BILAG I

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
TOVIAZ 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TOVIAZ 4 mg tabletter
En depottablet indeholder fesoterodinfumarat 4 mg svarende til 3,1 mg fesoterodin.

TOVIAZ 8 mg tabletter
En depottablet indeholder fesoterodinfumarat 8 mg svarende til 6,2 mg fesoterodin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

TOVIAZ 4 mg tabletter
Hver 4 mg depottablet indeholder 0,525 mg sojalecithin og 91,125 mg lactose.

TOVIAZ 8 mg tabletter
Hver 8 mg depottablet indeholder 0,525 mg sojalecithin og 58,125 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

TOVIAZ 4 mg tabletter
4 mg-tabletterne er lyseblå, ovale, bikonvekse, filmovertrukne og er på den ene side præget med bogstaverne 'FS'.

TOVIAZ 8 mg tablets
8 mg-tabletterne er blå, ovale, bikonvekse, filmovertrukne og er på den ene side præget med bogstaverne 'FT'.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TOVIAZ er indiceret hos voksne til behandling af de symptomer (hyppig vandladning og/eller imperiøs vandladningstrang og/eller urgeinkontinens), som kan forekomme med overaktiv blære.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne (herunder ældre)
Den anbefalede startdosis er 4 mg 1 gang dagligt. På basis af individuelt respons kan dosis øges til 8 mg 1 gang dagligt.

Den maksimale daglige dosis er 8 mg.

Fuld behandlingseffekt blev set efter mellem 2 og 8 uger. Det anbefales derfor, at virkningen hos den enkelte patient reevalueres efter 8 ugers behandling.

Den maksimale daglige dosis af TOVIAZ hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, der samtidig behandles med potente CYP3A4-hæmmere, bør være 4 mg 1 gang dagligt (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion
Følgende tabel angiver dosisrekommandationer for patienter med nedsat nyre- og leverfunktion, både med og uden samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.2).

		CYP3A4-hæmmer		
		Ingen	Moderat[3]	Potent[4]
Nedsat nyrefunktion[1]	Let	4→8 mg[2]	4 mg	Bør undgås
	Moderat	4→8 mg[2]	4 mg	Kontraindiceret
	Svær	4 mg	Bør undgås	Kontraindiceret
Nedsat leverfunktion	Let	4→8 mg[2]	4 mg	Bør undgås
	Moderat	4 mg	Bør undgås	Kontraindiceret

(1) Let: GFR = 50-80 ml/min; moderat: GFR = 30-50 ml/min; svær GFR ≤30 ml/min
(2) Dosis øges forsigtigt. Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2
(3) Moderate CYP3A4-hæmmere. Se pkt. 4.5
(4) Potente CYP3A4-hæmmere. Se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5

TOVIAZ er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population
TOVIAZs sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 6 år er ikke klarlagt.
Der foreligger ingen data.

TOVIAZs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 år til 17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration
Tabletterne skal tages 1 gang dagligt sammen med væske og sluges hele. TOVIAZ kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1 eller over for jordnødder eller soja.
- Urinretention
- Ventrikelretention
- Ukontrolleret snævervinklet glaukom
- Myasthenia gravis
- Svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C)
- Samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion
- Svær colitis ulcerosa
- Toksisk megacolon

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

TOVIAZ bør anvendes med forsigtighed hos patienter med:

- klinisk signifikant blæreobstruktion og deraf følgende risiko for urinretention (f.eks. klinisk signifikant forstørret prostata på grund af benign prostatahyperplasi, se pkt. 4.3)
- gastrointestinale obstruktive lidelser (f.eks. pylorusstenose)
- gastro-øsofageal refluks og/eller samtidig indtagelse af lægemidler (som orale bisfosfonater), som kan forårsage eller forværre oesophagitis
- reduceret gastrointestinal motilitet
- autonom neuropati
- velbehandlet snævervinklet glaukom

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af eller optitrering af dosis til patienter, der forventes at være mere eksponerede for den aktive metabolit (se pkt. 5.1):

- nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
- nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
- samtidig behandling med potent eller moderat CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.2 og 4.5)
- samtidig behandling med potent CYP2D6-hæmmer (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosisøgning
Patienter med en kombination af disse faktorer må forventes at være yderligere eksponerede for den aktive metabolit. Dosisafhængige antimuskarine bivirkninger må forventes at forekomme. I populationer, hvor dosis kan øges til 8 mg 1 gang dagligt, skal øgningen af dosis være forudgået af en evaluering af den enkeltes respons og tolerance.

