, когато се приемат мощни CYP3A4 инхибитори (вижте точка 5.1)

Съпътстващото лечение с мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва (вижте точка 4.5).

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

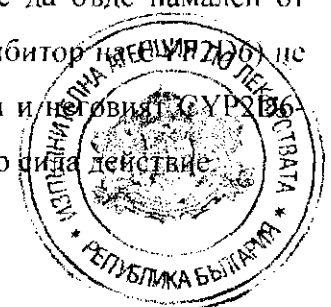
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващото системно приложение с мощни инхибитори на CYP3A4 като макролидни антибиотици (напр. еритромицин и кларитромицин), противогъбични агенти (напр. кетоконазол и итраконазол) и антипротеази не се препоръчва, поради повишаване на плазмените концентрации на толтеродин при пациенти с лош CYP2D6 метаболизъм, поради (последващ) риск от предозиране (вижте точка 4.4).

Съпътстващото лечение с други лекарствени продукти, които притежават мощни антиму斯卡ринови свойства, може да доведе до по-изразен терапевтичен ефект и странични ефекти на толтеродин.

Обратно, терапевтичният ефект на толтеродин може да бъде намален при едновременно приложение на агонисти на мускариновите холинергични рецептори.

Ефектът на прокинетици като метоклопрамид и цизаприд може да бъде намален от толтеродин. Едновременното лечение с флуоксетин (мощен инхибитор на CYP2D6) не води до клинично значимо взаимодействие, тъй като толтеродин и неговият CYP2D6-зависим метаболит, 5-хидроксиметил толтеродин, имат еднакво по сила действие.



Проучвания за лекарствени взаимодействия не са показали взаимодействия с варфарин или комбинирани перорални контрацептиви (етинилестрадиол/левоноргестрел).

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсва адекватна информация за употребата на толтеродин при бременни жени.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3)

Потенциалният риск при човека е неизвестен.

Следователно, употребата на Толтекон по време на бременност не се препоръчва.

Кърмене

Няма налични данни за екскрецията на толтеродин в майчиното мляко. Толтеродин трябва да бъде избягван в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Предвид фармакологичния ефект на толтеродин, 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 за толтеродин при клинични изпитвания и постмаркетингов опит. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е била сухота в устата, появила се при 23,4% от пациентите, лекувани с толтеродин капсули с удължено освобождаване и при 7,7% от получилите плацебо пациенти.



	Много чести ($>1/10$)	Чести ($1/100$ и $<1/10$)	Нечести ($>1/1000$ и $<1/100$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекстации		Синузит		
Нарушения на имунната система			Свръхчувстви- телност, неуточнена	Анафилактоидни реакции
Психични нарушения			Нервност	Обърканост, халюцинации, дезориентация
Нарушения на нервната система		Замайване, сомнолентност, главоболие	Парестезия, увреждане на памятта	
Нарушения на очите		Сухота в очите, нарушено зрение, вкл.нарушена акомодация		
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж	
Сърдечни нарушения			Палпитации, сърдечна недостатъчност, аритмия	Тахикардия
Съдови нарушения				Зачервяване
Стомашно- чревни нарушения	Сухота в устата	Диспепсия, запек, болки в корема, флатуленция,		Гастроезофагеален рефлукс



		диария		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Ангиодем, суха кожа
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия	Задръжка на урина	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Отпадналост, периферен едем	Болка в гърдите	

Случаи на влошаване на симптомите на деменция (напр. объркване, дезориентация, делюзия) са били съобщавани след започване на лечението с толтеродин при пациенти, които приемат холинестеразни инхибитори за лечение на деменция.

Педиатрична популация;

В две педиатрични рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания във фаза III, с продължителност 12 седмици, в които са набрани 710 педиатрични пациента, делът на пациентите с уринарни инфекции, диария и необичайно поведение е бил по-висок при пациентите третирани с толтеродин, отколкото с плацебо (инфекции на пикочните пътища: толтеродин 6,8%, плацебо 3,6%; диария: толтеродин 3,3%, плацебо 0,9%; необичайно поведение: толтеродин 1,6%, плацебо 0,4%). (Вижте точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамяна“ 1, 1000 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Най-високата доза, давана на доброволци е 12,8 mg толтеродинов тартарат, като еднократен прием в лекарствена форма с незабавно освобождаване. Най-тежките наблюдавани нежелани реакции са били нарушения на акомодацията и затруднено уриниране.

В случай на предозиране с толтеродин се прилага стомашна промивка и активен въглен. Лечението на симптомите е следното:

- Тежки централни антихолинергичии ефекти (напр. халюцинации, силна възбуда): лечение с физостигмин.
- Продължителна възбуда или спазми: лечение с бензодиазепини.
- Дихателна недостатъчност: приложете командно дишане.
- Тахикардия: лечение с бета-блокери.
- Задръжка на урина: приложете катетеризация.
- Мидриаза: приложете пилокарпин очни капки и/или поставете пациента в тъмна стая.

