

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ISKREETE

(Viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat)



Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nang chứa:

ISKREETE 2

Thành phần hoạt chất: Tolterodin tartrat 2 mg.

Thành phần tá dược: Sugar spheres, sucrose, colloidal silicon dioxid, ethyl cellulose, hypromellose phthalat HP55, hypromellose E5, dibutyl sebacat, talc, empty hard gelatin capsules (thành phần vỏ nang bao gồm: gelatin, purified water, FD & C blue 2, iron oxide yellow, titanium dioxide).

ISKREETE 4

Thành phần hoạt chất: Tolterodin tartrat 4 mg.

Thành phần tá dược: Sugar spheres, sucrose, colloidal silicon dioxid, ethyl cellulose, hypromellose phthalat HP55, hypromellose E5, dibutyl sebacat, talc, empty hard gelatin capsules (thành phần vỏ nang bao gồm: gelatin, purified water, FD & C blue 2, titanium dioxide).

2. Dạng bào chế: Viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài.

Mô tả đặc điểm thuốc

ISKREETE 2: Các vi hạt hình cầu đến oval màu trắng đến trắng ngà được chứa trong viên nang cứng cỡ "4" nắp màu xanh đục được in " **1L** " màu xám và thân màu trắng đục được in "013" màu đen.

ISKREETE 4: Các vi hạt hình cầu đến oval màu trắng đến trắng ngà được chứa trong viên nang cứng cỡ "3" nắp màu xanh đục được in " **1L** " màu xám và thân màu trắng đục được in "014" màu đen.

3. Chỉ định

Viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat được chỉ định trong điều trị bàng quang hoạt động quá mức với các triệu chứng tiểu không tự chủ, tiểu gấp và tiểu nhiều lần.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng

Liều được khuyến cáo của viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat là 4 mg x 1 lần/ngày uống cùng với nước và nuốt trọn viên. Có thể giảm liều còn 2 mg/ngày dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân; tuy nhiên, hạn chế dữ liệu về hiệu quả đối với viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat 2 mg.

Điều chỉnh liều ở các nhóm đối tượng đặc biệt

Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa (Child Pugh loại A hoặc B) hoặc suy thận nghiêm trọng (CrCl 10 – 30 mL/phút), liều khuyến cáo của viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích

kéo dài tolterodin tartrat là 2 mg x 1 lần/ngày. Không khuyến cáo sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat ở những bệnh nhân suy gan nghiêm trọng (Child Pugh loại C). Những bệnh nhân có CrCl < 10 mL/phút chưa được nghiên cứu và không khuyến cáo sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat ở nhóm bệnh nhân này.

Điều chỉnh liều khi sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Đối với những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc có thể ức chế CYP3A4 [như ketoconazol, clarithromycin, ritonavir], liều khuyến cáo của viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat là 2 mg x 1 lần/ngày.

Cách dùng

Sử dụng đường uống.

Viên nang giải phóng kéo dài có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn và phải nuốt trọn viên thuốc.

5. Chống chỉ định

Chống chỉ định tolterodin tartrat ở những bệnh nhân bí tiểu, ứ dạ dày hoặc glôcôm góc đóng không được kiểm soát. Tolterodin tartrat cũng chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc, hoặc với viên nén phóng thích kéo dài fesoterodin fumarat, giống với tolterodin tartrat, được chuyển hoá thành 5-hydroxymethyl tolterodin.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Phù mạch

Phản vệ và phù mạch cần nhập viện và điều trị y tế khẩn cấp đã xảy ra với liều đầu tiên và các liều sau đó của tolterodin tartrat. Khi xảy ra khó thở, tắc nghẽn đường hô hấp trên hoặc tụt huyết áp, nên ngừng sử dụng tolterodin tartrat và nhanh chóng tiến hành điều trị thích hợp.

Bí tiểu

Sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat thận trọng ở những bệnh nhân tắc nghẽn đường ra của bàng quang đáng kể trên lâm sàng do nguy cơ bí tiểu.

Các rối loạn tiêu hoá

Sử dụng tolterodin tartrat thận trọng ở những bệnh nhân có các rối loạn tắc nghẽn đường tiêu hoá do nguy cơ ứ đọng dạ dày.

Viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat, cũng như các thuốc kháng muscarinic khác, có thể giảm nhu động dạ dày ruột và nên thận trọng ở những bệnh nhân với các tình trạng liên quan đến giảm nhu động dạ dày ruột (như mất trương lực ruột).

Glôcôm góc đóng không được kiểm soát

Sử dụng tolterodin tartrat thận trọng ở những bệnh nhân đang được điều trị glôcôm góc đóng.

