

**“MA’QULLANGAN”**  
**O’ZBEKISTON RESPUBLIKASI**  
**SOQ’LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI**  
**Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini**  
**nazorat qilish Bosh boshkarmasi**  
**“17” 09 2014 N 17**

**УРОТОЛ**  
**препаратини тиббиётда қўллаш бўйича**  
**ЙЎРИҚНОМА**

**Препаратнинг савдо номи: УРОТОЛ**

**Халқаро патентланмаган номи: толтеродин**

**Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.**

**ТАРКИБИ**

Ҳар бир плёнка қобик билан қопланган таблетка сақлайди:

*Фаол модда:* толтеродин гидротартрати – 1 мг, 2мг.

*Ёрдамчи моддалар:*

*Ядро:* микрокристаллик целлюлоза, натрий карбоксиметил крахмали (А тури), коллоид кремний диоксида, натрий стеарилфумарати.

*Қобиқи:*

*Таблеткалар 1 мг:* гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титан диоксида, тальк, темир (II) оксида бўёвчиси.

*Таблеткалар 2 мг:* гипомеллоза 2910/5, макрогол 6000, титан диоксида, тальк.

**ТАЪРИФИ**

*Таблеткалар 1 мг:* Думалок, иккиёқлама қабарик, сариқ рангли плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

*Таблеткалар 2 мг:* Думалок, иккиёқлама қабарик, оқ рангли плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИК ГУРУҲИ**

М-холиноблокатор

АТХ коди: G04BD07

**ФАРМАКОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

Толтеродин, ҳамда унинг 5-гидроксиметилли ҳосиласи мускарин рецепторларига нисбатан юқори спецификликка эга, М-холинорецепторларни, қовуқнинг рецепторларига нисбатан энг юқори селективлик билан (сўлак безларининг рецепторларига нисбатан) конкурент блоклайди.

Препарат сийдик чиқариш йўллариининг силлик мушакларининг тонусини, детрозорнинг қисқарувчанлик фаоллигини пасайтиради, шунингдек сўлак ажралишини камайтиради.

Терапевтик дозалардан юқори дозаларда қовуқни тўлиқ бўлмаган бўшалини чақиради ва қолдиқ сийдикнинг миқдорини оширади.

Толтеродиннинг терапевтик самарасига 4 ҳафтадан кейин эришилади.

Толтеродин С<sub>УР2D6</sub>, 2C19, 3A4 ёки 1A2 ни ингибирламайди.

**Фармакокинетикаси**

*Сўрилиши*

Препарат ичга қабул қилинганидан кейин, толтеродин меъда-ичак йўлларида (МИЙ) тез сўрилади. Зардобдаги максимал концентрациясига (C<sub>max</sub>) 1-2 соат ўтгач эришилади.

Терапевтик дозалар (1-4 мг) диапазонида қон зардобдаги  $C_{max}$  кўрсаткичи ва препаратнинг дозаси орасида тўқри чизиқли боқлиқлик бор.

Толтеродиннинг мутлоқ биокираолишлиги CYP2D6 етишмовчилиги бўлган шахсларда 65% ни ва кўпчилик пациентларда 17% ни ташкил қилади.

Гарчи толтеродиннинг концентрацияси, у овқат вақтида қабул қилинганида опсада, овқат препаратнинг биокираолишлигига таъсир қилмайди.

#### *Тақсимланиши*

Толтеродин ва 5-гидрокси метилли метаболити асосан орозомукоид билан боқланади. Боқланмаган фракциялари мувофиқ равишда 3,7% ва 36% ни ташкил қилади. Толтеродиннинг тақсимланиш ҳажми 113 л га тенг.

