

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Товиаз®

Регистрационный номер: ЛП-002016

Торговое наименование препарата: Товиаз®

Международное непатентованное наименование: Фезотеродин

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка препарата содержит:

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: фезотеродина фумарат – 4 мг или 8 мг эквивалентно 3,1 мг или 6,2 мг фезотеродина.

Вспомогательные вещества:

дозировка 4 мг: ксилитол – 36,0 мг; целлактоза 100 – 121,5 мг; гипромеллоза (метоцел К 100) – 70,0 мг; гипромеллоза (метоцел К4М) – 70,0 мг; глицерил дибегенат / глицерил трибегенат – 10,0 мг; тальк – 8,5 мг; пленочная оболочка: Опадрай® светло-голубой (II 85G20426) – 15,0 мг (содержит: поливиниловый спирт - 44,0%; титана диоксид - 19,86%, макрогол-3350 - 12,35%, тальк - 20,0%, лецитин соевый - 3,5%, индигокармин алюминиевый лак - 0,29%);

дозировка 8 мг: ксилитол – 72,0 мг; целлактоза 100 – 77,5 мг; гипромеллоза (метоцел К 100) – 120,0 мг; гипромеллоза (метоцел К4М) – 24,0 мг; глицерил дибегенат / глицерил трибегенат – 10,0 мг; тальк – 8,5 мг; пленочная оболочка: Опадрай® голубой (II 85G20427) – 15,0 мг (содержит: поливиниловый спирт - 44,0%, титана диоксид - 17,82%, макрогол-3350 - 12,35%, тальк - 20,0%, лецитин соевый - 3,5%, индигокармин алюминиевый лак - 2,33%).

Описание

Дозировка 4 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-голубого цвета, с гравировкой «FS» на одной стороне.

На поперечном разрезе - ядро белого цвета*.

Дозировка 8 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «FT» на одной стороне.

На поперечном разрезе - ядро белого цвета*.

Фармакотерапевтическая группа

М-холиноблокатор.

Код АТХ: G04BD11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фезотеродин – конкурентный, специфический антагонист мускариновых рецепторов. Фезотеродин снижает число мочеиспусканий и эпизодов императивного недержания мочи, увеличивает средний объем при мочеиспускании.

Не изменяет интервал QT на ЭКГ.

Препарат быстро и интенсивно гидролизуется неспецифичными эстеразами плазмы крови до 5-гидроксиметилового производного – основного фармакологически активного метаболита, определяющего активность фезотеродина.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь фезотеродин не определяется в плазме крови вследствие быстрого и интенсивного гидролиза неспецифичными эстеразами плазмы крови.

Биодоступность активного метаболита составляет 52%. После однократного или многократного перорального приема фезотеродина в дозах от 4 мг до 28 мг концентрации активного метаболита в плазме крови увеличиваются пропорционально дозе. Равновесная экспозиция 5-ГМТ у здоровых взрослых пациентов, принимающих фезотеродин в таблетках в дозе 4 мг и 8 мг один раз в сутки, представлена в таблице 1.

Таблица 1: Резюме средних геометрических [%КВ] фармакокинетических параметров активного метаболита после дозирования в равновесном состоянии фезотеродина у здоровых взрослых пациентов в возрасте от 18 до 50 лет

Дозировка/Лекарственная форма	N	C _{max,ss} (нг/мл)	AUC _{tau,ss} (нг*ч/мл)
4 мг один раз в сутки/таблетка	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)

8 мг один раз в сутки/ таблетка	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)
------------------------------------	---	-------------	--------------

Сокращения: КВ = коэффициент вариации; $AUC_{tau,ss}$ = площадь под кривой зависимости «концентрация-время» в равновесном состоянии в течении 24-часового интервала дозирования; $C_{max,ss}$ = максимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии; N = количество пациентов с данными ФК.

Максимальные концентрации в плазме крови достигаются после приблизительно 5 часов. Терапевтические концентрации в плазме крови достигаются после первого приема фезотеродина. При многократном приеме не кумулирует.