Organiske årsager skal udelukkes, før en behandling med antimuskarine lægemidler overvejes. Sikkerhed og virkning er endnu ikke fastlagt hos patienter med en neurogen årsag til detrusoroveraktivitet.

Andre årsager til hyppig vandladning (behandling af hjertesvigt eller nyresygdom) bør vurderes, før der behandles med fesoterodin. Hvis der er urinvejsinfektion, bør relevant medicinsk/antibakteriel behandling indledes.

Angioødem
Der er set angioødem ved brug af fesoterodin, i nogle tilfælde opstået efter den første dosis. Nogle tilfælde kan være forbundet med hævelse i de øvre luftveje og kan være livstruende. Hvis angioødem opstår, skal behandlingen med fesoterodin seponeres og passende behandling straks påbegyndes.

Stærke CYP3A4-induktorer
Samtidig brug af fesoterodin og en stærk CYP3A4-induktor (dvs. carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, phenytoin, prikbladet perikon) frarådes (se pkt. 4.5).

QT-forlængelse
TOVIAZ bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for QT-forlængelse (f.eks. hypokaliæmi, bradykardi og samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet) og relevante forud bestående hjertekarsygdomme (f.eks. myokardie iskæmi, arytmi, venstresidig hjerteinsufficiens; se pkt. 4.8). Dette gør sig især gældende ved brug af potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Lactose
TOVIAZ depottabletter indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakologiske interaktioner
Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af fesoterodin og andre lægemidler, som har antimuskarine eller antikolinerge egenskaber (f.eks. amantadin, tricykliske antidepressiva, visse neuroleptika), da dette kan medføre mere udtalte terapeutiske virkninger og bivirkninger (f.eks. forstoppelse, mundtørhed, døsighed, urinretention).

Fesoterodin kan nedsætte virkningen af lægemidler, der stimulerer motiliteten af mavetarmkanalen, f.eks. metoclopramid.

Farmakokinetiske interaktioner
In vitro-data viser, at fesoterodins aktive metabolit ikke hæmmer CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 eller inducerer CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 eller 3A4 ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. Det er derfor ikke sandsynligt, at fesoterodin ændrer clearance af lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer.

CYP3A4-hæmmere

Potente CYP3A4-hæmmere
Efter hæmning af CYP3A4 ved samtidig administration af ketoconazol 200 mg 2 gange dagligt blev C_{max} og AUC for fesoterodins aktive metabolit øget med henholdsvis 2,0 og 2,3 gange hos hurtige CYP2D6-omsættere og 2,1 og 2,5 gange hos langsomme CYP2D6-omsættere. Derfor bør maksimaldosis af fesoterodin begrænses til 4 mg ved samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (og alle ritonavir-boostede protease-hæmmer-regimer), saquinovir og telithromycin (se pkt. 4.2 og 4.4)).

Moderate CYP3A4-hæmmere
Efter blokering af CYP3A4 på grund af samtidig administration af den moderate CYP3A4-hæmmer fluconazol 200 mg 2 gange dagligt i 2 dage, blev C_{max} og AUC af den aktive metabolit af fesoterodin øget med henholdsvis ca. 19% og 27%. Dosisjustering anbefales ikke ved tilstedeværelse af moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. erythromycin, fluconazol, diltiazem, verapamil og grapefrugtjuice).

Svage CYP3A4-hæmmere
Virkningen af svage CYP3A4-hæmmere (f.eks. cimetidin) er ikke undersøgt. Det forventes ikke at overstige virkningen af moderate hæmmere.

CYP3A4-induktorer
Efter induktion af CYP3A4 ved samtidig administration af rifampicin 600 mg 1 gang dagligt faldt C_{max} og AUC for fesoterodins aktive metabolit med henholdsvis cirka 70% og 75% efter oral administration af 8 mg fesoterodin.

Induktion af CYP3A4 kan føre til subterapeutiske plasmaniveauer. Samtidig brug af CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, phenytoin, perikon) frarådes (se pkt. 4.4).