Толтеродин ва 5-гидрокси метилли метаболитини оқсиллар билан боқланишида фарқ бўлганлиги туфайли, CYP2D6 етишмовчилиги бўлган шахсларда толтеродиннинг «онцентрация-вақт» (AUC) эгри чизиқи остидаги майдони кўпчилик пациентларда бир хил дозалаш тартибда, толтеродин ва 5-гидрокси метилли метаболитнинг AUC кўрсаткичларининг йиқиндисига яқин. Демак, препаратнинг хавфсизлиги, ўзлаштираолиниши ва клиник самараси CYP2D6 нинг фаоллигига боқлиқ эмас.

#### *Метаболизми*

Толтеродин асосан жигарда CYP2D6 полиморф ферменти ёрдамида фармакологик фаол 5-гидрокси метилли метаболитини ҳосил бўлиши билан метаболизмга учрайди, сўнгра у 5-карбон кислотаси ва N-дезалкилланган 5-карбон кислотасигача метаболланади. 5-гидрокси метилли метаболити толтеродинга яқин фармакологик хусусиятларга эга ва кўпчилик пациентларда препаратнинг таъсирини жиддий кучайтиради.

Метаболизми сусайган (CYP2D6 танқислиги бўлган) шахсларда толтеродин CYP3A4 изоферментлари томонидан, фармакологик фаолликка эга бўлмаган N-дезалкилланган толтеродинни ҳосил бўлиши билан дезалкилланишга учрайди.

#### *Чиқарилиши*

Кўпчилик пациентларда зардобдаги толтеродиннинг тизимли клиренси тахминан 30 л/соатни ташкил қилади. Препарат қабул қилинганидан кейин толтеродиннинг яримчиқарилиш даври ( $T_{1/2}$ ) 2-3 соатни, 5-гидрокси метилли метаболитнинг  $T_{1/2}$  эса – 3-4 соатни ташкил қилади. Метаболизми сусайган шахсларда  $T_{1/2}$  тахминан 10 соат.

CYP2D6 етишмовчилиги бўлган шахсларда бошланқич бирикманинг клиренсини пасайиши, 5-гидрокси метилли метаболитнинг концентрацияларини аниқлаб бўлмаслик фониди, толтеродиннинг концентрациясини (тахминан 7 марта) ошишига олиб келади.

Толтеродиннинг тахминан 77% сийдик билан ва 17% аҳлат билан чиқарилади. Дозанинг 1% дан камроқ ўзгармаган ҳолда ва тахминан 4% - 5-гидрокси метилли метаболити кўринишида чиқарилади. 5-карбон кислотаси ва N-дезалкилланган 5-карбон кислотаси сийдик билан чиқарилаётган миқдорнинг мос равишда тахминан 51% ва 29% ни ташкил қилади.

#### *Ўзига хос клиник ҳолатлардаги фармакокинетикаси*

Жигар циррози бўлган беморларда толтеродин ва унинг фаол 5-гидрокси метилли метаболитининг AUC кўрсаткичи 2 марта ошади.

Толтеродин ва 5-гидрокси метилли метаболитнинг AUC ўртача кўрсаткичи буйраклар фаолиятининг яққол бузилиши (калава филтрациясининг тезлиги  $\leq 30$  мл/мин) бўлган пациентларда 2 марта юқори. Бу пациентларда плазмадаги бошқа метаболитларининг миқдори анча (12 марта) юқори. Бу метаболитларнинг AUC ни ошишини клиник аҳамияти аниқ эмас.

#### **ҚўЛЛАНИЛИШИ**

- сийишга тез-тез, императив қистовлар, сийдик чиқарилишини тезлашиши ва ёки сийдикни тутиб тураолмаслик билан намоён бўлувчи қовуқнинг гиперрефлексияси (гиперреактивлиги, бекаролиги).

## **ҚЎЛЛАШ МУМКИН БЎЛМАГАН ҲОЛАТЛАР**

- Препаратнинг компонентларига юқори сезувчанлик;
- Сийишни тутилиши;
- Даволашга берилмайдиган ёпиқ бурчакли глаукома;
- Миастения gravis;
- ОҚир ярали колит;
- Мегаколон;
- 18 ёшгача бўлганлар.