Распределение

Активный метаболит плохо связывается с белками плазмы крови (приблизительно на 50% с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином). Средний равновесный объем распределения после внутривенной инфузии активного метаболита составляет 169 л.

Метаболизм

После перорального приема фезотеродин быстро и интенсивно гидролизуется до своего активного метаболита. Активный метаболит в дальнейшем метаболизируется в печени до карбоксилированного, карбокси-N-дезизопропилированного и N-дезизопропилированного метаболитов с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. Ни один из этих метаболитов не вносит существенного вклада в антимускариновую активность фезотеродина. Средние значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) активного метаболита были соответственно в 1,7 и 2 раза выше у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6, чем у быстрых метаболизаторов.

Выведение

Печеночный метаболизм и почечная экскреция вносят значительный вклад в выведение активного метаболита. После перорального приема фезотеродина примерно 70% принятой дозы было выведено с мочой в виде активного метаболита (16%), карбоксилированного метаболита (34%), карбокси-N-дезизопропилированного метаболита (18%) или N-дезизопропилированного метаболита (1%) и небольшое количество (7%) было выделено с фекалиями. Конечный период полувыведения активного метаболита после перорального приема препарата составляет приблизительно 7 часов и ограничен скоростью всасывания.

Возраст и пол

Коррекции дозы препарата в данных субпопуляциях не рекомендуется. На фармакокинетику фезотеродина не оказывают существенного влияния возраст и пол.

Дети

У детей с нейрогенной гиперактивностью детрузора (НГД) в возрасте от 6 до 17 лет с массой тела 35 кг и статусом быстрого метаболизатора по цитохрому CYP2D6, получающих таблетки фезотеродина, средние значения кажущегося перорального клиренса, объема распределения и константы скорости всасывания 5-ГМТ оцениваются примерно в 72 л/ч, 68 л и 0,09 ч⁻¹ соответственно. T_{max} и период полувыведения 5-ГМТ оцениваются примерно в 2,55 ч и 7,73 ч соответственно. Как и у взрослых, экспозиция 5-ГМТ у медленных метаболизаторов по CYP2D6 была оценена примерно в 2 раза выше по сравнению с быстрыми метаболизаторами.

Результаты оценки экспозиции в равновесном состоянии 5-ГМТ у пациентов детского возраста после приема таблеток фезотеродина в дозе 4 мг и 8 мг один раз в сутки приводятся в таблице 2.

Таблица 2: Резюме средних геометрических [%КВ] фармакокинетических параметров активного метаболита после дозирования в равновесном состоянии фезотеродина у пациентов детского возраста с НГД или гиперактивным мочевым пузырем (ГАМП) с массой тела > 25 кг

Возраст	Дозировка/Лекарственная форма	N	C _{max,ss} (нг/мл)	AUC _{tau,ss} (нг*ч/мл)
От 6 до 17 лет (пациенты с НГД)	4 мг один раз в сутки/таблетка	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 мг один раз в сутки/таблетка	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
От 8 до 17 лет (пациенты с НГД или ГАМП)	8 мг один раз в сутки/таблетка ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹Дозировка была начата с 4 мг один раз в сутки в течение 4 недель и увеличена до 8 мг один раз в сутки в течение следующих 4 недель.

Сокращения: КВ = коэффициент вариации; AUC_{tau,ss} = площадь под кривой зависимости «концентрация-время» в равновесном состоянии в течении 24-часового интервала дозирования; C_{max,ss} = максимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии; N = количество пациентов с данными ФК.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-80 мл/мин) C_{max} и AUC активного метаболита возрастает в 1,5 раза и в 1,8 раз соответственно по сравнению со здоровыми пациентами. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин) C_{max} и AUC возрастает в 2 раза – и в 2,3 раза соответственно.

Нарушение функции печени

При нарушении функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) C_{max} и AUC активного метаболита возрастает в 1,4 раза— и в 2,1 раза соответственно, по сравнению со здоровыми пациентами. Фармакокинетика фезотеродина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не исследовалась.