CYP2D6-hæmmere
Interaktion med CYP2D6-hæmmere er ikke klinisk undersøgt. Gennemsnitlig C_{max} og AUC for den aktive metabolit er henholdsvis 1,7 og 2 gange højere hos langsomme CYP2D6-omsættere sammenlignet med hurtige omsættere. Samtidig anvendelse af en potent CYP2D6-hæmmere kan resultere i øget eksponering og bivirkninger. Dosisreduktion til 4 mg kan blive nødvendig (se pkt. 4.4).

P-piller
Fesoterodin hæmmer ikke P-pillers undertrykkelse af ovulation. Ved brug af fesoterodin er der ingen ændringer i plasmakoncentrationerne for kombinations-P-piller, som indeholder ethinylestradiol og levonorgestrel.

Warfarin
Et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner har vist, at fesoterodin 8 mg én gang dagligt ikke har nogen signifikant virkning på farmakokinetikken eller den koagulationshæmmende virkning af en enkelt dosis warfarin.

Pædiatrisk population
Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet
Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af fesoterodin hos gravide kvinder. Reproduktive toksicitetesforsøg med fesoterodin i dyr viser lettere embroyotoksicitet. I dyrereproduktionsstudier resulterede oral administration af fesoterodin til gravide mus og kaniner under organogenese i føtotoksicitet ved maternelle eksponeringer, som var henholdsvis 6 og 3 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD - Maximum Recommended Human Dose) baseret på AUC (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. TOVIAZ bør ikke bruges under graviditet.

Amning
Det er ukendt, om fesoterodin/metabolitter udskilles i modermælk. Derfor bør TOVIAZ ikke bruges til kvinder der ammer.

Fertilitet
Der er ikke udført kliniske forsøg med henblik på vurdering af fesoterodins virkning på fertilitet hos mennesker. Fund fra mus ved eksponeringer, der var ca. 5 til 19 gange højere end MRHD, viser en påvirkning af hunnens fertilitet. De kliniske betydninger af disse fund er dog ikke kendt (se pkt. 5.3). Kvinder i den fertile alder skal oplyses om de manglende data vedrørende fertilitet hos mennesker, og TOVIAZ bør kun gives efter overvejelse af individuelle risici og fordele.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TOVIAZ påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Man bør udvise forsigtighed, når man fører motorkøretøj eller anvender maskiner på grund af mulige bivirkninger som tågesyn, svimmelhed eller søvnighed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen
Sikkerheden af fesoterodin blev vurderet i placebokontrollerede kliniske forsøg med i alt 2.859 patienter med overaktiv blære, hvoraf 780 fik placebo.

På grund af fesoterodins farmakologiske egenskaber kan behandlingen give lette til moderate antimuskarine virkninger som mundtørhed, tørre øjne, dyspepsi og forstoppelse. Urinretention kan opstå i sjældne tilfælde.

Mundtørhed, som er den eneste meget almindelige bivirkning, forekom med en frekvens på 28,8% i fesoterodin-gruppen sammenlignet med 8,5% i placebogruppen. Hovedparten af bivirkningerne forekom i løbet af den første måned af behandlingen, med undtagelse af urinretention med mere end 200 ml residualurin, der kunne forekomme efter længere tids behandling og forekom hyppigere hos mænd end hos kvinder.

Bivirkningstabel
Nedenstående tabel viser hyppigheden af bivirkninger, som forekom under behandlingen i placebokontrollerede kliniske undersøgelser og efter markedsføring. Bivirkningerne er anført i denne tabel, og frekvenser er defineret som følger: meget almindelige (≥ 1/10), almindelige (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelige (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/1.0000 til < 1/1.000).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme			Urinvejsinfektion	
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed		Konfusion
Nervesystemet		Svimmelhed; hovedpine	Dysgeusi; Søvnighed;	
Øjne		Tørre øjne	Sløret syn	
Øre og labyrint			Vertigo	
Hjerte			Takykardi; palpitationer	
Luftveje, thorax og mediastinum		Tørhed i svælget	Smerter i hals og svælg; hoste; tørhed i næsen	
Mave-tarm-kanalen	Mundtørhed	Abdominalsmerter; diaré; dyspepsi; forstoppelse; kvalme	Ubehag i maven; flatulens; gastroøsofageal refluks	Oral hypæstesi
Lever og galdeveje			Øget ALAT; øget GGT	
Hud og subkutane væv			Udslæt; tør hud; pruritus	Angioødem; urticaria
Nyrer og urinveje		Dysuri	Urinretention (herunder følelse af resturin, miktionslidelser); igangsætningsbe-svær ved vandladning	
Almene symptomer og reaktioner på administrationssted et			Træthed	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger
I kliniske forsøg med fesoterodin blev der rapporteret om tilfælde af markant forhøjede leverenzymer med samme hyppighedsfrekvens som i placebogruppen. Sammenhængen med fesoterodinbehandling-en er uklar.

