VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder fesoterodinfumarat 4 mg som tilsvarer 3,1 mg fesoterodin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver 4 mg depottablett inneholder 0,525 mg soyalecitin og 91,125 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.
4 mg tabletter er lyseblå, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte og preget med bokstavene ”FS” på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos voksne pasienter med overaktiv blære.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Voksne (inkludert eldre)
Anbefalt startdose er 4 mg én gang daglig. Basert på individuell respons kan dosen økes til 8 mg én gang daglig. Maksimal daglig dose er 8 mg.

Fullstendig behandlingseffekt er sett etter 2 til 8 uker. Derfor bør virkningen hos den enkelte pasient evalueres etter 8 ukers behandling.

Hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon, og som får samtidig behandling med potent CYP3A4-hemmer, bør den maksimale daglige dosen av TOVIAZ være 4 mg én gang daglig (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyre- og leverfunksjon
Følgende tabell viser daglig doseringsanbefaling for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon under fravær og nærvær av moderate og potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.2).

		Moderate[3] eller potente[4] CYP3A4-hemmere		
		Ingen	Moderat	Potent
Nedsatt nyrefunksjon[1]	Mild	4→8 mg[2]	4 mg	Bør unngås
	Moderat	4→8 mg[2]	4 mg	Kontraindisert
	Kraftig	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert
Nedsatt leverfunksjon	Mild	4→8 mg[2]	4 mg	Bør unngås
	Moderat	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert

(1) Mild GFR = 50-80 ml/min; Moderat GFR = 30-50 ml/min; Kraftig GFR = <30 ml/min
(2) Forsiktig doseøkning. Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2
(3) Moderate CYP3A4-hemmere. Se pkt. 4.5
(4) Potente CYP3A4-hemmere. Se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5

TOVIAZ er kontraindisert hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av TOVIAZ hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått.
Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte
Tablettene skal tas én gang daglig sammen med væske og svelges hele. TOVIAZ kan administreres med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter eller soya eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Urinretensjon
- Ventrikkelretensjon
- Ukontrollert trangvinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C)
- Samtidig bruk av potent CYP3A4-hemmere hos pasienter med moderat til kraftig nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- Alvorlig ulcerøs kolitt
- Toksisk megakolon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

TOVIAZ bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:
- Betydelig hindret blæretømming med fare for urinretensjon (f.eks. klinisk signifikant forstørret prostata på grunn av benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.3)
- Obstruktiv sykdom i mage-tarmkanalen (f.eks. pylorusstenose)
- Gastroøsofageal refluks og/eller samtidig bruk av legemidler (som for eksempel orale bisfosfonater) som kan føre til eller forverre en øsofagitt
- Nedsatt gastrointestinal motilitet
- Autonom nevropati
- Kontrollert trangvinkelglaukom

Forsiktighet må utvises når fesoterodin forskrives eller opptitreres til pasienter som forventes å ha en økt eksponering for den aktive metabolitten (se pkt. 5.1):

- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
- Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)

- Samtidig administrering av potente eller moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5)
- Samtidig administrering av en potent CYP2D6-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2)

Doseøkninger
Hos pasienter som har en kombinasjon av disse faktorene forventes en ekstra økning i eksponeringen. Doseavhengige antimuskarine bivirkninger vil sannsynligvis oppstå. I populasjoner hvor dosen kan økes til 8 mg én gang om dagen, bør en evaluering av individuell respons og toleranse gjøres før doseøkningen.

Organiske årsaker må utelukkes før man vurderer behandling med antimuskariner. Sikkerhet og effekt er hittil ikke fastslått hos pasienter med en nevrologisk årsak til overaktiv detrusor.

Andre årsaker til hyppig vannlating (behandling av hjertesvikt eller nyresykdom) må vurderes før man begynner behandling med fesoterodin. Ved forekomst av urinveisinfeksjon må man behandle på passende medisinsk måte/sette i gang antibakteriell behandling.

Angioødem
Angioødem er blitt rapportert med fesoterodin og har i noen tilfeller oppstått etter første dose. Hvis angioødem forekommer, skal fesoterodin avsluttes og egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Potente CYP3A4-indusere
Samtidig bruk av fesoterodin med en potent CYP3A4-induser (dvs. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

QT-forlengelse
TOVIAZ bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for QT-forlengelse (f.eks. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet) og relevante tidligere hjertesykdommer (f.eks. myokardiell iskemi, arytmier, medfødt hjertesvikt), (se pkt. 4.8). Dette gjelder spesielt når man tar potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Laktose
TOVIAZ depottabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakologiske interaksjoner
Man bør være forsiktig med samtidig administrasjon av fesoterodin og andre legemidler som har antimuskarine eller antikolinerge egenskaper (f.eks. amantadin, trisykliske antidepressiva, enkelte nevroleptika) ettersom dette kan medføre uttalte terapeutiske følger og bivirkninger (f.eks. forstoppelse, munntørrhet, søvnighet, urinretensjon).
Fesoterodin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer motiliteten i mage-tarmkanalen, som for eksempel metoklopramid.

Farmakokinetiske interaksjoner
In vitro data viser at den aktive metabolitten i fesoterodin ikke hemmer CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, eller induserer CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 eller 3A4 ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. Derfor er det lite sannsynlig at fesoterodin endrer clearance av legemidler som også metaboliseres av disse enzymene.

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere
Etter hemming av CYP3A4 gjennom samtidig administrasjon av ketokonazol 200 mg to ganger daglig, økte C_{max} og AUC for den aktive metabolitten i fesoterodin med 2,0 og 2,3 ganger hos

pasienter med rask CYP2D6-metabolisme og 2,1 og 2,5 ganger hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme. Derfor bør den maksimale dosen av fesoterodin begrenses til 4 mg når det brukes samtidig med en potent CYP3A4-hemmer (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (og alle ritonavirforsterkede PI-regimer) sakinavir og telitromycin) (se pkt. 4.2 og 4.4)).

Moderate CYP3A4-hemmere
Etter blokade av CYP3A4 ved samtidig administrasjon av den moderate CYP3A4-hemmeren flukonazol 200 mg 2 ganger daglig i 2 dager økte C_{max} og AUC for den aktive metabolitten til fesoterodin med hhv. ca 19 % og 27 %. Det anbefales ingen dosejustering ved nærvær av moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, flukonazol, diltiazem, verapamil og grapefrukt juice).

Svake CYP3A4-hemmere
Effekten av svake CYP3A4-hemmere (f.eks. cimetidin), ble ikke undersøkt; den forventes ikke å være større enn effekten til moderate hemmere.

CYP3A4-induserere
Etter induksjon av CYP3A4 gjennom samtidig administrasjon av rifampicin 600 mg én gang daglig, avtok C_{max} og AUC for den aktive metabolitten i fesoterodin med henholdsvis ca. 70 % og 75 % etter oral administrasjon av fesoterodin 8 mg.

Induksjon av CYP3A4 kan føre til subterapeutiske plasmanivåer. Samtidig bruk med CYP3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke (se pkt. 4.4.).