Показания к применению

Гиперактивный мочевого пузыря

Симптоматическая терапия синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) у взрослых пациентов (частого мочеиспускания и/или императивных позывов на мочеиспускание, и/или императивного недержания мочи).

Нейрогенная гиперактивность детрузора

Фезотеродин показан для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора (НГД) у детей в возрасте 6 лет и старше с массой тела более 25 кг.

Противопоказания

Гиперчувствительность к арахису, сое или любому из компонентов препарата. Задержка мочи. Заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся замедленной эвакуацией содержимого желудка. Неконтролируемая закрытоугольная глаукома. Миастения gravis. Тяжелая печеночная недостаточность (класса С по классификации Чайлд-Пью). Совместный прием фезотеродина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 пациентами с тяжелым или умеренным нарушением функции печени или почек. Язвенный колит, токсический мегаколон. Беременность и период лактации. Дети и подростки младше 18 лет (при НГД – дети младше 6 лет).

Товиаз[®], таблетки с пролонгированным высвобождением активного вещества, содержат лактозу. Поэтому данный препарат нельзя назначать лицам, страдающим редкими врожденными нарушениями обмена веществ: непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С осторожностью

При обструктивных заболеваниях мочевыводящей системы, приводящих к развитию задержки мочи (например, при доброкачественной гиперплазии предстательной железы). При обструктивных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (например, пилоростеноз). При гастроэзофагеальном рефлюксе и/или при параллельном приеме препаратов, которые могут вызвать или усилить проявления эзофагита (например, пероральных бисфосфонатов). При снижении моторики желудочно-кишечного тракта; нейропатии; контролируемой

закрытоугольной глаукоме.

При нарушении функции печени.

При нарушении функции почек.

У пациентов, принимающих ингибиторы изофермента СYP3A4 средней и высокой активности (при комбинировании указанных выше факторов (нарушение функции почек, нарушение функции печени, прием ингибиторов изофермента СYP3A4) возможно дополнительное увеличение экспозиции и дозозависимое повышение риска развития побочных эффектов, обусловленных блокадой М-холинорецепторов).

При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента СYP2D6.

Как и другие М-холиноблокаторы, фезотеродин должен применяться с осторожностью у пациентов, имеющих риск удлинения интервала QT (например, при гипокалиемии, брадикардии и параллельном приеме лекарственных средств, способных удлинять интервал QT) и при наличии сопутствующей патологии со стороны сердца (в частности, ишемии миокарда, аритмиях, хронической сердечной недостаточности). Это особенно важно при параллельном приеме Товиаз® с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4.

Способ применения и дозы

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, проглатывая целиком, не разжевывая и запивая жидкостью.

Гиперактивный мочевой пузырь

Рекомендуемая начальная доза фезотеродина у взрослых пациентов (в том числе у пожилых пациентов) составляет 1 таблетка (4 мг) один раз в сутки. Доза может быть увеличена до 2 таблеток (8 мг) один раз в сутки в зависимости от индивидуального ответа на лечение. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 8 мг (см. подраздел «Особые группы пациентов»).

Полный терапевтический эффект развивается в период между 2 – 8 недель регулярного приема препарата. Таким образом, следует оценивать эффективность лечения через 8 недель терапии.

Нейрогенная гиперактивность детрузора

У детей в возрасте 6 лет и старше с массой тела от 25 до 35 кг рекомендуемая доза фезотеродина составляет 4 мг один раз в сутки. При необходимости доза фезотеродина может быть увеличена до 8 мг внутрь один раз в сутки (см. подраздел «Особые группы пациентов»).

У детей в возрасте 6 лет и старше с массой тела более 35 кг рекомендуемая начальная доза фезотеродина составляет 4 мг внутрь один раз в сутки. Через одну неделю дозу фезотеродина следует увеличить до 8 мг внутрь один раз в сутки (см. подраздел «Особые группы пациентов»).

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность фезотеродина у детей в возрасте до 6 лет не установлены (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакологические свойства»).

Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

У взрослых пациентов с ГАМП с нормальной функцией печени и почек при совместном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 суточная доза препарата Товиаз® не должна превышать 4 мг один раз в сутки. При параллельном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A4 средней активности перед увеличением дозы следует оценить индивидуальный ответ и переносимость препарата.

Пациенты детского возраста с НГД с массой тела от 25 до 35 кг

Не рекомендуется применение фезотеродина у пациентов детского возраста с массой тела от 25 до 35 кг, принимающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты детского возраста с НГД с массой тела более 35 кг

У пациентов детского возраста с массой тела более 35 кг, принимающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, максимальная рекомендуемая доза фезотеродина составляет 4 мг внутрь один раз в сутки (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушение функции почек и печени

В представленной ниже таблице указаны рекомендуемые суточные дозы для взрослых пациентов с ГАМП с нарушением функции печени или почек в отсутствие или в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A4 средней и высокой активности.

		Ингибиторы изофермента CYP3A4 средней ⁽³⁾ или высокой ⁽⁴⁾ активности		
		Нет	Умеренное ингибирование	Мощное ингибирование
Нарушение функции почек ⁽¹⁾	Легкой степени	4 мг→8 мг ⁽²⁾	4 мг	Следует избегать

Нарушение функции печени	Средней степени	4 мг→8 мг ⁽²⁾	4 мг	Противопоказано
	Тяжелой степени	4 мг	Следует избегать	Противопоказано
	Легкой степени	4 мг→8 мг ⁽²⁾	4 мг	Следует избегать
	Средней степени	4 мг	Следует избегать	Противопоказано

(1) Нарушение функции почек: легкой степени – КК от 50 мл/мин до 80 мл/мин; средней степени – КК от 30 мл/мин до 50 мл/мин; тяжелой степени – КК <30 мл/мин.

(2) Соблюдать осторожность при повышении дозы препарата.

(3) Исследований комбинирования с ингибиторами изофермента CYP3A4 средней активности не проводилось.

(4) Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.

Пациенты детского возраста с НГД с массой тела от 25 до 35 кг

Рекомендуемая доза фезотеродина у пациентов детского возраста с нарушением функции почек с массой тела от 25 до 35 кг указана в таблице ниже (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Рекомендуемая доза фезотеродина у детей в возрасте 6 лет и старше с массой тела от 25 до 35 кг с нарушением функции почек (препарат принимается внутрь один раз в сутки)

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) ¹	Рекомендуемая доза ²
pСКФ от 30 до 89 мл/мин/1.73м ²	4 мг
pСКФ от 15 до 29 мл/мин/1.73м ²	Применение препарата не рекомендуется
pСКФ <15 мл/мин /1.73м ² или требуется диализ	Применение препарата не рекомендуется

¹ СКФ оценивается с использованием валидированного оценочного уравнения СКФ для пациентов детского возраста в рамках утвержденного показания.

² Дозировка была рассчитана с учетом аналогичного пропорционального влияния нарушения функции почек у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше.

Пациенты детского возраста с массой тела более 35 кг

Рекомендуемая доза фезотеродина у пациентов детского возраста с нарушением функции почек с массой тела более 35 кг указана в таблице ниже (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Рекомендуемая доза фезотеродина у детей в возрасте 6 лет и старше с массой тела более 35 кг с нарушением функции почек (препарат принимается внутрь один раз в сутки)

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) ¹	Рекомендуемая доза ³
pСКФ от 30 до 89 мл/мин/1.73м ²	8 мг ²
pСКФ от 15 до 29 мл/мин/1.73м ²	4 мг
pСКФ <15 мл/мин /1.73м ² или требуется диализ	Применение препарата не рекомендуется

¹ СКФ оценивается с использованием валидированного оценочного уравнения СКФ для пациентов детского возраста в рамках утвержденного показания.

² Рекомендуемая начальная доза фезотеродина составляет 4 мг внутрь один раз в сутки. Через одну неделю дозу фезотеродина рекомендуется увеличить до 8 мг внутрь один раз в сутки.