Der blev taget elektrokardiogram af 782 patienter, som blev behandlet med 4 mg fesoterodin, af 785 patienter, som blev behandlet med 8 mg fesoterodin, af 222 patienter, som blev behandlet med 12 mg fesoterodin, og af 780 personer, som fik placebo. Hos de patienter, som blev behandlet med fesoterodin, adskilte QT-intervallet korrigeret for hjertefrekvens sig ikke fra det, der blev målt hos patienterne, som fik placebo. Incidensen af QTc ≥ 500 ms post baseline eller af QTc-stigning 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 relevans af disse resultater afhænger af den enkelte patients risikofaktorer og følsomhed (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring, er der set tilfælde af urinretention, hvor kateterindføring har været nødvendig, normalt inden for den første uge af behandlingen med fesoterodin. Der har hovedsageligt været tale om ældre mandlige patienter (> 65 år), som tidligere har fået konstateret benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Overdosering med antimuskarine stoffer, herunder fesoterodin, kan resultere i svære antikolinerge virkninger. Behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. I tilfælde af overdosering anbefales EKG-monitorering, og der bør træffes standardmæssige understøttende foranstaltninger til håndtering af QT-forlængelse. Fesoterodin er i kliniske undersøgelser administreret sikkert ved doser på op til 28 mg/dag.

I tilfælde af overdosering af fesoterodin bør patienter behandles med udskylning af mavesækken og aktivt kul. Symptomer behandles som følger:

- Svære antikolinerge virkninger (f.eks. hallucinationer, svær ekscitation) med fysostigmin
- kramper og udtalt ekscitation med benzodiazepiner
- nedsat åndedrætsfunktion med kunstig respiration
- takykardi med betablokkere
- urinretention med anlæggelse af kateter
- mydriasis med pilocarpin-øjendråber og/eller patienten placeres i et mørkt rum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologisk spasmolytikum, ATC-kode: G04BD11

Virkningsmekanisme
Fesoterodin er en kompetitiv, specifik muskarin-receptorantagonist. Den hydrolyseres hurtigt og omfattende via ikke-specifikke plasmaesteraser til et 5-hydroxymethylderivat, den primære aktive metabolit, som er fesoterodins primære, aktive farmakologiske princip.

Klinisk vurdering og sikkerhed
Virkningen af fast doseret fesoterodin 4 mg og 8 mg blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-undersøgelser af 12-ugers varighed. Undersøgelserne omfattede kvindelige (79%) og mandlige (21%) patienter med en gennemsnitsalder på 58 år (mellem 19-91 år). I alt 33% af patienterne var ≥ 65 år og 11% var ≥ 75 år.

De patienter, der blev behandlet med fesoterodin havde statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i antallet af vandladninger pr. 24 timer og i antallet af episoder med urgeinkontinens pr. 24 timer ved behandlingens afslutning sammenlignet med patienterne, der fik placebo. Ligeså var responsraten (procentvis andel af patienter, som rapporterede, at deres tilstand var "meget forbedret" eller "forbedret" ved hjælp af en 4-punkts skala til vurdering af behandlingen) signifikant større med fesoterodin sammenlignet med placebo. Desuden forbedrede fesoterodin den gennemsnitlige ændring i den udtømte mængde pr. vandladning, og den gennemsnitlige ændring i antallet af kontinente dage pr. uge (se Tabel 1 nedenfor).

Tabel 1: Gennemsnitlig ændring fra baseline til behandlingsafslutning for primære og udvalgte sekundære endepunkter.