Tác động lên hệ thần kinh trung ương

Tolterodin tartrat có liên quan đến tác dụng kháng cholinergic trên hệ thần kinh trung ương (CNS) bao gồm chóng mặt và buồn ngủ. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của tác dụng kháng cholinergic trên hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là sau khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều. Bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi xác định được ảnh hưởng của thuốc. Nếu bệnh nhân gặp phải tác dụng kháng cholinergic trên hệ thần kinh trung ương, nên cân nhắc giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Suy gan

Độ thanh thải của tolterodin phóng thích tức thời dùng đường uống giảm đáng kể ở những bệnh nhân xơ gan so với những người tình nguyện khoẻ mạnh. Ở những bệnh nhân suy gan



nhẹ đến vừa (Child Pugh loại A hoặc B), liều khuyến cáo của viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat là 2 mg x 1 lần/ngày. Không khuyến cáo sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat ở những bệnh suy gan nghiêm trọng (Child Pugh loại C).

Suy thận

Suy thận có thể làm thay đổi đáng kể sự phân bố của tolterodin và các chất chuyển hoá của thuốc. Nên giảm liều viên nang phóng thích kéo dài tolterodin tartrat còn 2 mg x 1 lần/ngày ở những bệnh nhân suy thận nghiêm trọng (CrCl 10 – 30 mL/phút). Những bệnh nhân CrCl < 10 mL/phút chưa được nghiên cứu và không khuyến cáo sử dụng tolterodin tartrat ở những bệnh nhân này.

Nhược cơ

Sử dụng tolterodin tartrat thận trọng ở những bệnh nhân nhược cơ, một bệnh lý đặc trưng bởi giảm hoạt tính cholinergic ở nút thần kinh cơ.

Sử dụng ở những bệnh nhân kéo dài QT bẩm sinh hoặc mắc phải

Trong 1 nghiên cứu về hiệu quả của viên nén tolterodin phóng thích tức thời đến khoảng QT, ảnh hưởng đến khoảng QT dường như là lớn hơn với liều 8 mg/ngày (gấp 2 lần liều điều trị) so với 4 mg/ngày và rõ ràng hơn ở những người CYP2D6 chuyển hoá kém (PM) so với những người chuyển hoá mạnh (EM). Tác dụng của tolterodin 8 mg/ngày không lớn như đã được ghi nhận sau bốn ngày dùng thuốc so với moxifloxacin kiểm soát hoạt tính. Tuy nhiên, khoảng tin cậy là chông chéo.

Các ghi nhận này nên được xem xét trong các quyết định lâm sàng để kê đơn tolterodin tartrat cho những bệnh nhân có tiền sử kéo dài QT hoặc những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (như quinidin, procainamid) hoặc nhóm III (như amiodaron, sotalol). Không có xoắn đỉnh trong kinh nghiệm sau khi lưu hành trên thế giới với viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat.

Sử dụng thuốc cho trẻ em

Hiệu quả của tolterodin tartrat chưa được xác định ở trẻ em.

Hiệu quả chưa được xác định trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng giả được, mù đôi, kéo dài 12 tuần, trong đó ghi danh 710 bệnh nhi (486 bệnh nhân dùng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat, 224 bệnh nhân dùng giả được) từ 5 – 10 tuổi bị đi tiểu nhiều lần và tiểu không tự chủ. Tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat (6,6%) so với những bệnh nhân dùng giả được (4,5%). Rối loạn hành vi hung hăng, bất thường, tăng động và rối loạn chú ý xảy ra ở 2,9% trẻ em được điều trị bằng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat so với 0,9% trẻ em được điều trị bằng giả được.

Sử dụng thuốc cho người cao tuổi

Không có sự khác biệt tổng thể nào về độ an toàn được quan sát thấy giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi được điều trị bằng tolterodin.

Trong các nghiên cứu đa liều trong đó sử dụng tolterodin giải phóng tức thời 4 mg (2 mg 2 lần/ngày), nồng độ tolterodin và 5-HMT trong huyết thanh tương tự nhau ở những người tình nguyện cao tuổi khỏe mạnh (từ 64 đến 80 tuổi) và những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh (dưới 40 tuổi). Trong một nghiên cứu lâm sàng khác, những người tình nguyện cao tuổi (từ 71 đến 81 tuổi) được dùng tolterodin giải phóng tức thời 2 hoặc 4 mg (1 hoặc 2 mg 2 lần/ngày). Nồng độ trung bình trong huyết thanh của tolterodin và 5-HMT ở những người



tình nguyện cao tuổi này cao hơn khoảng 20% và 50% so với nồng độ được báo cáo ở những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh. Tuy nhiên, không có sự khác biệt chung nào được quan sát thấy về tính an toàn giữa bệnh nhân cao tuổi và trẻ tuổi dùng tolterodin trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giai đoạn 3, kéo dài 12 tuần; do đó, không khuyến cáo điều chỉnh liều tolterodin cho bệnh nhân cao tuổi.