CYP2D6-hemmere
Interaksjon med CYP2D6-hemmere ble ikke klinisk testet. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC for den aktive metabolitten er henholdsvis 1,7 og 2 ganger høyere hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme sammenliknet med pasienter med høy CYP2D6-metabolisme. Samtidig administrasjon av en potent CYP2D6-hemmer kan resultere i en økt eksponering og bivirkninger. En dosereduksjon til 4 mg kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Orale prevensjonsmidler
Fesoterodin svekker ikke orale, hormonelle prevensjonsmidlers hemming av eggløsning. Det skjer ingen endringer i plasmakonsentrasjonen i kombinerte orale prevensjonsmidler som inneholder etinylestradiol og levonorgestrel ved bruk av fesoterodin.

Warfarin
En klinisk studie med friske frivillige har vist at fesoterodin 8 mg én gang daglig ikke har noen signifikant effekt på farmakokinetikk eller antikoagulerende effekt av en enkeltdose warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fesoterodin hos gravide kvinner. Reproduksjonstoksiske studier med fesoterodin hos dyr viser mindre embryotoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. TOVIAZ anbefales derfor ikke ved graviditet.

Amming
Det er ikke kjent om fesoterodin utskilles i morsmelk; derfor bør ikke TOVIAZ brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet
Det er ikke utført kliniske studier for å vurdere effekten av fesoterodin på human fertilitet. Fesoterodinfumarat hadde ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet eller andre effekter på reproduksjonsfunksjonen hos mus, eller på tidlig utvikling av embryo hos musefoster (for detaljer se

pkt. 5.3). Kvinner i fertil alder bør gjøres oppmerksom på manglende fertilitetsdata, og TOVIAZ bør bare gis etter en individuell vurdering av nytte og risiko.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TOVIAZ har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.
Forsiktighet må utvises når man kjører bil eller bruker maskiner på grunn av mulige bivirkninger som f.eks. uklart syn, svimmelhet og søvnighet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
Fesoterodins sikkerhet ble evaluert i placebokontrollerte, kliniske studier som omfattet totalt 2859 pasienter med overaktiv blære, hvorav 780 fikk placebo.

På grunn av fesoterodins farmakologiske egenskaper, kan behandling medføre svake til moderate antimuskarine bivirkninger som munntørrhet, tørre øyne, dyspepsi og forstoppelse. Urinretensjon kan oppstå i sjeldne tilfeller.

Munntørrhet, den vanligste bivirkningen, oppstod med en hyppighet på 28,8 % i fesoterodin-gruppen sammenlignet med 8,5 % i placebogruppen. Størstedelen av bivirkningene oppstod i løpet av den første måneden med behandling med unntak av urinretensjon eller mer enn 200 ml gjenværende urin i urinblæren, noe som kunne oppstå etter langtidsbehandling og var vanligere hos menn enn hos kvinner.

Tabell over bivirkninger
Tabellen nedenfor viser hyppigheten av behandlingsutløste bivirkninger som oppstod under placebokontrollerte, kliniske forsøk og ved bruk etter markedsføring. Bivirkningene er rapportert i denne tabellen med følgende frekvenser: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Svært vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sjelden
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon	
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet		Forvirrings-tilstand
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet; Hodepine	Smaksforstyrrelse; Somnolens	
Øyesykdommer		Tørre øyne	Uklart syn	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer			Takykardi; Palpitasjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Tørr hals	Faryngolaryngeal smerte; Hoste; Nesetørrhet	
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrhet	Abdominale smerter; Diaré; Dyspepsi; Forstoppelse; Kvalme	Abdominalt ubehag; Flatulens, Gastroøsofageal refluks	

Sykdommer i lever og galleveier			Økning i ALAT; Økning i GGT	
Hud- og underhudssykdommer			Utslett; Tørr hud; Kløe	Angioødem; Urticaria
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri	Urinretensjon (inkludert følelse av resturin; sykelig trang til vannlating); Urinhesitasjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Fatigue	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske forsøk med fesoterodin, skilte ikke hyppigheten av rapporterte kasus med forhøyede leverenzymer seg fra placebogruppen. Forbindelsen til behandling med fesoterodin er uklar.

Man tok elektrokardiogram av 782 pasienter som ble behandlet med 4 mg, 785 som ble behandlet med 8 mg, 222 som ble behandlet med 12 mg fesoterodin og 780 med placebo. Det korrigerte QT-intervallet i hjertefrekvens hos pasienter som ble behandlet med fesoterodin avvek ikke fra det man så hos pasienter behandlet med placebo. Forekomstgraden av QTc ≥ 500 ms etter behandlingsstart eller QTc-økning på ≥ 60 ms er henholdsvis 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % og 1,5 % for fesoterodin 4 mg, 8 mg, 12 mg og placebo. Den kliniske relevansen av disse funnene vil avhenge av individuelle pasientrisikofaktorer og deres mottakelighet (se pkt. 4.4).

Etter markedsføring er det sett tilfeller av urinretensjon hvor kateterisering har vært nødvendig, vanligvis iløpet av den første behandlingsuken med fesoterodin. Dette er i hovedsak sett hos eldre mannlige pasienter (>65 år) som tidligere har hatt benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.4)

4.9 Overdosering

Overdosering med antimuskarine midler, inkludert fesoterodin, kan føre til alvorlige antikolinerge virkninger. Behandling bør være symptomatisk og støttende. Det anbefales EKG-overvåkning ved overdosering; man bør ta i bruk standard støttetiltak for styring av QT-forlengelse. Fesoterodin har i kliniske studier blitt sikkert administrert i doser opptil 28 mg/dag.

Hvis det skulle skje en overdosering av fesoterodin, bør pasienter behandles med ventrikkelskylling og medisinsk kull. Symptomer bør behandles på følgende måte:

- Alvorlige antikolinerge sentralnervøse effekter (f.eks. hallusinasjoner, uttalt eksitasjon): behandle med fysostigmin.
- Krampetrekninger eller utpreget eksitasjon: Behandle med benzodiazepiner
- Respirasjonsproblemer: Behandle med kunstig åndedrett
- Takykardi: Behandle med betablokkere
- Urinretensjon: Behandle med kateterisering
- Mydriasis: Behandle med pilokarpin øyedråper og/eller pasienten bør plasseres i et mørkt rom.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, urologiske spasmolytika, ATC-kode: G04B D11

Virkningsmekanisme
Fesoterodin er en kompetitiv, spesifikk muskarinreseptorantagonist. Den blir raskt og i stor utstrekning hydrolysert av uspesifikke plasmaesteraser til 5-hydroksymetyl-derivatet, dens primære aktive metabolitt, som er det dominante aktive farmakologiske prinsippet i fesoterodin.

Klinisk effekt og sikkerhet
Effekten av fastsatte doser av fesoterodin 4 mg og 8 mg ble evaluert i to randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte fase 3-studier av 12-ukers varighet. Kvinnelige (79 %) og mannlige (21 %) pasienter med en gjennomsnittsalder på 58 år (fra 19-91 år) var med i studien. I alt var 33 % av pasientene ≥ 65 år og 11 % var ≥ 75 år.