	Forsøg 1				Forsøg 2		
Parameter	**Placebo**	**Fesoterodin 4 mg**	**Fesoterodin 8 mg**	**Aktiv komparator**	**Placebo**	**Fesoterodin 4 mg**	**Fesoterodin 8 mg**
Antal vandladninger pr. 24 timer #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Baseline	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Ændring fra baseline	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-værdi		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Respondentrate (behandlingsrespons) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Respondentrate	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-værdi		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Antal episoder med urgeinkontinens pr. 24 timer							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Baseline	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Ændring fra baseline	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-værdi		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Antal kontinente dage pr. uge							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Baseline	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Ændring fra baseline	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-værdi		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Udtømt mængde pr. vandladning (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Baseline	150	160	154	154	159	152	156
Ændring fra baseline	10	27	33	24	8	17	33
p-værdi		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primære endepunkter

Kardiologisk elektrofysiologi: Virkningen af fesoterodin 4 mg og 28 mg på QT-intervallet blev grundigt evalueret i et dobbeltblindt, randomiseret, placebo- og positivkontrolleret (moxifloxacin 400 mg) parallelgruppeforsøg med behandling 1 gang dagligt i en periode på 3 dage hos 261 mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 45 til 65 år. Ændring i QTc fra baseline baseret på Fridericia korrektionsmetoden viste ingen forskelle mellem den aktive behandling og placebogruppen.

Pædiatrisk population

Fesoterodin blev evalueret i et åbent, randomiseret forsøg, der bestod af en 12-ugers virkningsfase efterfulgt af en 12-ugers sikkerhedsforlængelsesfase, hos pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til 17 år med neurogen detrusoroveraktivitet. To kohorter blev undersøgt. I kohorte 1 fik 124 patienter, som vejede > 25 kg, en fast dosis af fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter én gang dagligt eller oxybutynin XL-tabletter som aktiv komparator. I sikkerhedsforlængelsesfasen blev de patienter, der var blevet randomiseret til aktive komparatortabletter, skiftet over til fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter (tildelt af investigator). I kohorte 2 fik 57 patienter, som vejede ≤ 25 kg, en fast dosis af fesoterodin 2 mg or 4 mg i forsøgsformulering som granulat i kapsel (beads-in-capsule, BIC) én gang dagligt. I sikkerhedsforlængelsesfasen fortsatte patienterne med den dosis fesoterodin, de var blevet randomiseret til. For at kunne deltage i forsøget var det et krav, at patienterne havde stabil neurologisk sygdom og klinisk eller urodynamisk påvist neurogen detrusoroveraktivitet (se pkt. 4.2).

Det primære virkningsendepunkt for begge kohorter var middelændringen fra baseline i maksimal cystometrisk blærekapacitet (MCBC) ved uge 12. Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg

tabletter resulterede i forbedringer fra baseline til uge 12 for det primære virkningsendepunkt, MCBC, hos pædiatriske patienter i kohorte 1, med numerisk større ændringer fra baseline for fesoterodin 8 mg tabletter end for fesoterodin 4 mg tabletter. Behandling med fesoterodin 2 mg og 4 mg BIC resulterede i forbedringer fra baseline til uge 12 for det primære virkningsendepunkt, MCBC, hos pædiatriske patienter i kohorte 2, med numerisk større ændringer fra baseline for fesoterodin 4 mg BIC end for fesoterodin 2 mg BIC.

Tabel 2: Middelværdi for baseline og ændring fra baseline til uge 12 i maksimal cystometrisk blærekapacitet (ml)

	Kohorte 1 (kropsvægt > 25 kg)			**Kohorte 2 (kropsvægt ≤ 25 kg)**	
	Feso 4 mg tablet	**Feso 8 mg tablet**	**Oxybutynin XL**	**Feso 2 mg BIC**	**Feso 4 mg BIC**
	N = 41	**N = 41**	**N = 38**	**N = 25**	**N = 28**
Baseline	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Ændring fra baseline (95 % CI)[a]	58,12 (28,84; 87,39)	83,36 (54,22;112,49)	87,17 (56,82; 117,53)	23,49 (3,03; 43,95)	40,17 (20,84; 59,50)
p-værdi vs. baseline[a]	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	--[b]	--[b]

Forkortelser: BIC = granulat i kapsel (beads-in-capsule); CI = konfidensinterval; Feso = fesoterodin, N = antal patienter, uden manglende baselinemåling; vs. = versus.
Baseline defineres som den seneste tilgængelige måling forud for opstart af behandling.

a. Baseret på en analyse af kovariansmodel med behandlingsgruppe, maksimal cystometrisk blærekapacitet ved baseline og vægt ved baseline som kovariater. Last observation carried forward/baselineobservation blev anvendt til tildeling af manglende værdier.
b. Der var ikke planlagt nogen hypoteseprøvning for kohorte 2. Der præsenteres derfor ingen p-værdier.