³ Дозировка была рассчитана с учетом аналогичного пропорционального влияния нарушения функции почек у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Безопасность фезотеродина оценивалась в плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием в общей сложности 2859 пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, из которых 780 получали плацебо.

Вследствие фармакологических свойств фезотеродина лечение может вызывать антимускариновые эффекты легкой и средней степени, такие как сухость в полости рта, сухость глаз, диспепсия и запор. Нечасто возможны случаи задержки мочеиспускания.

Сухость в полости рта, единственная очень частая нежелательная реакция, наблюдалась с частотой 28,8 % в группе фезотеродина по сравнению с 8,5 % в группе плацебо. Большинство нежелательных реакций наблюдалось в течение первого месяца лечения, за исключением случаев, отнесенных к случаям задержки мочеиспускания или накопления остаточной мочи в объеме более 200 мл, которые могли наблюдаться после длительного лечения и чаще встречались у мужчин, чем у женщин.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице представлено распределение по частоте возникших во время лечения нежелательных реакций в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и в пострегистрационный период. Нежелательные реакции приведены в этой таблице со

следующим распределением по частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$).

В каждой группе частоты возникновения нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии			Инфекция мочевыводящих путей	
Психические нарушения		Бессонница		Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружение; головная боль	Дисгевзия; сонливость	
Нарушения со стороны органа зрения		Сухость глаз	Нечеткость зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Вертиго	
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия; ощущение сердцебиения	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Сухость в горле	Боль в горле и гортани; кашель; сухость слизистых носовой полости	
Желудочно-кишечные нарушения	Сухость в полости рта	Боль в животе; диарея;	Дискомфорт в животе; метеоризм,	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
		диспепсия; запор; тошнота	гастроэзофагеальный рефлюкс	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ); повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Кожная сыпь; сухость кожи; кожный зуд	Ангioneвротический отек; крапивница
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия	Задержка мочи (в том числе ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, нарушение функции опорожнения при мочеиспускании); затрудненное начало	

Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
			мочеиспускания	
Общие нарушения и реакции в месте введения			Повышенная утомляемость	

Описание отдельных нежелательных реакций

В клинических исследованиях фезотеродина сообщалось о случаях значительного повышения уровня ферментов печени, наблюдавшихся с частотой, не отличающейся от таковой в группе плацебо. Связь с лечением фезотеродином неясна.

Электрокардиограммы были сняты у 782 пациентов, получавших 4 мг фезотеродина, 785 пациентов, получавших 8 мг фезотеродина, 222 пациентов, получавших 12 мг фезотеродина, и 780 пациентов, получавших плацебо. Скорректированные на сердечный ритм интервалы QT у пациентов, получавших фезотеродин, и у пациентов, получавших плацебо, не отличались. Частота интервала QTc ≥ 500 мс после исходного уровня или увеличения QTc на ≥ 60 мс составила 1,9%, 1,3%, 1,4% и 1,5% при применении фезотеродина в дозе 4 мг, 8 мг, 12 мг и плацебо соответственно. Клиническая значимость этих результатов будет зависеть от индивидуальных факторов риска пациента и наличия восприимчивости.

Были описаны случаи задержки мочеиспускания в пострегистрационный период, требующие катетеризации, как правило, в течение первой недели лечения фезотеродином. Большая часть из них отмечалась у пожилых (≥ 65 лет) пациентов мужского пола с анамнезом, согласующимся с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Пациенты детского возраста

У пациентов детского возраста с НГД в возрасте от 6 до 17 лет наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в исследовании эффективности фезотеродина были диарея, сухость во рту, запор, боль в животе (в том числе боль в верхней части живота) и головная боль.

Эти нежелательные реакции легкой или средней степени тяжести согласуются с фармакологическими антимускариновыми свойствами фезотеродина. У пациентов детского возраста, получавших препарат Товиаз®, наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений, которое не было связано с клиническими симптомами.