Pasienter som ble behandlet med fesoterodin hadde en statistisk signifikant gjennomsnittsreduksjon av antall vannlatinger pr. 24 timer og i antall episoder av urgeinkontinens pr. 24 timer sammenlignet med placebo ved slutten av behandlingen. Likeledes var responsprosenten (% av pasienter som rapporterte at tilstanden deres hadde ”forbedret seg betydelig” eller ”forbedret seg” på en 4-punkts behandlingsnytteskala) signifikant høyere med fesoterodin sammenlignet med placebo. Dessuten forbedret fesoterodin gjennomsnittsendringen i tømningsvolumet pr. tilfelle av vannlating, og gjennomsnittendringen i antall kontinensdager pr. uke (se Tabell 1 nedenfor).

Tabell 1: Gjennomsnittendringer fra behandlingsstart til -slutt for primære og utvalgte sekundære endepunkt

	Studie 1				**Studie 2**		
Parameter	**Placebo**	**Fesoterodin 4 mg**	**Fesoterodin 8 mg**	**Aktiv kompa-rator**	**Placebo**	**Fesoterodin 4 mg**	**Fesoterodin 8 mg**
Antall vannlatinger pr. 24 timer #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Behandlings-start	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Endringer fra behandlings-start	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-verdi		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Responder rate (behandlingsreaksjon) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Svarprosent	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p-verdi		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Antall episoder av urgeinkontinens pr. 24 timer							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Behandlings-start	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Endringer fra behandlings-start	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-verdi		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Antall kontinensdager pr. uke							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Behandlings-start	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Endringer fra behandlings-start	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-verdi		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001

Tømningsvolum pr. vannlating (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Behandlings-start	150	160	154	154	159	152	156
Endringer fra behandlings-start	10	27	33	24	8	17	33
p-verdi		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primære endepunkt

Hjertets elektrofysiologi
Effekten av fesoterodin 4 mg og 8 mg på QT-intervallet ble grundig evaluert i en dobbeltblind, randomisert, placebo- og positivkontrollert (moksifloksacin 400 mg) parallellgruppestudie med behandling én gang daglig over en periode på 3 dager på 261 menn og kvinner i alderen 45 til 65 år. Endring fra baseline i QTc basert på Fridericia korreksjonsmetode viste ikke noen forskjell mellom gruppen som fikk aktiv behandling og placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter oral administrasjon, på grunn av hurtig og ekstensiv hydrolyse av uspesifikke plasmaesteraser, ble ikke fesoterodin påvist i plasma.

Den aktive metabolittens biotilgjengelighet er 52 %. Etter oral administrasjon av én eller flere doser av fesoterodin i doser fra 4 mg til 28 mg, er plasmakonsentrasjonene av den aktive metabolitten proporsjonale med dosen. Det maksimale plasmanivået nås etter ca. 5 timer. Terapeutiske plasmanivåer oppnås etter den første administrasjonen av fesoterodin. Det skjer ingen akkumulering etter administrasjon av flere doser.

Distribusjon
Den aktive metabolittens plasmaproteinbinding er lav med ca. 50 % bundet til albumin og alfa-1-syre glykoprotein. Det gjennomsnittlige steady-state fordelingsvolumet etter intravenøs infusjon av den aktive metabolitten er 169 l.

Biotransformasjon
Etter oral administrasjon hydrolyseres fesoterodin raskt og i stor utstrekning til sin aktive metabolitt. Den aktive metabolitten metaboliseres ytterligere i leveren til sin karboksy-, karboksy-N-desisopropyl- og N-desisopropylmetabolitt med innblanding av CYP2D6 og CYP3A4. Ingen av disse metabolittene bidrar betydelig til fesoterodins antimuskarine aktivitet. Den aktive metabolittens gjennomsnittlige C_{max} og AUC øker opptil henholdsvis 1,7 ganger og 2 ganger hos personer med langsom metabolisme for CYP2D6 sammenlignet med personer med rask metabolisme.

Eliminasjon
Levermetabolisme og nyreutskilling bidrar i betydelig grad til å utskille den aktive metabolitten. Etter oral administrasjon av fesoterodin, ble ca. 70 % av den administrerte dosen funnet igjen i urinen i form av den aktive metabolitten (16 %), karboksymetabolitt (34 %), karboksy-N-desisopropylmetabolitt (18 %) eller N-desisopropylmetabolitt (1 %), i tillegg til at en mindre mengde (7 %) ble funnet igjen i avføringen. Den terminale halveringstiden for den aktive metabolitten etter oral administrasjon er ca. 7 timer og er begrenset av absorpsjonshastigheten.

Alder og kjønn
Det anbefales ingen dosejusteringer i disse undergruppene. Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper påvirkes ikke i betydelig grad av alder og kjønn.

Pediatrisk populasjon
Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper har ikke blitt evaluert hos pediatriske pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med svakt eller moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30 – 80 ml/min), økte den aktive metabolittens C_{max} og AUC med opptil henholdsvis 1,5 ganger og 1,8 ganger sammenlignet med friske personer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), økte C_{max} og AUC med henholdsvis 2,0 og 2,3 ganger.

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B), økte den aktive metabolittens C_{max} og AUC med henholdsvis 1,4 ganger og 2,1 ganger sammenlignet med friske personer. Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper har ikke blitt studert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier av farmakologi, generell toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet har man ikke observert noen relevante kliniske effekter, unntatt de forbundet med legemidlets farmakologiske effekt.
Reproduksjonsstudier har minimal embryotoksisitet (fosterskade) ved tilnærmet toksiske maternelle doser (økt antall resorpsjoner, preimplantasjons- og postimplantasjonstap).

Supraterapeutiske konsentrasjoner av fesoterodins aktive metabolitt har vist seg å hemme K+-spenning i klonede hERG- (human ether-à-go-go-related gener) kanaler og forlenge aksjonspotensialets varighet (70 % og 90 % repolarisering) i isolerte Purkinje-fibre fra hunder. Men hos hunder ved bevissthet hadde den aktive metabolitten ingen effekt på QT og QTc-intervallet ved plasmaeksponeringer på minst 33 ganger høyere enn gjennomsnittstoppen for fri plasmakonsentrasjon hos mennesker som har omfattende metabolisme, og 21 ganger høyere enn målt hos personer som hadde langsommere CYP2D6-metabolisme etter fesoterodin 8 mg én gang daglig.