Препаратни сийишни тутилиши хавфи туфайли қуйи сийдик чиқариш йўлларининг яққол обструкциясида, МИЙ перистальтикасини пасайишининг юқори хавфида, МИЙ обструктив касалликларида (масалан, привратник стенози), буйрак ёки жигар етишмовчилигида (суткалик доза 2 мг дан ошмаслиги керак), невропатияларда, диафрагманинг қизилўнгач тешигининг чуррасида *эҳтиёткорлик билан* буюриш керак.

## **Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланилиши**

Толтеродинни ҳомиладорликда фақат она учун даволашдан тахмин қилинаётган фойда ҳомила учун потенциал хавфдан устун бўлгандагина қўллаш мумкин.

Толтеродинни кўкрак сути билан чиқарилиши бўйича маълумотларнинг йўқлиги туфайли, препаратни лактация даврида қўллашга йўл қўймаслик керак.

Туқиб ёшидаги аёллар толтеродин билан даволаниш вақтида ишончли контрацепция усуллари қўллашлари керак.

## **ҚЎЛЛАШ УСУЛЛАРИ ВА ДОЗАЛАРИ**

Препарат ичга, овқат қабул қилишдан қатъий назар 2 мг дан кунига 2 марта буюрилади.

Препаратнинг умумий дозаси, препаратни шахсий ўзлаштирилишига қараб суткада 2 мг гача камайтирилиши мумкин.

**Жигар ва/ёки буйраклар фаолиятининг бузилишларида**, шунингдек кетоконазол ёки СУР3А4 нинг бошқа кучли ингибиторлари билан бир вақтда қўлланганида, препаратнинг дозасини кунига 2 марта 1 мг гача пасайтириш тавсия қилинади.

Даволашнинг самарадорлиги даволаш бошланганидан кейин 2-3 ой ўтгач такроран баҳоланиши керак.

## **НОЖЎЯ ТАЪСИРЛАРИ**

*Иммун тизими томонидан:* аллергик реакциялар, Квинке шиши (жуда кам).

*Нерв тизими томонидан:* асабийлик, онгни бузилиши, галлюцинациялар, бош айланиши, уйқучанлик, парестезия, бош оғриғи.

*Кўриш аъзолари томонидан:* кўзларни қуруқлиги, аккомодацияни бузилиши.

*Юрак-томир тизими томонидан:* тахикардия, юракни кучли уриши, аритмиялар (кам).

*МИЙ томонидан:* оғизни қуриши, диарея, қабзият, қоринда оғриқ, метеоризм, кўнгил айнаши, қусиш, кам – гастроэзофагеал рефлюкс.

*Тери қопламалари томонидан:* терини қуруқлиги.

*Сийдик чиқариш тизими томонидан:* сийдик чиқаришни тутилиши.

*Бошқалар:* кучли чарчоқлик, кўкракда оғриқ, периферик шишлар, бронхит, тана вазнининг ошиши.

## **ДОЗАНИ ОШИРИБ ЮБОРИЛИШИ**

*Симптомлари:* аккомодация фалажи, мидриаз, сийишга оғриқли қистовлар, галлюцинациялар, кучли кўзғалиш, тиришишлар, нафас етишмовчилиги, тахикардия, QT интервалининг узайиши, сийдикни тутилиши.

*Даволаш:* меъдани ювиш, фаоллаштирилган кўмир. Галлюцинациялар, кучли кўзғалишни ривожланганида – физостигмин, тиришишларда ёки яққол кўзғалишда – бензодиазепин структурали анксиолитиклар, нафас етишмовчилиги ривожланганида – ЎСВ,

тахикардияда – бета-адреноблокаторлар, сийдикни тутилишида - қовуқнинг катетеризацияси, мидриазда – пилокарпин кўз томчилари ва ёки пациентни қоронғи хонага ўтказиш.