Tá được

Sản phẩm thuốc này chứa tá được sugar spheres (thành phần chính sucrose). Bệnh nhân mắc các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Tóm tắt rủi ro

Không có dữ liệu nào về việc sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat ở phụ nữ mang thai để thông báo về các rủi ro liên quan đến thuốc. Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật, việc dùng tolterodine và chất chuyển hóa 5-HMT đường uống cho chuột mang thai trong quá trình hình thành cơ quan không gây ra kết quả phát triển bất lợi ở liều gấp khoảng 9 đến 12 lần mức hấp thu lâm sàng ở liều 20 mg/kg/ngày; tuy nhiên, liều cao hơn gây ra kết quả phát triển bất lợi (xem Dữ liệu).

Trong dân số chung của Hoa Kỳ, tỷ lệ ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai trong các thai kỳ được xác định về mặt lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Không có bất thường hoặc dị tật nào được quan sát thấy sau khi uống tolterodine cho chuột mang thai trong quá trình hình thành cơ quan ở mức phơi nhiễm lâm sàng gấp khoảng 9-12 lần so với các thành phần có hoạt tính được lý của viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat (dựa trên AUC của tolterodine và chất chuyển hóa 5-HMT của nó ở liều 20 mg/kg/ngày). Ở mức hấp thu lâm sàng gấp 14-18 lần (liều từ 30 đến 40 mg/kg/ngày) ở chuột, tolterodine gây chết phôi, làm giảm cân nặng của thai nhi và làm tăng tỷ lệ bất thường của thai nhi (hở hàm ếch, bất thường ở ngón tay, xuất huyết trong ổ bụng và nhiều bất thường về xương, chủ yếu là giảm quá trình cốt hóa). Thỏ mang thai được tiêm tolterodine dưới da ở mức phơi nhiễm lâm sàng gấp khoảng 0,3-2,5 lần (liều 0,8 mg/kg/ngày) không cho thấy bất kỳ độc tính nào đối với phôi thai hoặc gây quái thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Tóm tắt rủi ro

Không có thông tin về sự hiện diện của tolterodine hoặc chất chuyển hóa 5-HMT của nó trong sữa mẹ, tác động lên trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc tác động lên quá trình sản xuất sữa. Dựa trên dữ liệu hạn chế, tolterodine được bài tiết vào sữa ở chuột với lượng thấp (xem Dữ liệu). Cần cân nhắc đến sự phát triển và lợi ích sức khỏe của việc cho con bú cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với tolterodin và bất kỳ tác dụng không mong muốn tiềm ẩn nào đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ từ tolterodin hoặc từ tình trạng bệnh lý tiềm ẩn của người mẹ.

Dữ liệu trên động vật

Việc sử dụng tolterodin gần phóng xạ ở chuột mang thai tạo ra tỷ lệ sữa : huyết tương dao động từ 0,0 đến 0,7%.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc



Thông báo cho bệnh nhân các thuốc kháng muscarinic như tolterodin có thể có tác dụng không mong muốn bao gồm mờ mắt, chóng mặt hoặc buồn ngủ. Khuyến bệnh nhân không nên lái xe, vận hành máy móc hoặc thực hiện các hoạt động nguy hiểm tiềm ẩn khác cho đến khi xác định được ảnh hưởng của thuốc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh

Fluoxetine, một chất ức chế mạnh hoạt tính của CYP2D6, ức chế đáng kể sự chuyển hoá của tolterodin phóng thích tức thời ở những người CYP2D6 chuyển hoá mạnh, dẫn đến tăng 4,8 lần AUC của tolterodin. Có sự giảm 52% C_{max} và 20% AUC của 5-hydroxymethyl tolterodin (5-HMT), chất chuyển hoá có hoạt tính được lý của tolterodin. Nồng độ tổng cộng của tolterodin và 5-HMT huyết thanh không gắn kết chỉ tăng 25% khi tương tác. Không cần điều chỉnh liều tolterodin và fluoxetine khi sử dụng đồng thời.

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh

Ketoconazol (200 mg mỗi ngày), một chất ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng C_{max} và AUC trung bình của tolterodin khoảng 2 đến 2,5 lần, tương ứng ở những người chuyển hoá kém CYP2D6.

Đối với những bệnh nhân sử dụng ketoconazol hoặc các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác, như itraconazol, clarithromycin hoặc ritonavir, liều khuyến cáo của viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat là 2 mg x 1 lần/ngày.