В целом профиль безопасности у пациентов детского возраста с НГД был аналогичен профилю безопасности у взрослых с ГАМП.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза - риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Передозировка

Передозировка М-холиноблокирующих средств, в том числе фезотеродина, может приводить к развитию тяжелых антихолинергических эффектов. В клинических исследованиях фезотеродин показал себя как безопасный препарат в дозах до 28 мг/сутки включительно.

Рекомендована симптоматическая терапия, промывание желудка, назначение активированного угля, мониторинг ЭКГ и коррекция интервала QT.

При развитии тяжелых центральных антихолинергических эффектов (например, галлюцинации, выраженное возбуждение) рекомендовано назначение физостигмина.

При судорогах или резко выраженном возбуждении назначаются бензодиазепины. При дыхательной недостаточности проводится искусственная вентиляция легких. При тахикардии используются бета-блокаторы. При задержке мочи производится катетеризация мочевого пузыря. При мидакриазе назначаются глазные капли с пилокарпином.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Фармакологические взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при совместном применении фезотеродина с другими антимускариновыми препаратами и лекарственными препаратами с антихолинергическими свойствами (например, амантадин, трициклические антидепрессанты, некоторые нейролептики), так как это может привести к усилению терапевтических и побочных эффектов (в частности, запора, сухости слизистой оболочки полости рта, сонливости, задержки мочи).

Фезотеродин может снижать эффективность лекарственных препаратов, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта, например метоклопрамида.

Фармакокинетические взаимодействия

Данные *in vitro* показывают, что активный метаболит фезотеродина в клинически значимых концентрациях в плазме не ингибирует активность изоферментов CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 и не индуцирует активность изоферментов CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 или 3A4. Таким образом, вероятность влияния фезотеродина на клиренс лекарственных препаратов, метаболизирующихся при участии данных ферментов, незначительна.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

После ингибирования изофермента CYP3A4 путем совместного применения кетоконазола в дозе 200 мг два раза в сутки отмечается увеличение C_{max} и AUC активного метаболита фезотеродина соответственно в 2,0 и 2,3 раза у быстрых метаболизаторов изофермента CYP2D6 и в 2,1 и 2,5 раза у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6. При совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир (и все усиленные ритонавиром режимы антиретровирусной терапии на основе ингибиторов протеаз), саквинавир и телитромицин) у взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза фезотеродина составляет 4 мг один раз в сутки

- у пациентов детского возраста с массой тела >35 кг максимальная рекомендуемая доза фезотеродина составляет 4 мг один раз в сутки
- у пациентов детского возраста с массой тела >25 до 35 кг фезотеродин не рекомендуется применять (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

После блокады изофермента CYP3A4 путем совместного применения умеренного ингибитора CYP3A4 флуконазола в дозе 200 мг два раза в сутки в течение 2 дней C_{max} и AUC активного метаболита фезотеродина увеличивались примерно на 19% и 27% соответственно. Не рекомендуется проводить какие-либо корректировки дозы в присутствии умеренных ингибиторов CYP3A4 (например, эритромицина, флуконазола, дилтиазема, верапамила и грейпфрутового сока).

Слабые ингибиторы изофермента CYP3A4

Эффект слабых ингибиторов CYP3A4 (например, циметидина) не изучался; превышения эффекта умеренного ингибитора не ожидается.

Индукторы изофермента CYP3A4

После индукции изофермента CYP3A4 путем совместного применения рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки C_{max} и AUC активного метаболита фезотеродина снижались

примерно на 70% и 75% соответственно после перорального приема фезотеродина в дозе 8 мг.

Индукция изофермента CYP3A4 может приводить к снижению концентрации фезотеродина в плазме ниже терапевтической. Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, фенobarбитал, фенитоин, зверобой продырявленный) не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Ингибиторы изофермента CYP2D6

Клинические исследования взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP2D6 не проводились. Средние C_{max} и AUC активного метаболита в 1,7 и 2 раза выше, соответственно, у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6 по сравнению с быстрыми метаболизаторами. Совместный прием с мощным ингибитором изофермента CYP2D6 может приводить к увеличению экспозиции и риска развития нежелательных явлений. Может потребоваться снижение дозы фезотеродина до 4 мг.

