

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Товиаз, 4 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Товиаз, 8 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фезотеродин

Товиаз, 4 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 4 мг фезотеродина фумарат.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.), лецитин соевый (см. раздел 4.3, 4.4).

Товиаз, 8 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 8 мг фезотеродина фумарат.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.), лецитин соевый (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Товиаз, 4 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-голубого цвета, с гравировкой «FS» на одной стороне.

На поперечном разрезе - ядро белого цвета*.

Товиаз, 8 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «FT» на одной стороне.

На поперечном разрезе - ядро белого цвета*.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Товиаз показан для применения у взрослых

для симптоматической терапии ГАМП (синдрома гиперактивного мочевого пузыря: частого мочеиспускания и/или императивных позывов на мочеиспускание, и/или императивного недержания мочи).

Товиаз показан для применения у детей в возрасте от 6 до 18 лет

для лечения НГД (нейрогенной гиперактивности детрузора).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

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
	Средней степени	4 мг→8 мг ⁽²⁾	4 мг	Противопоказано
	Тяжелой степени	4 мг	Следует избегать	Противопоказано
Нарушение функции печени	Легкой степени	4 мг→8 мг ⁽²⁾	4 мг	Следует избегать
	Средней степени	4 мг	Следует избегать	Противопоказано
(1) Нарушение функции почек: легкой степени – клиренс креатинина (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.

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.

Дети

ГАМП

Дети в возрасте от 0 до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Товиаз у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

НГД

Безопасность и эффективность препарата Товиаз у детей в возрасте от 0 до 6 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Дети с НГД с массой тела от 25 до 35 кг

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.

Рекомендуемая доза фезотеродина у детей с нарушением функции почек с массой тела от 25 до 35 кг указана в таблице ниже (см. разделы 4.4. и 5.2.).

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 детей 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.

Дети с массой тела более 35 кг

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.

Рекомендуемая доза фезотеродина у детей с нарушением функции почек с массой тела более 35 кг указана в таблице ниже (см. разделы 4.4. и 5.2.).

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 детей в рамках утвержденного показателя.

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.

Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Дети с НГД с массой тела от 25 до 35 кг

Не следует применять фезотеродин у детей с массой тела от 25 до 35 кг, принимающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Дети с НГД с массой тела более 35 кг

У детей 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 4.4. и 4.5.).

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, к арахису или сое или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- задержка мочи;
- заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся замедленной эвакуацией содержимого желудка;
- неконтролируемая закрытоугольная глаукома;
- миастения gravis;
- тяжелая печеночная недостаточность (класса C 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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);
- желудочно-кишечными обструктивными расстройствами (например, пилоростенозом);
- гастроэзофагеальным рефлюксом и (или) в случае совместного применения лекарственных препаратов, которые могут вызывать или усилить проявления эзофagита (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. раздел 5.2.);
- при нарушении функции почек (см. раздел 5.2.);
- при совместном приеме мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (см. разделы 4.5.);
- при совместном приеме мощного ингибитора CYP2D6 (см. разделы 4.5. и 5.2.).

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, фенобарбитал, фенитоин, зверобой) не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

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 4.8). Это особенно важно при совместном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5.).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат содержит лецитин соевый

Лецитин соевый

Лекарственный препарат содержит соевое масло. Если у пациента аллергия на арахис или сою, данный лекарственный препарат ему противопоказан (см. раздел 4.3).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакологические взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при совместном применении фезотеродина с другими антимускариновыми препаратами и лекарственными препаратами с антихолинэргическими 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 4.2 и 4.4).

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 4.4).

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данных о применении фезотеродина у беременных женщин недостаточно, поэтому препарат Товиаз не рекомендуется в период беременности.

Лактация

Исследования, направленные на оценку влияния фезотеродина на выработку грудного молока, наличие лекарственного препарата в грудном молоке и его воздействие на грудных детей, не проводились. Способность фезотеродина проникать в грудное молоко человека не установлена. Женщины, принимающие фезотеродин, не должны кормить грудью.

Фертильность

Никаких клинических исследований для оценки влияния фезотеродина на репродуктивную функцию у человека не проводилось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Товиаз оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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, головокружение и сонливость.

4.8. Нежелательные реакции

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 антиму斯卡риновые 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.

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Системно- органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)
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	
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	Сухость в полости рта	Боль в животе; диарея; диспепсия; запор; тошнота	Дискомфорт в животе; метеоризм, гастроэзофагеальны й рефлюкс	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящи х путей			Повышение уровня аланинаминотрансф еразы (АЛТ); повышение уровня гамма- глутамилтрансфераз ы (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 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.

Дети

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

Лечение

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 мириаза назначаются глазные капли с пилокарпином.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи.

Код АТХ: G04BD11

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 [%KB] 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: KB = коэффициент вариации; $AUC_{\tau,ss}$ = площадь под кривой зависимости «концентрация-время» в равновесном состоянии в течение 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.

Биотрансформация

После перорального приема фезотеродин быстро и интенсивно гидролизруется 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.

Элиминация

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.

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

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.

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 течение 24-часового интервала дозирования; $C_{max,ss}$ = максимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии; N = количество пациентов с данными ФК.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Товиаз, 4 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Ксилитол
Микроцелак 100
Гипромеллоза (метоцел K100M)
Гипромеллоза (метоцел K4M)
Глицерил дибегенат / глицерил бегенат
Тальк

Пленочная оболочка (Опадрай® светло-голубой (II 85G20426)):

Поливиниловый спирт
Титана диоксид
Макрогол-3350
Тальк
Лецитин соевый
Индигокармин алюминиевый лак

Товиаз, 8 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Ксилитол
Микроцелак 100
Гипромеллоза (метоцел K100M)
Гипромеллоза (метоцел K4M)
Глицерил дибегенат / глицерил бегенат
Тальк

Пленочная оболочка (Опадрай® голубой (II 85G20427)):

Поливиниловый спирт
Титана диоксид
Макрогол-3350
Тальк
Лецитин соевый
Индигокармин алюминиевый лак

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

Товиаз, 4 или 8 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

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

По 2, 3, 4 или 8 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия или без него.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Электронная почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008490)-(РГ-RU) – Российская Федерация

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Товиаз доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaeunion.org/>.