I en studie på fertilitet og tidlig utvikling av embryo hos mus hadde fesoterodin ingen effekt på mannlig eller kvinnlig fertilitet ved den høyeste vurderte dosen, 45 mg/kg/dag. Hos mus hadde fesoterodin ingen effekt på reproduksjonsfunksjonen eller tidlig utvikling av embryo hos fosteret ved doser som ikke var toksiske for moren, selv om en svak reduksjon i corpus luteum, implantasjonssteder og levedyktige fostre ble sett ved dosering på 45 mg/kg/dag noe som var toksisk for moren. Morens "No-Observed-Effect-Level" (NOEL) og NOEL for effekter på reproduksjonen og tidlig utvikling av embryo var begge 15 mg/kg/dag. Basert på AUC, var systemisk eksponering 0,6 til 1,5 ganger høyere hos mus enn hos mennesker ved MRHD, mens eksponeringen hos mus basert på maksimal plasmakonsentrasjon var 5 til 9 ganger høyere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
Xylitol
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Hypromellose
Glyseroldibehenat
Talkum

Filmdrasjering
Polyvinylalkohol
Titaniumdioksid (E171)

Makrogol (3350)
Talkum
Soyalecitin
Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

TOVIAZ 4 mg tabletter er pakket i aluminium-aluminium blistere i esker som inneholder 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 eller 100 tabletter. I tillegg er TOVIAZ 4 mg tabletter tilgjengelig i bokser av HDPE som inneholder 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført**.**

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/386/001-005
EU/1/07/386/011
EU/1/07/386/013-014
EU/1/07/386/017
EU/1/07/386/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. april 2007
Dato for siste fornyelse: 20. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder fesoterodinfumarat 8 mg som tilsvarer 6,2 mg fesoterodin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver 8 mg depottablett inneholder 0,525 mg soyalecitin og 58,125 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.
8 mg tabletter er blå, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte og preget med bokstavene ”FT” på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos voksne pasienter med overaktiv blære.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Voksne (inkludert eldre)
Anbefalt startdose er 4 mg én gang daglig. Basert på individuell respons kan dosen økes til 8 mg én gang daglig. Maksimal daglig dose er 8 mg.

Fullstendig behandlingseffekt er sett etter 2 til 8 uker. Derfor bør virkningen hos den enkelte pasient evalueres etter 8 ukers behandling.

Hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon, og som får samtidig behandling med potent CYP3A4-hemmer, bør den maksimale daglige dosen av TOVIAZ være 4 mg én gang daglig (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyre- og leverfunksjon:
Følgende tabell viser daglig doseringsanbefaling for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon under fravær eller nærvær av moderate eller potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.2).

		Moderate[3] eller potente[4] CYP3A4-hemmere		
		Ingen	Moderat	Potent
Nedsatt nyrefunksjon[1]	Mild	4→8 mg[2]	4 mg	Bør unngås
	Moderat	4→8 mg[2]	4 mg	Kontraindisert
	Kraftig	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert
Nedsatt leverfunksjon	Mild	4→8 mg[2]	4 mg	Bør unngås
	Moderat	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert

(1) Mild GFR = 50-80 ml/min; Moderat GFR = 30-50 ml/min; Kraftig GFR = <30 ml/min
(2) Forsiktig doseøkning. Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2
(3) Moderate CYP3A4-hemmere. Se pkt. 4.5
(4) Potente CYP3A4-hemmere. Se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5

TOVIAZ er kontraindisert hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av TOVIAZ hos barn under 18 år har enda ikke blitt fastslått.
Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte
Tablettene skal tas én gang daglig sammen med væske og svelges hele. TOVIAZ kan administreres med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter eller soya eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Urinretensjon
- Ventrikkelretensjon
- Ukontrollert trangvinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C)
- Samtidig bruk av potent CYP3A4-hemmere hos pasienter med moderat til kraftig nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- Alvorlig ulcerøs kolitt
- Toksisk megakolon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

TOVIAZ bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:
- Betydelig hindret blæretømming med fare for urinretensjon (f.eks. klinisk signifikant forstørret prostata på grunn av benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.3)
- Obstruktiv sykdom i mage-tarmkanalen (f.eks. pylorusstenose)
- Gastroøsofageal refluks og/eller samtidig bruk av legemidler (som for eksempel orale bisfosfonater) som kan føre til eller forverre en øsofagitt
- Nedsatt gastrointestinal motilitet
- Autonom nevropati
- Kontrollert trangvinkelglaukom

Forsiktighet må utvises når fesoterodin forskrives eller opptitreres til pasienter som forventes å ha en økt eksponering for den aktive metabolitten (se pkt. 5.1):

- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
- Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)

- Samtidig administrering av potente eller moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5)
- Samtidig administrering av en potent CYP2D6-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2)

Doseøkninger
Hos pasienter som har en kombinasjon av disse faktorene forventes en ekstra økning i eksponeringen. Doseavhengige antimuskarine bivirkninger vil sannsynligvis oppstå. I populasjoner hvor dosen kan økes til 8 mg én gang om dagen, bør en evaluering av individuell respons og toleranse gjøres før doseøkningen.

Organiske årsaker må utelukkes før man vurderer behandling med antimuskariner. Sikkerhet og effekt er hittil ikke fastslått hos pasienter med en nevrologisk årsak til overaktiv detrusor.

Andre årsaker til hyppig vannlating (behandling av hjertesvikt eller nyresykdom) må vurderes før man begynner behandling med fesoterodin. Ved forekomst av urinveisinfeksjon må man behandle på passende medisinsk måte/sette i gang antibakteriell behandling.

Angioødem
Angioødem er blitt rapportert med fesoterodin og har i noen tilfeller oppstått etter første dose. Hvis angioødem forekommer, skal fesoterodin avsluttes og egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Potente CYP3A4-indusere
Samtidig bruk av fesoterodin med en potent CYP3A4-induser (dvs. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

QT-forlengelse
TOVIAZ bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for QT-forlengelse (f.eks. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet) og relevante tidligere hjertesykdommer (f.eks. myokardiell iskemi, arytmier, medfødt hjertesvikt), (se pkt. 4.8). Dette gjelder spesielt når man tar potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Laktose
TOVIAZ depottabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakologiske interaksjoner
Man bør være forsiktig med samtidig administrasjon av fesoterodin og andre legemidler som har antimuskarine eller antikolinerge egenskaper (f.eks. amantadin, trisykliske antidepressiva, enkelte nevroleptika) ettersom dette kan medføre uttalte terapeutiske følger og bivirkninger (f.eks. forstoppelse, munntørrhet, søvnighet, urinretensjon).
Fesoterodin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer motiliteten i mage-tarmkanalen, så som metoklopramid.

Farmakokinetiske interaksjoner
In vitro data viser at den aktive metabolitten i fesoterodin ikke hemmer CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, eller induserer CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 eller 3A4 ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. Derfor er det lite sannsynlig at fesoterodin endrer clearance av legemidler som også metaboliseres av disse enzymene.

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere
Etter hemming av CYP3A4 gjennom samtidig administrasjon av ketokonazol 200 mg to ganger daglig, økte C_{max} og AUC for den aktive metabolitten i fesoterodin med 2,0 og 2,3 ganger hos

pasienter med rask CYP2D6-metabolisme og 2,1 og 2,5 ganger hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme. Derfor bør den maksimale dosen av fesoterodin begrenses til 4 mg når det brukes samtidig med en potent CYP3A4-hemmer (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (og alle ritonavirforsterkede PI-regimer) sakinavir og telitromycin) (se pkt. 4.2 og 4.4)).