Sekundære endepunkter
Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter resulterede i statistisk signifikante forbedringer i urodynamisk måling af det sekundære endepunkt, blærevolumen, ved første ufrivillige detrusorkontraktion.

De hyppigst indberettede bivirkninger i virkningsfasen var diaré, mundtørhed, forstoppelse, abdominalsmerter (herunder smerter i øvre abdomen) og hovedpine. Disse milde til moderate bivirkninger er i overensstemmelse med fesoterodins farmakologiske, antimuskarine egenskaber. Hos patienter, som fik TOVIAZ, sås der øget hjertefrekvens, som ikke var associeret med kliniske symptomer. Generelt svarede sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter med neurogen detrusoroveraktivitet til den, der sås hos voksne med overaktiv blære.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
På grund af hurtig og omfattende hydrolyse af ikke-specifikke plasmaesteraser, blev fesoterodin ikke påvist i plasma efter oral administration.

Den aktive metabolits biotilgængelighed er 52%. Efter oral administration af fesoterodin som enkelt- eller flerdosis i doser fra 4 mg til 28 mg er plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit proportional med dosis. Steady-state-eksponeringen for 5-HMT hos raske voksne forsøgspersoner efter fesoterodin 4 mg og 8 mg tabletter én gang dagligt fremgår af tabel 3.

Tabel 3: Oversigt over geometriske middelværdier [% CV] for farmakokinetiske parametre for den aktive metabolit efter steady-state-dosering af fesoterodin hos raske voksne forsøgspersoner i alderen 18 år til 50 år

Dosering/formulering	**N**	**$C_{max,ss}$ (ng/ml)**	**$AUC_{tau,ss}$ (ng*t/ml)**
4 mg QD/tablet	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/tablet	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Forkortelser: $AUC_{tau,ss}$ = steady-state-område under kurven for koncentration/tid for doseringsintervallet på 24 timer; $C_{max,ss}$ = steady-state maks. plasmakoncentration; CV = variationskoefficient; N = antal patienter med farmakokinetiske data; QD = én gang dagligt.

Der opnås maksimal plasmakoncentration efter cirka 5 timer. Det terapeutiske plasmaniveau opnås efter første administration af fesoterodin. Der forekommer ingen akkumulation efter administration af flere doser.

Fordeling
Den aktive metabolits plasma-proteinbinding er lav med cirka 50% bundet til albumin og alpha-1-syre-glycoprotein. Gennemsnitlig steady-state for fordelingsvolumen efter intravenøs infusion af den aktive metabolit er 169 l.

Biotransformation
Efter oral administration bliver fesoterodin hurtigt og omfattende hydrolyseret til den aktive metabolit. Den aktive metabolit metaboliseres yderligere i leveren til carboxyl-, carboxyl-N-desisopropyl- og N-desisopropylmetabolitter med involvering af CYP2D6 og CYP3A4. Ingen af disse metabolitter bidrager væsentligt til fesoterodins antimuskarine aktivitet. Den aktive metabolits gennemsnitlige C_{max} og AUC er op til henholdsvis 1,7 og 2 gange højere hos langsomme CYP2D6-omsættere sammenlignet med hurtige omsættere.

Elimination
Hepatisk metabolisering og renal udskillelse bidrager væsentligt til eliminationen af den aktive metabolit. Efter oral administration af fesoterodin blev cirka 70% af den administrerede dosis genfundet i urinen som den aktive metabolit (16%), carboxylmetabolitten (34%), carboxyl-N-desisopropyl-metabolitten (18%), eller N-desisopropyl-metabolitten (1%), og en mindre mængde (7%) blev genfundet i fæces. Den terminale halveringstid af den aktive metabolit efter oral administration er cirka 7 timer og er betinget af absorptionshastighed.

Alder og køn
Der anbefales ingen dosisjustering for disse underpopulationer. Alder og køn påvirker ikke fesoterodins farmakokinetik signifikant.