Các tương tác khác

Không có các tương tác liên quan trên lâm sàng đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời tolterodin với warfarin, với các thuốc tránh thai đường uống kết hợp chứa ethinyl estradiol và levonorgestrel hoặc với các thuốc lợi tiểu.

Các thuốc khác được chuyển hoá qua các isoenzym cytochrom P450

Dữ liệu tương tác thuốc *in vivo* đã cho thấy tolterodin phóng thích tức thời không dẫn đến sự ức chế liên quan đến lâm sàng CYP1A2, 2D6, 2C9, 2C19 hoặc 3A4 bằng chứng là thiếu ảnh hưởng đến các loại thuốc đánh dấu cafein, debrisoquin, S-warfarin và omeprazol.

Các tương tác xét nghiệm - thuốc

Tương tác giữa tolterodin và các xét nghiệm chưa được nghiên cứu.

Các thuốc kháng cholinergic khác

Sử dụng đồng thời tolterodin tartrat với các thuốc kháng cholinergic khác (kháng muscarinic) có thể làm tăng tần suất và/hoặc mức độ nghiêm trọng của khô miệng, táo bón, nhìn mờ, buồn ngủ và các tác dụng được lý kháng cholinergic khác.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể được so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của các thuốc khác và có thể không thể hiện tỷ lệ được ghi nhận trên thực tế.

Kinh nghiệm các thử nghiệm lâm sàng

An toàn và hiệu quả của viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat đã được đánh giá ở 1073 bệnh nhân (537 ở nhóm viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo



dài tolterodin tartrat; 536 ở nhóm giả dược) đã được điều trị với 2, 4, 6 và 8 mg/ngày trong 15 tháng. Bao gồm tổng cộng 1012 bệnh nhân (505 bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat 4 mg 1 lần/ngày và 507 bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng giả dược) đã tham gia vào 1 nghiên cứu lâm sàng về an toàn và hiệu quả trong 12 tuần, mù đôi, đối chứng giả dược, ngẫu nhiên.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở 52% (n = 263) bệnh nhân sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat và ở 49% (n = 247) bệnh nhân sử dụng giả dược. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat là khô miệng, đau đầu, táo bón và đau bụng. Khô miệng là tác dụng không mong muốn phổ biến nhất ở những bệnh nhân được điều trị với viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat, xảy ra ở 23,4% bệnh nhân được điều trị với viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat và 7,7% bệnh nhân được điều trị với giả dược. Khô miệng, táo bón, bất thường thị lực (các rối loạn điều tiết), bí tiểu và khô mắt là các tác dụng không mong muốn được dự đoán của các thuốc kháng muscarinic. Một tác dụng không mong muốn nghiêm trọng đã được báo cáo ở 1,4% (n = 7) bệnh nhân sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat và ở 3,6% (n = 18) bệnh nhân sử dụng giả dược.

Bảng 1 liệt kê các tác dụng không mong muốn, bất kể nguyên nhân, đã được báo cáo trong nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược trong 12 tuần ở một tỷ lệ lớn hơn giả dược và lớn hơn hoặc bằng 1% bệnh nhân được điều trị với viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat 4 mg x 1 lần/ngày.

Tỷ lệ* (%) các tác dụng không mong muốn vượt quá tỷ lệ giả dược và được báo cáo ≥ 1% bệnh nhân được điều trị với viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat (4 mg mỗi ngày) trong một thử nghiệm lâm sàng pha 3, 12 tuần

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	% viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat N = 505	% giả dược N = 507
Thần kinh tự chủ	Khô miệng	23	8
Toàn thân	Đau đầu	6	5
	Mệt mỏi	2	1
Thần kinh trung ương/ngoại biên	Chóng mặt	2	1
Tiêu hoá	Táo bón	6	4
	Đau bụng	4	2
	Khó tiêu	3	1
Thị lực	Khô mắt	3	2
	Bất thường thị lực	1	0
Tâm thần	Buồn ngủ	3	2
	Lo lắng	1	0
Hô hấp	Viêm xoang	2	1
Tiết niệu	Khó tiểu	1	0

*với số nguyên gần nhất.

Tần suất ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn là cao nhất trong 4 tuần đầu điều



trị. Tỷ lệ tương tự ở những bệnh nhân được điều trị với viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat hoặc giả được ngừng điều trị do các tác dụng không mong muốn. Không miêng là tác dụng không mong muốn phổ biến nhất dẫn đến ngừng điều trị trong những bệnh nhân đang sử dụng viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat [$n = 12$ (2,4%) so với giả được $n = 6$ (1,2%)].

