

13.04.2022

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**

M-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 неспецифическими 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 неспецифическими эстеразами.

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. Время достижения максимальной концентрации ( $TC_{max}$ ) в плазме крови приблизительно 5 часов. Терапевтические концентрации препарата 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%, преимущественно с альбуминами и альфа-1-кислым гликопротеином).

##### Метаболизм

После перорального приема фезотеродин быстро и интенсивно гидролизуется до активного метаболита, который 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 антиму斯卡риновую 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 2,1 раз выше у пациентов медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6, чем у быстрых метаболизаторов.

#### Выведение

Выведение активного метаболита осуществляется преимущественно через почки (приблизительно 70%).

Выводится через почки в виде активного метаболита (16%), карбоксилированного метаболита (34%), карбокси-N-дезизопропилированного метаболита (18%) и N-дезизопропилированного метаболита (1%); небольшое количество (7%) выводится через кишечник. Период полувыведения активного метаболита после перорального приема препарата составляет приблизительно 7 часов.

#### Возраст и пол

Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста и пола пациентов не требуется.

#### Дети

Фармакокинетика фезотеродина у детей младше 6 лет не исследовалась.

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<sup>-1</sup> 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 слабых 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 с НГД с массой тела  $\leq 25$  кг после приема фезотеродина (гранулы в капсуле) в дозе 2 мг и 4 мг один раз в сутки и у пациентов с массой тела  $> 25$  кг после приема таблеток фезотеродина в дозе 4 мг и 8 мг один раз в сутки приводятся в таблице 1.

**Таблица 1: Резюме средних геометрических [%КВ] фармакокинетических параметров активного метаболита после дозирования в равновесном состоянии фезотеродина у пациентов детского возраста с НГД в возрасте 6-17 лет**

| Масса тела            | Дозировка/Лекарственная форма           | N  | $C_{max,ss}$ (нг/мл) | $AUC_{tau,ss}$ (нг*ч/мл) |
|-----------------------|---|----|----------------------|--------------------------|
| >25 кг<br>(Когорта 1) | 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)               |
| ≤25 кг<br>(Когорта 2) | 2 мг один раз в сутки/гранулы в капсуле | 23 | 2,4 (47,7)           | 28,4 (50,8)              |
|                       | 4 мг один раз в сутки/гранулы в капсуле | 28 | 5,04 (35,4)          | 61,4 (40,1)              |

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

#### Нарушение функции почек

При нарушении функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина (КК) 30-80 мл/мин)  $C_{max}$  возрастает в 1,5 раза, AUC – в 1,8 раз. При тяжелом нарушении функции почек (КК<30 мл/мин)  $C_{max}$  возрастает в 2 раза, AUC – в 2,3 раза.

#### Нарушение функции печени

При нарушении функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью)  $C_{max}$  возрастает в 1,4 раза, AUC - в 2,1 раза. Фармакокинетика фезотеродина у больных тяжелой печеночной недостаточностью не исследовалась.

#### **Показания к применению**

##### Гиперактивный мочевой пузырь

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 СYP3A4 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<sup>®</sup>, 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 удлинить 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<sup>®</sup> 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 неделями 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 СYP3A4 (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 СYP3A4, 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 СYP3A4 средней и высокой активности.

|  |                 | Ингибиторы изофермента СYP3A4 средней <sup>(3)</sup> или высокой <sup>(4)</sup> активности |                         |                      |
|--|-----------------|--|-------------------------|----------------------|
|  |                 | Нет  | Умеренное ингибирование | Мощное ингибирование |
| Нарушение функции почек <sup>(1)</sup> | Легкой степени  | 4 мг→8 мг <sup>(2)</sup>   | 4 мг                    | Следует избегать     |
|  | Средней степени | 4 мг→8 мг <sup>(2)</sup>   | 4 мг                    | Противопоказано      |
|  | Тяжелой степени | 4 мг   | Следует избегать        | Противопоказано      |
| Нарушение функции печени               | Легкой степени  | 4 мг→8 мг <sup>(2)</sup>   | 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 СYP3A4 средней активности не проводилось.

(4) Мощные ингибиторы изофермента СYP3A4.

*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)**

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

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

<sup>2</sup> 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)**

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

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

<sup>2</sup> 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.

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

**Побочное действие**

Наиболее распространенные реакции: сухость в полости рта, запор, сухость глаз и диспепсию.

Ниже представлены нежелательные реакции, встречающиеся очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ) или нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ).

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто - головокружение, головная боль; нечасто - извращение вкуса, сонливость.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто - сухость глаз, нечасто – нечеткость зрения.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто - вертиго.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - сухость в горле; нечасто - боль в гортани и глотке, кашель, сухость слизистых носовой полости.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - сухость слизистой оболочки полости рта; часто - боль в животе, диарея, диспепсия, запор, тошнота, метеоризм; нечасто - гастроэзофагеальный рефлюкс, дискомфорт в животе.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - дизурия; нечасто - задержка мочи (в том числе ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, нарушение мочеиспускания), затрудненное начало мочеиспускания.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто - кожные высыпания; сухость кожи, кожный зуд; редко - крапивница, ангионевротический отек.