Moderate CYP3A4-hemmere
Etter blokade av CYP3A4 ved samtidig administrasjon av den moderate CYP3A4-hemmeren flukonazol 200 mg 2 ganger daglig i 2 dager økte C_{max} og AUC for den aktive metabolitten til fesoterodin med hhv. ca 19 % og 27 %. Det anbefales ingen dosejustering ved nærvær av moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, flukonazol, diltiazem, verapamil og grapefrukt juice).

Svake CYP3A4-hemmere
Effekten av svake CYP3A4-hemmere (f.eks. cimetidin), ble ikke undersøkt; den forventes ikke å være større enn effekten til moderate hemmere.

CYP3A4-induserere
Etter induksjon av CYP3A4 gjennom samtidig administrasjon av rifampicin 600 mg én gang daglig, avtok C_{max} og AUC for den aktive metabolitten i fesoterodin med henholdsvis ca. 70 % og 75 % etter oral administrasjon av fesoterodin 8 mg.

Induksjon av CYP3A4 kan føre til subterapeutiske plasmanivåer. Samtidig bruk med CYP3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke (se pkt. 4.4.).

CYP2D6-hemmere
Interaksjon med CYP2D6-hemmere ble ikke klinisk testet. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC for den aktive metabolitten er henholdsvis 1,7 og 2 ganger høyere hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme sammenliknet med pasienter med høy CYP2D6-metabolisme. Samtidig administrasjon av en potent CYP2D6-hemmer kan resultere i en økt eksponering og bivirkninger. En dosereduksjon til 4 mg kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Orale prevensjonsmidler
Fesoterodin svekker ikke orale, hormonelle prevensjonsmidlers hemming av eggløsning. Det skjer ingen endringer i plasmakonsentrasjonen i kombinerte orale prevensjonsmidler som inneholder etinylestradiol og levonorgestrel ved bruk av fesoterodin.

Warfarin
En klinisk studie med friske frivillige har vist at fesoterodin 8 mg én gang daglig ikke har noen signifikant effekt på farmakokinetikk eller antikoagulerende effekt av en enkeltdose warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fesoterodin hos gravide kvinner. Reproduksjonstoksiske studier med fesoterodin hos dyr viser mindre embryotoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. TOVIAZ anbefales derfor ikke ved graviditet.

Amming
Det er ikke kjent om fesoterodin utskilles i morsmelk; derfor bør ikke TOVIAZ brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet
Det er ikke utført kliniske studier for å vurdere effekten av fesoterodin på human fertilitet. Fesoterodinfumarat hadde ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet eller andre effekter på reproduksjonsfunksjonen hos mus, eller på tidlig utvikling av embryo hos musefoster (for detaljer se

pkt. 5.3). Kvinner i fertil alder bør gjøres oppmerksom på manglende fertilitetsdata, og TOVIAZ bør bare gis etter en individuell vurdering av nytte og risiko.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TOVIAZ har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.
Forsiktighet må utvises når man kjører bil eller bruker maskiner på grunn av mulige bivirkninger som f.eks. uklart syn, svimmelhet og søvnighet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen
Fesoterodins sikkerhet ble evaluert i placebokontrollerte, kliniske studier som omfattet totalt 2859 pasienter med overaktiv blære, hvorav 780 fikk placebo.

På grunn av fesoterodins farmakologiske egenskaper, kan behandling medføre svake til moderate antimuskarine bivirkninger som munntørrhet, tørre øyne, dyspepsi og forstoppelse. Urinretensjon kan oppstå i sjeldne tilfeller.

Munntørrhet, den vanligste bivirkningen, oppstod med en hyppighet på 28,8 % i fesoterodin-gruppen sammenlignet med 8,5 % i placebogruppen. Størstedelen av bivirkningene oppstod i løpet av den første måneden med behandling med unntak av urinretensjon eller mer enn 200 ml gjenværende urin i hulrom, noe som kunne oppstå etter langtidsbehandling og var vanligere hos menn enn hos kvinner.

Tabell over bivirkninger
Tabellen nedenfor viser hyppigheten av behandlingsutløste bivirkninger som oppstod under placebokontrollerte, kliniske forsøk og ved bruk etter markedsføring. Bivirkningeneer rapportert i denne tabellen med følgende frekvenser: svært vanlige (≥1/10), vanlige(≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Svært vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sjelden
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon	
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet		Forvirrings-tilstand
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet; Hodepine	Smaksforstyrrelse; Somnolens	
Øyesykdommer		Tørre øyne	Uklart syn	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer			Takykardi; Palpitasjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Tørr hals	Faryngolaryngeal smerte; Hoste; Nesetørrhet	
Gastrointestinale sykdommer	Munntørrhet	Abdominale smerter; Diaré; Dyspepsi; Forstoppelse; Kvalme	Abdominalt ubehag; Flatulens, Gastroøsofageal refluks	
Sykdommer i lever og galleveier			Økning i ALAT; Økning i GGT	

Hud- og underhudssykdommer			Utslett; Tørr hud; Kløe	Angioødem; Urticaria
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri	Urinretensjon (inkludert følelse av resturin; sykelig trang til vannlating); Urinhesitasjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Fatigue	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske forsøk med fesoterodin, skilte ikke hyppigheten av rapporterte kasus med forhøyede leverenzymer seg fra placebogruppen. Forbindelsen til behandling med fesoterodin er uklar.

Man tok elektrokardiogram av 782 pasienter som ble behandlet med 4 mg, 785 som ble behandlet med 8 mg, 222 som ble behandlet med 12 mg fesoterodin og 780 med placebo. Det korrigerte QT-intervallet i hjertefrekvens hos pasienter som ble behandlet med fesoterodin avvek ikke fra det man så hos pasienter behandlet med placebo. Forekomstgraden av QTc ≥ 500 ms etter behandlingsstart eller QTc-økning på ≥ 60 ms er henholdsvis 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % og 1,5 % for fesoterodin 4 mg, 8 mg, 12 mg og placebo. Den kliniske relevansen av disse funnene vil avhenge av individuelle pasientrisikofaktorer og deres mottakelighet (se pkt. 4.4).

Etter markedsføring er det sett tilfeller av urinretensjon hvor kateterisering har vært nødvendig, vanligvis iløpet av den første behandlingsuken med fesoterodin. Dette er i hovedsak sett hos eldre mannlige pasienter (>65 år) som tidligere har hatt benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.4)

4.9 Overdosering

Overdosering med antimuskarine midler, inkludert fesoterodin, kan føre til alvorlige antikolinerge virkninger. Behandling bør være symptomatisk og støttende. Det anbefales EKG-overvåkning ved overdosering; man bør ta i bruk standard støttetiltak for styring av QT-forlengelse. Fesoterodin har i kliniske studier blitt sikkert administrert i doser opptil 28 mg/dag.