Kinh nghiệm sau khi lưu hành

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo liên quan đến tolterodin sau khi được sử dụng trên toàn thế giới.

Toàn thân: các phản ứng phản vệ, bao gồm phù mạch;

Tim mạch: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, phù ngoại biên;

Tiêu hoá: tiêu chảy;

Thần kinh trung ương/ngoại biên: nhầm lẫn, mất phương hướng, suy giảm trí nhớ, ảo giác.

Các báo cáo về tăng mạnh các triệu chứng mất trí nhớ (bao gồm nhầm lẫn, mất phương hướng, ảo tưởng) đã được báo cáo sau khi bắt đầu điều trị bằng tolterodin ở những bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế cholinesterase trong điều trị mất trí nhớ.

Do các biến cố được báo cáo tự phát là từ kinh nghiệm sau khi lưu hành trên thế giới, tần suất các biến cố và vai trò của tolterodin trong nguyên nhân chưa thể được xác định một cách đáng tin cậy.

Báo cáo tác dụng không mong muốn

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc được sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

11. Quá liều và cách xử trí

Quá liều viên nang phóng thích kéo dài tolterodin tartrat có thể dẫn đến các tác dụng kháng cholinergic trung ương nghiêm trọng và nên được điều trị thích hợp.

Khuyến cáo theo dõi ECG khi quá liều. Ở chó, những thay đổi khoảng QT (kéo dài nhẹ từ 10% đến 20%) đã được ghi nhận với liều được lý tối đa 4,5 mg/kg, khoảng 68 lần liều được khuyến cáo ở người. Trong các thử nghiệm lâm sàng ở những tình nguyện viên bình thường và bệnh nhân, kéo dài khoảng QT đã được ghi nhận với tolterodin phóng thích tức thời ở những liều lên đến 8 mg (4 mg x 2 lần/ngày) và những liều cao hơn chưa được đánh giá.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống co thắt đường tiết niệu.

Mã ATC: G04BD07

Cơ chế tác động

Tolterodin tác động như một chất đối vận cạnh tranh của acetylcholin ở các thụ thể muscarinic. Sự co thắt bàng quang và tiết nước bọt đều qua trung gian các thụ thể muscarinic cholinergic.

Sau khi uống, tolterodin được chuyển hoá trong gan, dẫn đến sự hình thành 5-hydroxymethyl tolterodin (5-HMT), chất chuyển hoá có hoạt tính dược lý chính. 5-HMT, thể hiện hoạt tính kháng muscarinic tương tự với tolterodin, đóng góp đáng kể vào hiệu quả điều trị. Cả tolterodin và 5-HMT đều thể hiện tính đặc hiệu cao với các thụ thể muscarinic, do cả hai đều thể hiện hoạt tính hoặc ái lực không đáng kể với các thụ thể truyền dẫn thần kinh và các mục tiêu tế bào tiềm năng khác, như các kênh calci.

Dược lực học

Tolterodin có tác dụng rõ rệt đối với chức năng bàng quang. Hiệu quả đối với các thông số

tiết niệu trước và 1 giờ và 5 giờ sau một liều đơn 6,4 mg tolterodin phóng thích tức thời đã được xác định ở những người tình nguyện khoẻ mạnh. Hiệu quả chính của tolterodin ở 1 giờ và 5 giờ là tăng dư lượng nước tiểu, thể hiện sự làm rộng bàng quang không hoàn toàn, và giảm áp lực bàng quang. Các ghi nhận này là phù hợp với tác động kháng muscarinic ở đường tiêu dưới.

Điện sinh lý tim

Ảnh hưởng của liều 2 mg x 2 lần/ngày và 4 mg x 2 lần/ngày của viên nén tolterodin phóng thích tức thời (tolterodin IR) đối với khoảng QT đã được đánh giá trong một nghiên cứu chéo 4 chiều, mù đôi, đối chứng giả được và hoạt tính (moxifloxacin 400 mg mỗi ngày) ở những người tình nguyện nam (N = 25) và nữ (N = 23) khoẻ mạnh từ 18 – 55 tuổi. Các đối tượng nghiên cứu [khoảng bằng đại diện cho những người chuyển hoá mạnh CYP2D6 và những người chuyển hoá kém CYP2D6] hoàn thành giai đoạn 4 ngày liên tiếp sử dụng moxifloxacin 400 mg mỗi ngày, tolterodin 2 mg x 2 lần/ngày, tolterodin 4 mg x 2 lần/ngày và giả được. Liều tolterodin IR 4 mg x 2 lần/ngày (2 lần ở liều cao nhất được khuyến cáo) đã được chọn do liều này dẫn đến nồng độ tolterodin tương tự đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời tolterodin 2 mg x 2 lần/ngày với các chất ức chế mạnh CYP3A4 ở những bệnh nhân CYP2D6 chuyển hoá kém. Khoảng QT đã được đánh giá trong thời gian hơn 12 giờ sau khi sử dụng, bao gồm thời gian đạt nồng độ đỉnh huyết tương (T_{max}) của tolterodin và ở giai đoạn ổn định (ngày 4 sau khi uống).