Пероральные контрацептивы

Фезотеродин не нарушает подавление овуляции, вызванное пероральными гормональными контрацептивами. В присутствии фезотеродина изменений концентраций в плазме крови комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел, не отмечалось.

Варфарин

Клиническое исследование с участием здоровых добровольцев показало, что фезотеродин в дозе 8 мг один раз в сутки не оказывает существенного влияния на фармакокинетику или антикоагулянтную активность однократной дозы варфарина.

Особые указания

Препарат Товиаз® следует применять с осторожностью у пациентов с:

- клинически значимой обструкцией оттока мочи из мочевого пузыря с риском задержки мочеиспускания (например, клинически значимым увеличением простаты вследствие доброкачественной гиперплазии предстательной железы, см. раздел «Противопоказания»);
- желудочно-кишечными обструктивными расстройствами (например, пилоростенозом);
- гастроэзофагеальным рефлюксом и (или) в случае совместного применения лекарственных препаратов, которые могут вызывать или усилить проявления эзофагита (например, пероральных бисфосфонатов);
- снижением моторики желудочно-кишечного тракта;

- вегетативной нейропатией;
- контролируемой закрытоугольной глаукомой.

Следует проявлять осторожность при назначении или повышении дозы фезотеродина у пациентов, у которых ожидается повышенная экспозиция активного метаболита:

- при нарушении функции печени (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»);
- при нарушении функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»);
- при совместном приеме мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»);
- при совместном приеме мощного ингибитора CYP2D6 (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакокинетика»).

Повышение дозы

У пациентов с комбинацией этих факторов ожидается дополнительное увеличение экспозиции. Вероятно, будут наблюдаться дозозависимые антимускариновые нежелательные реакции. В популяциях пациентов, у которых доза препарата может быть увеличена до 8 мг один раз в сутки, увеличению дозы должна предшествовать оценка индивидуального ответа и переносимости терапии.

Органические причины должны быть исключены до того, как будет рассмотрена целесообразность лечения антимускариновыми препаратами.

Перед началом применения фезотеродина необходимо оценить другие причины учащенного мочеиспускания (проводимое лечение сердечной недостаточности или заболеваний почек). При наличии инфекции мочевыводящих путей следует применить соответствующую медицинскую тактику / начать антибактериальную терапию.

Ангионевротический отек

Имеются сообщения о развитии ангионевротического отека при применении фезотеродина. В некоторых случаях данный побочный эффект развивался после приема первой дозы препарата. В случае развития ангионевротического отека следует отменить прием фезотеродина и незамедлительно назначить соответствующую терапию.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение фезотеродина с мощным индуктором изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, фенobarбитал, фенитоин, зверобой) не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Удлинение интервала QT

Препарат Товиаз® следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих риск удлинения интервала QT (например, при гипокалиемии, брадикардии и совместном применении лекарственных препаратов, способных удлинять интервал QT) и с соответствующими ранее диагностированными сердечными заболеваниями (например, ишемией миокарда, аритмией, хронической сердечной недостаточностью) (см. раздел «Побочное действие»). Это особенно важно при совместном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Лактоза

Препарат Товиаз® в форме таблеток с пролонгированным высвобождением содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Как и при приеме других М-холиноблокаторов, следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами вследствие возможного развития таких побочных эффектов, как снижение четкости зрения, головокружения и сонливости.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг, 8 мг.

По 7 таблеток в блистере из алюминиевой фольги: Ал/ПВХ/Ал/ПА/Ал.

По 2, 3, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

Условия хранения

В оригинальной упаковке (блистер) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производство готовой лекарственной формы:

Эйсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия

Галиилейштрассе 6, 08056 Цвикау, Германия

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Выпускающий контроль качества:

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия

Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Пфайзер Инновации»

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300/287-5067

Руководитель отдела регистрации

ООО «Пфайзер Инновации»



С.А. Осипова