Hvis det skulle skje en overdosering av fesoterodin, bør pasienter behandles med ventrikkelskylling og medisinsk kull. Symptomer bør behandles på følgende måte:

- Alvorlige antikolinerge sentraleffekter (f.eks. hallusinasjoner, uttalt eksitasjon): Behandle med fysostigmin.
- Krampetrekninger eller utpreget eksitasjon: Behandle med benzodiazepiner
- Respirasjonsproblemer: Behandle med kunstig åndedrett
- Takykardi: Behandle med betablokkere
- Urinretensjon: Behandle med kateterisering
- Mydriasis: Behandle med pilokarpin øyedråper og/eller pasienten bør plasseres i et mørkt rom.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, urologiske spasmolytika, ATC-kode: G04B D11

Virkningsmekanisme

Fesoterodin er en kompetitiv, spesifikk muskarinreseptorantagonist. Den blir raskt og i stor utstrekning hydrolysert av uspesifikke plasmaesteraser til 5-hydroksymetyl-derivatet, dens primære aktive metabolitt, som er det dominante aktive farmakologiske prinsippet i fesoterodin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av fastsatte doser av fesoterodin 4 mg og 8 mg ble evaluert i to randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte fase 3-studier av 12-ukers varighet. Kvinnelige (79 %) og mannlige (21 %) pasienter med en gjennomsnittsalder på 58 år (fra 19-91 år) var med i studien. I alt var 33 % av pasientene ≥ 65 år og 11 % var ≥ 75 år.

Pasienter som ble behandlet med fesoterodin hadde en statistisk signifikant gjennomsnittsreduksjon av antall vannlatinger pr. 24 timer og i antall episoder av urgeinkontinens pr. 24 timer sammenlignet med placebo ved slutten av behandlingen. Likeledes var responsprosenten (% av pasienter som rapporterte at tilstanden deres hadde ”forbedret seg betydelig” eller ”forbedret seg” på en 4-punkts behandlingsnytteskala) signifikant høyere med fesoterodin sammenlignet med placebo. Dessuten forbedret fesoterodin gjennomsnittsendringen i tømningsvolumet pr. tilfelle av vannlating, og gjennomsnittendringen i antall kontinensdager pr. uke (se Tabell 1 nedenfor).

Tabell 1: Gjennomsnittendringer fra behandlingsstart til -slutt for primære og utvalgte sekundære endepunkt

	Studie 1				**Studie 2**		
Parameter	**Placebo**	**Fesoterodin 4 mg**	**Fesoterodin 8 mg**	**Aktiv kompa-rator**	**Placebo**	**Fesoterodin 4 mg**	**Fesoterodin 8 mg**
Antall vannlatinger pr. 24 timer #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Behandlings start	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Endringer fra behandlings start	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-verdi		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Responder rate(behandlingsreaksjon) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Svarprosent	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p-verdi		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Antall episoder av urgeinkontinens pr. 24 timer							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Behandlings start	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Endringer fra behandlings start	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-verdi		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Antall kontinensdager pr. uke							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Behandlings start	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Endringer fra behandlings start	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8

p-verdi		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Tømningsvolum pr. vannlating (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Behandlings start	150	160	154	154	159	152	156
Endringer fra behandlings start	10	27	33	24	8	17	33
p-verdi		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primære endepunkt

Hjertets elektrofysiologi:
Effekten av fesoterodin 4 mg og 8 mg på QT-intervallet ble grundig evaluert i en dobbeltblind, randomisert, placebo- og positivkontrollert (moksifloksacin 400 mg) parallellgruppestudie med behandling én gang daglig over en periode på 3 dager på 261 menn og kvinner i alderen 45 til 65 år. Endring fra baseline i QTc basert på Fridericia korreksjonsmetode viste ikke noen forskjell mellom gruppen som fikk aktiv behandling og placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter oral administrasjon, på grunn av hurtig og ekstensiv hydrolyse av uspesifikke plasmaesteraser, ble ikke fesoterodin påvist i plasma.

Den aktive metabolittens biotilgjengelighet er 52 %. Etter oral administrasjon av én eller flere doser av fesoterodin i doser fra 4 mg til 28 mg, er plasmakonsentrasjonene av den aktive metabolitten proporsjonale med dosen. Det maksimale plasmanivået nås etter ca. 5 timer. Terapeutiske plasmanivåer oppnås etter den første administrasjonen av fesoterodin. Det skjer ingen akkumulering etter administrasjon av flere doser.

Distribusjon
Den aktive metabolittens plasmaproteinbinding er lav med ca. 50 % bundet til albumin og alfa-1-syre glykoprotein. Det gjennomsnittlige steady-state fordelingsvolumet etter intravenøs infusjon av den aktive metabolitten er 169 l.

Biotransformasjon
Etter oral administrasjon hydrolyseres fesoterodin raskt og i stor utstrekning til sin aktive metabolitt. Den aktive metabolitten metaboliseres ytterligere i leveren til sin karboksy-, karboksy-N-desisopropyl-, og N-desisopropylmetabolitt med innblanding av CYP2D6 og CYP3A4. Ingen av disse metabolittene bidrar betydelig til fesoterodins antimuskarine aktivitet. Den aktive metabolittens gjennomsnittlige C_{max} og AUC øker opptil henholdsvis 1,7 ganger og 2 ganger hos personer med langsom metabolisme for CYP2D6 sammenlignet med personer med rask metabolisme.

Eliminasjon
Levermetabolisme og nyreutskilling bidrar i betydelig grad til å utskille den aktive metabolitten. Etter oral administrasjon av fesoterodin, ble ca. 70 % av den administrerte dosen funnet igjen i urinen i form av den aktive metabolitten (16 %), karboksymetabolitt (34 %), karboksy-N-desisopropylmetabolitt (18 %) eller N-desisopropylmetabolitt (1 %), i tillegg til at en mindre mengde (7 %) ble funnet igjen i avføringen. Den terminale halveringstiden for den aktive metabolitten etter oral administrasjon er ca. 7 timer og er begrenset av absorpsjonshastigheten.

Alder og kjønn
Det anbefales ingen dosejusteringer i disse undergruppene. Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper påvirkes ikke i betydelig grad av alder og kjønn.

Pediatrisk populasjon
Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper har ikke blitt evaluert hos pediatriske pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med svakt eller moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30 – 80 ml/min), økte den aktive metabolittens C_{max} og AUC med opptil henholdsvis 1,5 ganger og 1,8 ganger sammenlignet med friske personer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), økte C_{max} og AUC med henholdsvis 2,0 og 2,3 ganger.

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B), økte den aktive metabolittens C_{max} og AUC med henholdsvis 1,4 ganger og 2,1 ganger sammenlignet med friske personer. Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper har ikke blitt studert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier av farmakologi, generell toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet har man ikke observert noen relevante kliniske effekter, unntatt de forbundet med legemidlets farmakologiske effekt.
Reproduksjonsstudier har vist påvirkning av reproduksjonen ved doser som er skadelige for mordyret. Administrering av fesoterodin førte til et økt antall resorpsjoner, preimplantasjons- og postimplantasjonstap.