Bảng 2 tóm tắt thay đổi trung bình từ ban đầu đến giai đoạn ổn định của khoảng QT được điều chỉnh (QT_c) liên quan đến giả được ở thời điểm nồng độ tolterodin đạt đỉnh (1 giờ) và nồng độ moxifloxacin đạt đỉnh (2 giờ). Cả phương pháp Fridericia's (QT_{cF}) và phương pháp dân số cụ thể (QT_{cP}) đã được sử dụng để điều chỉnh khoảng QT của nhịp tim. Không có phương pháp điều chỉnh QT đơn được biết có giá trị hơn những phương pháp khác. Khoảng QT đã được đánh giá thủ công hoặc bằng máy và dữ liệu từ cả hai phương pháp đã được thể hiện. Sự tăng trung bình nhịp tim liên quan đến liều 4 mg/ngày của tolterodin trong nghiên cứu này là 2 nhịp/phút và 6,3 nhịp/phút với tolterodin 8 mg/ngày. Thay đổi nhịp tim với moxifloxacin là 0,5 nhịp/phút.

Bảng 2. Thay đổi trung bình (CI) trong QT_c từ ban đầu đến giai đoạn ổn định (ngày 4 sau khi uống) ở T_{max} (liên quan đến giả được)

Thuốc/liều	N	QT _{cF} (mili giây) (thủ công)	QT _{cF} (mili giây) (bằng máy)	QT _{cP} (mili giây) (thủ công)	QT _{cF} (mili giây) (bằng máy)
Tolterodin 2 mg x 2 lần/ngày*	48	5,01 (0,28; 9,74)	1,16 (-2,99; 5,30)	4,45 (-0,37; 9,26)	2,00 (-1,81; 5,81)
Tolterodin 4 mg x 2 lần/ngày*	48	11,84 (7,11; 16,58)	5,63 (1,48; 9,77)	10,31 (5,49; 15,12)	8,34 (4,53; 12,15)
Moxifloxacin 400 mg mỗi ngày†	45	19,26‡ (15,49; 23,03)	8,90 (4,77; 13,03)	19,10‡ (15,32; 22,89)	9,29 (5,34; 13,24)

*Ở T_{max} 1 giờ; khoảng tin cậy 95%.

†Ở T_{max} 2 giờ; khoảng tin cậy 90%.



Ảnh hưởng lên khoảng QT trong 4 ngày của moxifloxacin trong thử nghiệm QT này có thể là lớn hơn so với quan sát trong các thử nghiệm QT của các loại thuốc khác.

Lý do cho sự khác biệt giữa đọc khoảng QT thủ công và đọc bằng máy là chưa rõ.

Ảnh hưởng đến QT của viên nén tolterodin giải phóng tức thời dường như lớn hơn đối với liều 8 mg/ngày (gấp 2 lần liều điều trị) so với liều 4 mg/ngày. Ảnh hưởng của tolterodin 8 mg/ngày là không lớn như đã ghi nhận được sau 4 ngày với liều điều trị bằng moxifloxacin kiểm soát hoạt tính. Tuy nhiên, khoảng tin cậy bị chổng chéo.

Ảnh hưởng của tolterodin đến khoảng QT được ghi nhận là liên quan đến nồng độ huyết tương của tolterodin. Dường như có sự gia tăng khoảng QTc lớn hơn ở những người CYP2D6 chuyển hóa kém so với những người CYP2D6 chuyển hoá mạnh sau khi điều trị bằng tolterodin trong nghiên cứu này.

Nghiên cứu này không được thiết kế để so sánh thống kê trực tiếp giữa các loại thuốc hoặc mức liều. Không có xoắn đỉnh trong các ghi nhận sau khi lưu hành trên thế giới với viên nang phóng thích kéo dài tolterodin tartrat.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Trong một nghiên cứu với dung dịch ^{14}C -tolterodin ở những người tình nguyện khoẻ mạnh đã sử dụng liều 5 mg đường uống, ít nhất 77% liều đánh dấu phóng xạ đã được hấp thu. $C_{\max}$ và diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian (AUC) đã được xác định sau liều tolterodin phóng thích tức thời là tỷ lệ với liều trong khoảng từ 1 mg đến 4 mg. Dựa vào tổng nồng độ huyết thanh không gắn kết của tolterodin và 5-HMT (chất chuyển hoá có hoạt tính), AUC của tolterodin liều 4 mg phóng thích kéo dài mỗi ngày là tương đương với tolterodin phóng thích tức thời 4 mg (2 mg x 2 lần/ngày). Nồng độ $C_{\max}$ và $C_{\min}$ của tolterodin phóng thích kéo dài là khoảng 75% và 150% tương ứng với tolterodin phóng thích tức thời. Nồng độ tối đa huyết thanh của tolterodin phóng thích kéo dài đã được ghi nhận là 2 đến 6 giờ sau khi uống.