*Прочие:* часто - бессонница; нечасто - инфекции мочевыводящих путей, утомляемость, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ); повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП); редко - спутанность сознания.

В клинических исследованиях случаи повышения активности ферментов печени в группе фезотеродина регистрировались с одинаковой частотой по сравнению с таковой в группе плацебо. Связь с лечением фезотеродином не ясна.

У пациентов детского возраста с НГД в возрасте от 6 до 17 лет наиболее часто регистрируемыми при оценке эффективности побочными реакциями, которые возникали у  $\geq 5\%$  пациентов, получавших также лечение фезотеродином (таблетки или гранулы в капсуле (исследуемая лекарственная форма)) в исследовании фазы 3, были диарея, сухость во рту, запор, боль в животе и головная боль.

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

У пациентов детского возраста, получавших фезотеродин, наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений, которое не было связано с клиническими симптомами.

## **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 мириазае назначаются глазные капли с пилокарпином.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### Фармакологическое взаимодействие

Следует соблюдать осторожность при параллельном назначении с фезотеродином других М-холиноблокаторов (например, амантадина, трициклических антидепрессантов, некоторых нейролептиков), 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 средств, стимулирующих моторику желудочно-кишечного тракта, например метоклопрамида.

### Фармакокинетическое взаимодействие

Активный метаболит фезотеродина в терапевтических концентрациях 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 средств, метаболизирующихся при участии данных ферментов, незначительна.

### *Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4*

При применении кетоконазола в дозе 200 мг два раза в сутки отмечается угнетение изофермента CYP3A4, что приводит к увеличению  $C_{max}$  и AUC фезотеродина соответственно в 2,0 и 2,3 раза у быстрых метаболизаторов изофермента CYP2D6 и в 2,1 и 2,5 у медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6.

При параллельном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например: атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, миконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир (и все усиленные ритонавиром режимы антиретровирусной терапии на основе ингибиторов протеаз), саквинавир и телитромицин)

- у взрослых пациентов максимальная доза фезотеродина не должна превышать 4 мг
- у пациентов детского возраста с массой тела >35 кг рекомендуется снижение дозы фезотеродина до 4 мг один раз в сутки
- у пациентов детского возраста с массой тела от 15 до 35 кг фезотеродин не рекомендуется применять (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

#### *Ингибиторы изофермента CYP3A4 средней активности*

Исследований, оценивающих влияние ингибиторов изофермента CYP3A4 средней активности (например, ампренавира, апрепитанта, дилтиазема, эритромицина, флуконазола, фосампренавира, грейпфрутового сока, верапамила) на фармакокинетику фезотеродина, не проводилось. Однако в этом случае также ожидается увеличение экспозиции активного метаболита фезотеродина, хотя и в меньшей степени, нежели при параллельном приеме мощных ингибиторов изофермента CYP3A4.

#### *Индукторы изофермента CYP3A4*

При применении рифампицина в дозе 600 мг один раз в сутки отмечается индукция изофермента CYP3A4, что приводит к снижению  $C_{max}$  и AUC активного метаболита фезотеродина соответственно на 70% и 75% после применения 8 мг фезотеродина внутрь. Терминальный период полувыведения активного метаболита не изменялся.

Индукция изофермента CYP3A4 может приводить к снижению концентрации фезотеродина ниже терапевтической. Прием совместно с фезотеродином мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, карбамазепина, рифампицина, фенобарбитала, фенитоина, препаратов зверобоя продырявленного) не рекомендуется.

#### *Ингибиторы изофермента CYP2D6*

Совместный прием фезотеродина с мощными ингибиторами 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 концентрации в плазме крови компонентов комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол и левоноргестрел, не отмечалось.

### **Особые указания**

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 препарата Товиаз® и назначить соответствующую терапию.

Как и для других лекарственных средств, предназначенных для лечения гиперактивности мочевого пузыря, перед началом терапии М-холиноблокаторами следует исключить органические причины симптоматики. До настоящего времени безопасность и эффективность препарата Товиаз® у больных нейрогенной гиперактивностью детрузора не установлены.

Перед назначением фезотеродина необходимо оценить другие причины учащенного мочеиспускания (проводимое лечение сердечной недостаточности или заболеваний почек). При наличии инфекций мочевыводящих путей следует провести соответствующую антибактериальную терапию.

### **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

***Фасовщик/Упаковщик/Выпускающий контроль качества:***

Р-Фарм Германия ГмбХ, Германия

Генрих-Мак-Штрассе 35, 89257 Иллертиссен, Германия

или

Пфайзер Мэнюфэкчуриг 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