Supraterapeutiske konsentrasjoner av fesoterodins aktive metabolitt har vist seg å hemme K+-spenning i klonede hERG- (human ether-à-go-go-related gener) kanaler og forlenge aksjonspotensialets varighet (70 % og 90 % repolarisering) i isolerte Purkinje-fibre fra hunder. Men hos hunder ved bevissthet hadde den aktive metabolitten ingen effekt på QT og QTc-intervallet ved plasmaeksponeringer på minst 33 ganger høyere enn gjennomsnittstoppen for fri plasmakonsentrasjon hos mennesker som har omfattende metabolisme, og 21 ganger høyere enn målt hos personer som hadde langsommere CYP2D6-metabolisme etter fesoterodin 8 mg én gang daglig.

I en studie på fertilitet og tidlig utvikling av embryo hos mus hadde fesoterodin ingen effekt på mannlig eller kvinnlig fertilitet ved den høyeste vurderte dosen, 45 mg/kg/dag. Hos mus hadde fesoterodin ingen effekt på reproduksjonsfunksjonen eller tidlig utvikling av embryo hos fosteret ved doser som ikke var toksiske for moren, selv om en svak reduksjon i corpus luteum, implantasjonssteder og levedyktige fostre ble sett ved dosering på 45 mg/kg/dag noe som var toksisk for moren. Morens "No-Observed-Effect-Level" (NOEL) og NOEL for effekter på reproduksjonen og tidlig utvikling av embryo var begge 15 mg/kg/dag. Basert på AUC, var systemisk eksponering 0,6 til 1,5 ganger høyere hos mus enn hos mennesker ved MRHD, mens eksponeringen hos mus basert på maksimal plasmakonsentrasjon var 5 til 9 ganger høyere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
Xylitol
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrystallinsk
Hypromellose
Glyseroldibehenat

Talkum

Filmdrasjering
Polyvinylalkohol
Titaniumdioksid (E171)
Makrogol (3350)
Talkum
Soyalecitin
Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

TOVIAZ 8 mg tabletter er pakket i aluminium-aluminium blistere i esker som inneholder 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 eller 100 tabletter. I tillegg er TOVIAZ 8 mg tabletter tilgjengelig i bokser av HDPE som inneholder 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført**.**

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/386/006-010
EU/1/07/386/012
EU/1/07/386/015-016
EU/1/07/386/018
EU/1/07/386/020

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. april 2007
Dato for siste fornyelse: 20. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem
Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)
Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkningsplanen og andre oppfølgingsplaner, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn samtidig på samme tidspunkt som neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapport (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

• VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Ikke relevant.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong 4 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 4 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og soyalecitin: se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depottabletter
14 depottabletter
28 depottabletter
30 depottabletter
56 depottabletter
84 depottabletter
98 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Forseglet pakning
Må ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/386/001 7 depottabletter
EU/1/07/386/002 14 depottabletter
EU/1/07/386/003 28 depottabletter
EU/1/07/386/019 30 depottabletter
EU/1/07/386/004 56 depottabletter
EU/1/07/386/005 98 depottabletter
EU/1/07/386/011 84 depottabletter
EU/1/07/386/017 100 depottabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

TOVIAZ 4 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

Blisteretikett 4 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ltd (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Indre emballasje boks av HDPE - 4 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 4 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og soyalecitin: se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/386/013 30 depottabletter
EU/1/07/386/014 90 depottabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong 8 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 8 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og soyalecitin: se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depottabletter
14 depottabletter
28 depottabletter
30 depottabletter
56 depottabletter
84 depottabletter
98 depottabletter
100 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Forseglet pakning
Må ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/386/006 7 depottabletter
EU/1/07/386/007 14 depottabletter
EU/1/07/386/008 28 depottabletter
EU/1/07/386/020 30 depottabletter
EU/1/07/386/009 56 depottabletter
EU/1/07/386/010 98 depottabletter
EU/1/07/386/012 84 depottabletter
EU/1/07/386/018 100 depottabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

TOVIAZ 8 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

Blisteretikett 8 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Ltd (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

Indre emballasje boks av HDPE - 8 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 8 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og soyalecitin: se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/386/015 30 depottabletter
EU/1/07/386/016 90 depottabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

TOVIAZ 4 mg depottabletter
TOVIAZ 8 mg depottabletter

fesoterodinfumarat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva TOVIAZ er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TOVIAZ
3. Hvordan du bruker TOVIAZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TOVIAZ
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva TOVIAZ er og hva det brukes mot

TOVIAZ inneholder et aktivt virkestoff kalt fesoterodinfumarat, og er en såkalt antimuskarin behandling som reduserer aktiviteten til en overaktiv blære og det brukes til å behandle symptomene hos voksne.

TOVIAZ brukes ved behandling av symptomer på overaktiv blære slik som
- at du ikke har evne til å kontrollere når du later vannet (kalt urgeinkontinens)
- at du må løpe til toalettet uten forvarsel (kalt økt vannlatingstrang)
- at du må gå på toalettet oftere enn vanlig (kalt forhøyet urinfrekvens).

2. Hva du må vite før du bruker TOVIAZ

Bruk ikke TOVIAZ
- hvis du er allergisk overfor fesoterodin, peanøtter eller soya, eller noen av de andre innholdsstoffene i TOVIAZ (listet opp i avsnitt 6) (se pkt. 2, ”TOVIAZ inneholder laktose og soya”)
- dersom du ikke greier å tømme blæren fullstendig (urinretensjon)
- hvis magen din tømmer seg sakte (ventrikkelretensjon)
- dersom du har ubehandlet trangvinkelglaukom (høyt trykk i øynene)
- hvis du har uttalt muskelsvakhet (myasthenia gravis)
- hvis du har sårdannelse og betennelse i tykktarmen (alvorlig ulcerøs kolitt)
- hvis du har akutt utspiling av tykktarmen (toksisk megakolon)
- hvis du har alvorlige leverproblemer
- hvis du har nyreproblemer eller moderate til alvorlige leverproblemer og bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoff: itrakonazol eller ketokonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner), ritonavir, atazanavir, indinavir, sakinavir eller nelfinavir (antivirale legemidler til behandling av HIV), klaritromycin eller telitromycin (brukes til behandling av bakterielle infeksjoner) og nefazodon (brukt til behandling av depresjon).

Advarsler og forsiktighetsregler
Fesoterodin er kanskje ikke alltid egnet for deg. Dersom noe av det nedenstående gjelder deg, må du rådføre deg med lege før du tar TOVIAZ:
- dersom du har problemer med å tømme urinblæren fullstendig (for eksempel som følge av forstørret prostata)
- dersom du har opplevd nedsatt fordøyelse eller lider av alvorlig forstoppelse
- dersom du er under behandling for en øyelidelse som heter trangvinkelglaukom
- dersom du har alvorlig nyre- eller leversykdom kan det være nødvendig at legen tilpasser dosen din
- dersom du har en sykdom som kalles autonom nevropati som påvirker blodtrykket, eller sykdom i tarmsystemet eller seksualfunksjonen
- dersom du har en mage-tarmsykdom som påvirker passasje og/eller fordøyelse av mat
- dersom du sliter med halsbrann eller raping
- dersom du har en urinveisinfeksjon kan legen din måtte forskrive antibiotika.