### **БОШҚА ДОРИ ВОСИТАЛАРИ БИЛАН ЎЗАРО ТАЪСИРИ**

Толтеродинни макролид антибиотиклар (эритромицин ва кларитромицин), замбуруғларга қарши воситалар (кетоконазол, итраконазол ва миконазол), протеаза ингибиторлари каби СYP3A4 нинг кучли ингибиторлари билан, қон зардобда толтеродиннинг концентрациясини ошириши мумкинлиги ва бу препаратнинг дозасини ошириб юборилиши хавфини ошириши мумкинлиги туфайли, бир вақтда буюришга йўл қўймаслик керак.

Мускаринли холинергик рецепторларнинг агонистлари толтеродиннинг самарадорлигини пасайтиради.

Антихолинергик хусусиятларга эга бўлган дори воситаларининг таъсирни кучайтиради ва ноҳўя таъсирлари ривожланиши хавфини оширади.

Препарат прокинетикларнинг (метоклопрамид, цизаприд) таъсирини сусайтиради.

Цитохром P450 нинг CYP2D6 ва CYP3A4 изоферментлари томонида метаболизмга учрайдиган препаратлар (индукторлар ва ингибиторлар) билан фармакокинетик ўзаро таъсири бўлиши мумкин.

Флуоксетин (CYP2D6 нинг кучли ингибитори, у CYP3A4 нинг ингибитори бўлган норфлуоксетингача метаболизмга учрайди) билан бирга қўллаш толтеродин ва унинг фаол 5-гидрокси метилли метаболитининг умумий AUC ни фақат бироз ошишига олиб келади, бу клиник аҳамиятли ўзаро таъсирни чақирмайди.

Варфарин ва мажмуавий перорал контрацептивлар (этинилэстрадиол/левоноргестрел сақловчи) билан ўзаро таъсири йўқ.

Толтеродин CYP3D6, 2C19, 3A4, 1A2 нинг ингибитори эмас, шунинг учун толтеродин билан бирга қабул қилинганда, шу изоферментлар билан метаболизмга учрайдиган препаратларнинг қон плазмасида миқдорини ошириши тахмин қилинмайди.

### **МАХСУС КЎРСАТМАЛАР**

Даволашни бошлашдан олдин сийишга тез-тез ва императив қистовларнинг органик сабабларини истисно қилиш керак.

Туқиш ёшидаги аёлларга даволашни фақат ишончли контрацепцияни қўллаш шароитида буюриш керак.

Ҳозирги вақтда препаратни болаларда қўллаш хавфсизлиги ва самарадорлиги ўрганилмаган.

Даволашни даврида автотранспортни бошқариш ва диққатни юқори жамлашни, психомотор реакциялар тезлигини ва яхши кўришни талаб қилувчи (аккомодациянинг бузилишини ва психомотор реакцияларнинг тезлигини пасайишини чақиритиши мумкин) потенциал хавфли фаолият турлари билан шуқулланганда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

### **ЧИҚАРИЛИШ ШАКЛИ**

1 мг ва 2 мг дан плёнка қобик билан қопланган таблеткалар. 14 таблеткадан ПВХ/ПВДХ/Al блистерда. 2 ёки 4 блистердан қўллаш бўйича йўриқномаси билан бирга картон қутида.

### **САҚЛАШ ШАРОИТИ**

Б рўйхати.

Куруқ жойда. Болалар олаолмайдиган жойда сақлансин.

### **ЯРОҚЛИЛИК МУДДАТИ**

2 йил. Яроқлилик муддати ўтганидан сўнг ишлатилмасин.

**ДОРИХОНАЛАРДАН БЕРИШ ТАРТИБИ**  
Рецепт бўйича.

**ИШЛАБ ЧИҚАРУВЧИ**

**«ЗЕНТИВА к.с.», Чехия Республикаси**  
У кабеловны 130, 10237, Прага 10, Долни Мехолупы

Қайд этилган рақам (Россияда):            ЛСР-005815/09  
Қайд этилган рақам (Ўзбекистонда):    Б-250-95 N 41409