Ảnh hưởng của thức ăn

Thức ăn không ảnh hưởng đến dược động học của tolterodin phóng thích kéo dài.

Phân bố

Tolterodin gắn kết mạnh với protein huyết tương, chủ yếu với α_1 -acid glycoprotein. Nồng độ tolterodin không gắn kết trung bình là $3,7\% \pm 0,13\%$ khoảng nồng độ đạt được trong các nghiên cứu lâm sàng. 5-HMT không gắn kết nhiều với protein, với nồng độ phần không gắn kết trung bình là $36\% \pm 4,0\%$. Tỷ lệ máu huyết thanh của tolterodin và 5-HMT tương ứng trung bình là 0,6 và 0,8, cho thấy các hoạt chất này không phân bố nhiều vào hồng cầu. Thể tích phân bố của tolterodin sau khi sử dụng liều 1,28 mg đường tĩnh mạch là $113 \pm 26,7 \text{ L}$.

Chuyển hoá

Tolterodin được chuyển hoá mạnh bởi gan sau khi uống. Con đường chuyển hoá chính liên quan đến sự oxy hoá nhóm 5-methyl và qua trung gian cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) và dẫn đến sự hình thành chất chuyển hoá có hoạt tính được lý, 5-HMT. Sự chuyển hoá tiếp theo dẫn đến sự hình thành acid 5-carboxylic và chất chuyển hoá acid 5-carboxylic N-dealkyl hoá chiếm tương ứng $51\% \pm 14\%$ và $29\% \pm 6,3\%$ chất chuyển hoá được phục hồi trong nước tiểu.

Sự biến đổi trong chuyển hóa

Một tập hợp riêng lẻ (khoảng 7% người da trắng và khoảng 2% người Mỹ gốc Phi) là những người chuyển hoá kém đối với CYP2D6, enzym chịu trách nhiệm cho sự hình thành 5-HMT từ tolterodin. Con đường chuyển hoá đã được xác định của những cá nhân này (những người chuyển hoá kém) là dealkyl hoá thông qua cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) thành tolterodin



N-dealkyl hoá. Phần còn lại của dân số được xem là "những người chuyển hoá mạnh". Các nghiên cứu dược động học đã cho thấy tolterodin được chuyển hoá ở tỷ lệ chậm hơn ở những người chuyển hoá kém so với những người chuyển hoá mạnh; điều này dẫn đến nồng độ tolterodin trong huyết thanh cao hơn đáng kể và nồng độ 5-HMT là không đáng kể.

Thải trừ

Sau khi uống liều 5 mg dung dịch ¹⁴C-tolterodin ở những người tình nguyện khoẻ mạnh, 77% hoạt tính phóng xạ được phục hồi trong nước tiểu và 17% được phục hồi trong phân trong 7 ngày. Ít hơn 1% (< 2,5% ở những người chuyển hoá kém) liều được phục hồi dưới dạng tolterodin không đổi và 5% đến 14% (< 1% ở những người chuyển hoá kém) được phục hồi dưới dạng 5-HMT.

Tóm tắt các thông số dược động học trung bình (± độ lệch chuẩn) của tolterodin phóng thích kéo dài và 5-HMT ở những người chuyển hoá mạnh (EM) và chuyển hoá kém (PM) được cung cấp trong Bảng 3. Các dữ liệu này được thu thập sau nhiều liều đơn và liều đa tolterodin phóng thích kéo dài được sử dụng hàng ngày ở 17 tình nguyện viên nam khoẻ mạnh (13 EM, 4 PM).