Увеличаване на QT-интервала е наблюдавано при обща дневна доза от 8 mg толтеродин с незабавно освобождаване (два пъти препоръчаната дневна доза с незабавно освобождаване и еквивалентна на три пъти максимална експозиция на лекарствена форма капсули удължено освобождаване), прилагана в продължение на четири дни. В случай на предозиране с толтеродин, трябва да бъдат предприети стандартни поддържащи мерки за овладяване на удължаването QT-интервала.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, Лекарства за често на уриниране и Инконтиненция АТС код: G04B D07

Толтеродин е *in vivo* конкурентен специфичен антагонист на мускариновите рецептори с избирателно действие върху пикочния мехур в сравнение със слюнчените жлези. Един от метаболитите на толтеродин (5-хидроксиметил производно) проявява фармакологичен профил, сходен с този на изходното съединение. Другите метаболити този метаболит значително допринася за терапевтичния ефект (вижте 5.2).

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



В програмата във Фаза III, първичната крайна точка е намаляване на епизодите на инконтиненция за седмица, а вторичните крайни точки са намаляване на микциите за 24 часа и увеличаване на средната обем, отделен чрез уриниране. Тези параметри са представени в таблицата по-долу.

Ефект от лечение с толтеродин 4 mg веднъж дневно след 12 седмици в сравнение с плацебо.

Абсолютна промяна и процентна промяна спрямо изходните данни. Статистическа разлика в лечението спрямо плацебо: средна промяна и 95% доверителен интервал, изчислени по метод на най-малките квадрати.

	Толтеродин 4 mg веднъж дневно (n=507)	Плацебо (n=508)	Разлика в лечението спрямо плацебо: Средна промяна и 95% CI	Статистическа значимост спрямо плацебо (p-стойност)
Брой епизоди на инконтиненция за седмица	-11,8 (-54%)	-6,9 (-28%)	-4,8 (-7,2; -2,5%) *	<0,001
Брой уринирания за 24 часа	-1,8 (-13%)	-1,2 (-8%)	-0,6 (-1,0; -0,2%) *	<0,005
Среден обем отделен при уриниране (ml)	+34 (+27%)	+14 (+12%)	+20 (14; 26%) *	<0,001

* 97,5% доверителен интервал по *Bonferroni*

След 12 седмици лечение 23,8% (121/507) в групата на толтеродинов тартарат и 15,7% (80/508) в групата с плацебо съобщават, че субективно не са имали или са имали минимални проблеми с пикочния мехур.

Ефектът на толтеродин е оценен при пациенти, изследвани с уродинамични тестове в началото на проучването, и в зависимост от уродинамичния резултат са разпределени в уродинамично позитивна (моторни позиви) или уродинамично негативна (сензорни позиви) група. Във всяка група пациентите са рандомизирани да получават или



толтеродин или плацебо. Проучването не предоставя убедителни доказателства, че толтеродин има ефекти спрямо плацебо при пациенти със сензорни позиви.

Клиничните ефекти на толтеродин върху QT-интервала са били изследвани на базата на ЕКГ, получени при над 600 лекувани пациенти, включително лица в старческа възраст и такива с предшестващи сърдечно-съдови заболявания. Промените в QT-интервала не показват статистически значима разлика между терапевтичните и плацебо групи.

Ефектът на толтеродин върху QT-удължаването е изследван допълнително при 48 здрави доброволци от мъжки и женски пол на възраст между 18 и 55 години. На участниците са приложени 2 mg два пъти дневно и 4 mg два пъти дневно толтеродин като лекарствена форма с незабавно освобождаване.

Резултатите (коригирани по Fridericia) при максимална концентрация на толтеродин (1 час) показват средно увеличение на QTc-интервала от 5,0 на 11,8 msec за дози толтеродин 2 mg два пъти дневно и 4 mg два пъти дневно, съответно, и 19,8 msec за моксифлоксацин (400 mg), който е използван като активен вътрешен контрол.

Един фармакокинетичен/фармакодинамичен модел оценява, че увеличенията на QTc интервала при бавните метаболитатори (липсва CYP2D6), лекувани с толтеродин 2 mg два пъти дневно, са сравними с тези, наблюдавани при бързите метаболитатори, получаващи 4 mg два пъти дневно и при двете дози толтеродин, 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 прагови в конкретния случай. Дозата от 4 mg два пъти дневно съответства на максимална експозиция (C_{max}) три пъти по-висока от тази, която се получава при най-високата терапевтична доза на Толтекон капсули с удължено освобождаване.

Педиатрична популация

Ефикасността сред педиатричното население не е доказана. Проведени са две педиатрични рандомизирани, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания в продължение на 12 седмици, използващи толтеродин капсули с удължено освобождаване. Изследвани са общо 710 педиатрични пациенти (486 на толтеродин и 224 на плацебо), на възраст 5-10 години с често уриниране и императивна уринарна инконтиненция. Не е наблюдавана значима разлика между двете групи пациенти в нито една от проучванията по отношение на промяна спрямо изходното ниво в общия брой епизоди на инконтиненция/седмица. (Вижте точка 4.8)



5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетични характеристики, специфични за тази лекарствена форма:

Толтеродин капсули с удължено освобождаване се абсорбира по-бавно в сравнение с таблетките с незабавно освобождаване. В резултат на това, максималните серумни концентрации се наблюдават 4 (2-6) часа след приема на капсулите. Времето на полуелиминиране на толтеродин, приложен под формата капсула, е около 6 часа при бързи и около 10 часа при бавни метаболитори (с дефицит на CYP2D6). Равновесни плазмени концентрации се достигат в рамките на 4 дни след прилагане на капсулите.