Hjertesykdommer: Snakk med legen din hvis du lider av noen av følgende sykdommer
- du har unormalt EKG (elektrokardiogram) kjent som forlenget QT-intervall eller du tar noen legemidler som kan forårsake dette
- du har langsom hjerterytme (bradykardi)
- du lider av en hjertesykdom så som myokardiell iskemi (redusert blodstrøm til hjertemuskelen), uregelmessige hjerteslag eller hjertesvikt
- du har hypokalemi, noe som gir unormalt lave nivåer av kalium i blodet.

Barn og ungdom
Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, fordi det enda ikke er fastslått hvorvidt det virker hos dem og om det er sikkert.

Andre legemidler og TOVIAZ
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen vil fortelle deg om du kan bruke TOVIAZ sammen med andre legemidler.

Rådfør deg med lege dersom du tar legemidler i henhold til følgende liste. Å ta dem på samme tid som fesoterodin kan føre til at bivirkninger som munntørrhet, forstoppelse, problemer med å tømme urinblæren fullstendig eller søvnighet, blir mer alvorlige eller opptrer oftere.
- legemidler som inneholder virkestoffet amantadin (brukes til behandling av Parkinsons sykdom)
- visse legemidler som øker bevegeligheten i magetarmkanalen eller lindrer magekramper eller spasmer og forebygger reisesyke, som legemidler som inneholder metoklopramid
- visse legemidler som brukes i behandling av psykiatriske sykdommer, som antidepressiva og neuroleptika.

Vennligst informer også legen din dersom du tar ett eller flere av de følgende legemidler:
- legemidler som inneholder ett eller flere virkestoffer som kan øke nedbrytingen av fesoterodin og dermed minske fesoterodins effekt: Johannesurt (naturlegemiddel), rifampicin (brukes for å behandle bakterieinfeksjoner), karbamazepin, fenytoin og fenobarbital (brukes bl.a. til behandling av epilepsi)
- legemidler som inneholder ett eller flere av de følgende virkestoffene som kan øke blodnivåene av fesoterodin: Itrakonazol, eller ketokonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner), ritonavir, atazanavir, indinavir, sakinavir eller nelfinavir (antivirale legemidler til behandling av HIV), klaritromycin eller telitromycin (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner), nefazodon (brukes til behandling av depresjon), fluoksetin eller paroksetin (brukes til behandling av depresjon eller angst), bupropion (brukes til røykeavvenning og for å behandle depresjon), kinidin (brukes til å behandle arrytmier) og cinacalcet (brukes til å behandle hypertyreoidisme)
- legemidler som inneholder virkestoffet metadon (brukes til behandling av sterk smerte og misbruksproblemer).

Graviditet og amming
Du bør ikke ta TOVIAZ hvis du er gravid, ettersom effektene av fesoterodin på graviditet og det ufødte barnet er ukjent. Informer legen dersom du er gravid eller har planer om å bli det.

Det er ukjent om fesoterodin utskilles i brystmelk; derfor anbefales det ikke å amme under behandling med TOVIAZ.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner
TOVIAZ kan forårsake uklart syn, svimmelhet og søvnighet. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

TOVIAZ inneholder laktose og soyaolje
TOVIAZ inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
TOVIAZ inneholder soyaolje. Ikke bruk dette legemidlet hvis du er allergisk mot peanøtter eller soya.

3. Hvordan du bruker TOVIAZ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt startdose av TOVIAZ er én 4 mg tablett daglig. Basert på hvordan du reagerer på legemidlet kan legen din forskrive en høyere dose; én 8 mg tablett daglig.

Tabletten bør svelges hel sammen med et glass vann. Ikke tygg tabletten. TOVIAZ kan tas med eller uten mat.

Ta gjerne legemidlet på samme tid hver dag for å gjøre det enklere å huske tabletten.

Dersom du tar for mye av TOVIAZ
Kontakt lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis andre har fått i seg ditt legemiddel ved et uhell. Ta med og vis frem pakken med tablettene.

Dersom du har glemt å ta TOVIAZ
Hvis du har glemt å ta en tablett, ta tabletten med en gang du husker det, men ikke ta mer enn én tablett daglig. Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med TOVIAZ
Ikke avbryt behandlingen med TOVIAZ uten å konferere med legen, ettersom symptomene forbundet med overaktiv urinblære kan vende tilbake eller forverres når du slutter å ta TOVIAZ.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige
Alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, forekommer sjelden. Du må slutte å ta TOVIAZ og kontakte legen din umiddelbart dersom du utvikler hevelser i ansiktet, munnen eller halsen.

Andre bivirkninger

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
Du kan oppleve munntørrhet. Denne bivirkningen er som regel mild eller moderat. Dette kan føre til en høyere risiko for karies. Derfor bør du pusse tennene regelmessig to ganger daglig og oppsøke tannlege hvis du er usikker.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)
- tørre øyne
- forstoppelse
- problemer med å fordøye mat (dyspepsi)
- anspenthet eller smerte under vannlating (dysuri)
- svimmelhet
- hodepine
- magesmerter
- diaré
- kvalmeføelelse
- søvnproblemer (insomni)
- tørr hals

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)
- urinveisinfeksjon
- søvnighet (somnolens)
- tap av smakssans (dysgeusi)
- svimmelhet som kalles vertigo
- utslett
- tørr hud
- kløe
- en følelse av ubehag i magen
- luft i magen (flatulens)
- problemer med å tømme blæren fullstendig (urinretensjon)
- utsatt vannlating (urinhesitasjon)
- ekstrem tretthet (utmattelse)
- økt hjertefrekvens (takykardi)
- hjertebank
- leverproblemer
- hoste
- nesetørrhet
- vondt i halsen
- sure oppstøt (av magesyre)
- uklart syn

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)
- elveblest (urtikaria)
- forvirring

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer TOVIAZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter ”Utløpsdato” og på blisteren etter ”EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TOVIAZ

- Virkestoffet er fesoterodinfumarat.

TOVIAZ 4 mg
Hver depottablett inneholder 4 mg fesoterodinfumarat, tilsvarende 3,1 mg fesoterodin.
TOVIAZ 8 mg
Hver depottablett inneholder 8 mg fesoterodinfumarat, tilsvarende 6,2 mg fesoterodin.

- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjernen: xylitol, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, glyseroldebehenat, talkum.
Overtrekket: polyvinylalkohol, titaniumdioksid, makrogol, talkum, soyalecitin, indigokarmin aluminiumlakk (E132).

Hvordan TOVIAZ ser ut og innholdet i pakningen

TOVIAZ 4 mg depottabletter er lyseblå, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte og preget med bokstavene ”FS” på den ene siden.

TOVIAZ 8 mg depottabletter er blå, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte og preget med bokstavene ”FT” på den ene siden.

TOVIAZ er tilgjengelig i blisterpakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 og 100 depottabletter. I tillegg er TOVIAZ tilgjengelig i bokser av HDPE med 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannia

Tilvirker

R-Pharm Germany GmbH
Heinrich-Mack-Str. 35, 89257 Illertissen

Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België /Belgique / Belgien
Pfizer S.A./ N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421–2–3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD
Τηλ: +35722818087

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL, filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/