Tóm tắt các thông số dược động học trung bình (± độ lệch chuẩn) của tolterodin phóng thích kéo dài và chất chuyển hoá có hoạt tính (5-hydroxymethyl tolterodin) ở những tình nguyện viên khoẻ mạnh

	Tolterodin				5-hydroxymethyl tolterodin			
	t _{max} * (giờ)	C _{max} (µg/L)	C _{avg} (µg/L)	t _{1/2} (giờ)	t _{max} * (giờ)	C _{max} (µg/L)	C _{avg} (µg/L)	t _{1/2} (giờ)
Liều đơn 4 mg†								
EM	4 (2–6)	1,3 (0,8)	0,8 (0,57)	8,4 (3,2)	4 (3–6)	1,6 (0,5)	1,0 (0,32)	8,8 (5,9)
Liều đa 4 mg								
EM	4 (2–6)	3,4 (4,9)	1,7 (2,8)	6,9 (3,5)	4 (2–6)	2,7 (0,90)	1,4 (0,6)	9,9 (4,0)
PM	4 (3–6)	19 (16)	13 (11)	18 (16)	‡	‡	‡	‡

C_{max} = Nồng độ huyết thanh tối đa; t_{max} = Thời gian đạt C_{max};

C_{avg} = Nồng độ huyết thanh trung bình; t_{1/2} = Thời gian bán thải cuối.

* Thông số bình thường hoá theo liều từ 8 đến 4 mg với dữ liệu liều đơn.

† Dữ liệu được thể hiện là trung bình (khoảng).

‡ = không áp dụng.

Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế CYP2D6 mạnh

Fluoxetin, một chất ức chế mạnh hoạt tính của CYP2D6, ức chế đáng kể sự chuyển hoá của tolterodin phóng thích tức thời ở những người CYP2D6 chuyển hoá mạnh, dẫn đến tăng 4,8 lần AUC của tolterodin. Có sự giảm 52% C_{max} và 20% AUC của 5-hydroxymethyl tolterodin (5-HMT), chất chuyển hoá có hoạt tính dược lý của tolterodin. Nồng độ tổng cộng của tolterodin và 5-HMT huyết thanh không gắn kết chỉ tăng 25% khi tương tác. Không cần điều chỉnh liều tolterodin và fluoxetin khi sử dụng đồng thời.

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh

Ketoconazol (200 mg mỗi ngày), một chất ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng C_{max} và AUC trung bình của tolterodin khoảng 2 đến 2,5 lần, tương ứng ở những người chuyển hoá kém



CYP2D6.

Đối với những bệnh nhân sử dụng ketoconazol hoặc các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác, như itraconazol, clarithromycin hoặc ritonavir, liều khuyến cáo của viên nang cứng chứa vi hạt phóng thích kéo dài tolterodin tartrat là 2 mg x 1 lần/ngày.

Warfarin

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, việc dùng đồng thời tolterodin giải phóng tức thời 4 mg (2 mg x 2 lần/ngày) trong 7 ngày và một liều duy nhất warfarin 25 mg vào ngày thứ 4 không ảnh hưởng đến thời gian prothrombin, ức chế yếu tố VII hoặc được động học của warfarin.

Thuốc tránh thai đường uống

Tolterodin giải phóng tức thời 4 mg (2 mg bid) không có tác dụng lên được động học của thuốc tránh thai đường uống ethinyl estradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg) như đã được chứng minh bằng việc theo dõi ethinyl estradiol và levonorgestrel trong khoảng thời gian 2 tháng ở những người khỏe mạnh.

Thuốc lợi tiểu

Việc dùng đồng thời tolterodin giải phóng tức thời lên đến 8 mg (4 mg x 2 lần/ngày) trong tối đa 12 tuần với các thuốc lợi tiểu như indapamid, hydrochlorothiazid, triamteren, bendroflumethiazid, chlorothiazid, methylechlorothiazid hoặc furosemid không gây ra bất kỳ tác dụng không mong muốn nào trên điện tâm đồ (ECG).

Tác dụng của tolterodin lên các loại thuốc khác được chuyển hoá bởi enzym Cytochrome P450

Tolterodin giải phóng tức thời không gây ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng với các thuốc khác được chuyển hóa bởi các enzym CYP chuyển hóa thuốc chính. Dữ liệu tương tác thuốc trong cơ thể sống cho thấy tolterodin giải phóng tức thời không gây ra ức chế có ý nghĩa lâm sàng đối với CYP1A2, 2D6, 2C9, 2C19 hoặc 3A4 như bằng chứng là không ảnh hưởng đến các thuốc đánh dấu caffeine, debrisoquin, S-warfarin và omeprazol. Dữ liệu trong ống nghiệm cho thấy tolterodin giải phóng tức thời là chất ức chế cạnh tranh của CYP2D6 ở nồng độ cao (K_i 1,05 µM), trong khi tolterodin giải phóng tức thời cũng như 5-HMT không có bất kỳ tiềm năng ức chế đáng kể nào đối với các isoenzyme khác.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 10 vi x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

INVENTIA HEALTHCARE LIMITED

F1-F1/1-F75/1, Additional Ambarnath M.I.D.C., Ambarnath (East), Thane 421506
Maharashtra State, Ấn Độ.