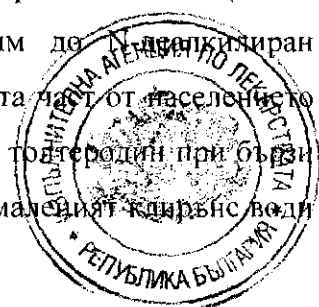
Храната не повлиява бионаличността на капсулите.

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

Абсолютната бионаличност на толтеродин е 17% при бързи метаболитори (мнозинството от пациентите) и съответно 65% при бавни метаболитори (CYP2D6 дефицит).

Разпределение: Толтеродин и активния 5-хидроксиетил метаболит се свързват главно с орозомукоид. Несвързаните фракции са съответно 3,7% и 36%. Обемът на разпределение на толтеродин е 113 l.

Елиминиране: След перорален прием толтеродин се метаболизира екстензивно в черния дроб. Основният метаболитен път се медуира 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 метаболитори) е деалкилиране посредством CYP3A4 ензим до N-деалкилиран толтеродин, който няма принос към клиничния ефект. Останалата част от населението се определя като бързи метаболитори. Системният клирънс на толтеродин при бързи метаболитори е около 30 L/h. При бавните метаболитори намаленият клирънс води



до значимо по-високи концентрации на толтеродин (около 7-пъти), а концентрациите на 5-хидромекситил метаболита са пренебрежимо ниски.

5-хидромекситиловият метаболит е фармакологично активен и има еднаква сила на действие с толтеродин. Поради разликите в параметрите на толтеродин и 5-хидромекситиловия метаболит, експозицията (AUC) на несвързания толтеродин при бавни метаболизатори е сходна с общата експозиция на несвързан толтеродин и 5-хидромекситиловия метаболит 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]-толтеродин 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-хидромекситилов метаболит. Карбоксилираният метаболит и съответният деакилиран метаболит представляват съответно около 51% и 29% от обема на находката в урината.

Линейност/нелинейност:

Фармакокинетиката е линейна в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Специални групи пациенти:

Нарушена чернодробна функция: при лица с чернодробна цироза е установена около два пъти по-висока експозиция на несвързан толтеродин и на 5-хидромекситиловия метаболит (вижте точки 4.2 и 4.4).

Нарушена бъбречна функция: При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс GFR < 30 ml/min), средната експозиция на несвързан толтеродин и неговия 5-хидромекситилов 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 (вижте точки 4.2 и 4.4).

Педиатрични пациенти:

Експозицията на активната част на mg доза е подобна при възрастни и деца. Средната експозиция на активната част на mg доза е приблизително два пъти по-висока при деца между 5-10 години в сравнение с тази при възрастни (вижте точки 4.2 и 5.4).



5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Репродуктивни проучвания са проведени върху мишки и зайци. Не е бил отчетен ефект на толтеродин върху фертилитета или репродуктивната функция на мишки.

Смърт и малформации на ембриона, причинени от толтеродин са наблюдавани при плазмени експозиции (C_{max} или AUC) 20-пъти, или 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 респективно 3 пъти по-висока плазмена експозиция (C_{max} или AUC) от очакваната при лекувани хора.

Толтеродин, както и неговите активни метаболити в човешкия организъм, увеличават продължителността на акционния потенциал (90% реполаризация) в кучешки влакна на Пуркиние (14-75 пъти терапевтичните концентрации) и блокират потока на калиеви йони в клонирани човешки ether-a-go-go-related genes (hERG) канали (0,5-26,1 терапевтични концентрации). При кучета удължаването на QT-интервала е било наблюдавано след приложение на толтеродин и неговите метаболити, образувани при човек (при 3,1-61,0 пъти терапевтични концентрации).

Клиничното значение на тези данни е неизяснено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на таблетите с удължено освобождаване:

Захарни сфери (съдържащи захароза и царевично нишесте)

Хипромелоза

Талк

Етилцелулоза

Състав на празната синьо-синя капсула:

Желатин

Натриев лаурилсулфат



Оцветители в синьо-сините капсули:

Червен железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

FD & C Blue 1 (E133)

Масило за отпечатване:

Шеллак (E904)

Дехидратиран алкохол (E1510)

Изопропилов алкохол

Бутилов акохол

Пропиленгликол (E1520)

Концентриран разтвор на амоняк (E527)

Калиев хидроксид (E525)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Без специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от алуминий /алуминий в картонена опаковка съдържаща 28 или 30 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД

бул. „Пейо К. Яворов” № 44, ет.1

София 1164

България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО**

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2019