Pædiatrisk population
Hos pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til 17 år med neurogen detrusoroveraktivitet og en vægt på 35 kg med status som hurtige CYP2D6-omsættere, der får fesoterodintabletter, estimeres middelværdierne for tilsyneladende oral clearance, fordelingsvolumen og absorptionsratekonstant for 5-HMT til at være henholdsvis cirka 72 l/t, 68 l og 0,09 t^{-1}. T_{max} og halveringstid for 5-HMT estimeres til at være henholdsvis cirka 2,55 t og 7,73 t. Som hos voksne estimeredes 5-HMT-eksponeringen hos langsomme CYP2D6-omsættere til at være cirka 2 gange højere sammenlignet med hurtige omsættere.

Post-hoc-estimaterne af steady-state-eksponeringer for 5-HMT hos pædiatriske patienter efter fesoterodin 4 mg og 8 mg tabletter én gang dagligt fremgår af tabel 4.

Tabel 4: Oversigt over geometriske middelværdier [% CV] for farmakokinetiske parametre for den aktive metabolit efter steady-state-dosering af fesoterodin hos pædiatriske patienter med NDO eller OAB og en vægt > 25 kg

Alder	Dosering/formulering	N	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*t/ml)
6 til 17 år (patienter med NDO)	4 mg QD/tablet	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD/tablet	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 til 17 år (patienter med NDO eller OAB)	8 mg QD/tablet[1]	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

[1] dosering blev indledt med 4 mg QD i 4 uger og eskaleret til 8 mg QD i de næste 4 uger.
Forkortelser: $AUC_{tau,ss}$ = steady-state-område under kurven for koncentration/tid for doseringsintervallet på 24 timer; $C_{max,ss}$ = steady-state maks. plasmakoncentration; CV = variationskoefficient; N = antal patienter med farmakokinetiske data; QD = én gang dagligt.

Nedsat nyrefunktion
Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-80 ml/min) steg C_{max} og AUC for den aktive metabolit op til henholdsvis 1,5 og 1,8 gange sammenlignet med raske forsøgspersoner. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min.) er C_{max} og AUC øget henholdsvis 2,0- og 2,3 gange.

Nedsat leverfunktion
Hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (Child Pugh B) steg C_{max} og AUC for den aktive metabolit henholdsvis 1,4 og 2,1 gange sammenlignet med raske forsøgspersoner. Fesoterodins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I ikke-klinisk sikkerhedsfarmakologiske, generel toksicitets-, genotoksicitets- samt karcinogenecitetsforsøg sås ingen klinisk relevant virkning, med undtagelse af virkningen, som var forbundet med lægemidlets farmakologiske virkning.

Reproduktionsforsøg har vist mindre embryotoksicitet ved doser, som var toksiske for moderen (øget antal resorptioner samt præimplantatorisk og postimplantatorisk embryotab).

Det er påvist, at supraterapeutiske koncentrationer af fesoterodins aktive metabolit hæmmer K^+-strømmen i klonede humane ether-à-go-go-related (hERG)-kanaler og forlænger aktionspotentialets varighed (70% og 90% repolarisering) i isolerede Purkinjefibre fra hunde. Men hos hunde ved bevidsthed havde den aktive metabolit ingen effekt på QC- og QTc-intervallet. Dette blev målt ved en plasmaeksponering, som var mindst 33 gange højere end plasmakoncentration hos hurtige CYP2D6-omsættere, og 21 gange højere end målt hos personer, som er langsomme CYP2D6-omsættere efter administration af fesoterodin 8 mg 1 gang dagligt.

I et forsøg vedrørende fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos mus havde fesoterodin ingen virkning på den reproduktive funktion eller fertilitet hos hanner ved doser på op til 45 mg/kg/dag. Ved 45 mg/kg/dag sås der et lavere antal corpora lutea, antal implantationssteder og antal levedygtige fostre hos hunner, som fik fesoterodin i to uger inden parring og med fortsættelse indtil dag 7 i drægtighedsperioden. Niveauet for Ingen Observeret Effekt (NOEL) hos moderdyr og NOEL for effekt på reproduktion og tidlig embryonal udvikling er 15 mg/kg/dag. På baggrund af AUC er den systemiske eksponering 0,6-1,5 gange højere hos mus end hos mennesker ved MRHD (Maximum Recommended Human Dose), hvorimod eksponering hos mus på baggrund af maksimal plasmakoncentration er 5-9 gange højere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne
Xylitol
Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Glyceroldibehenat
Talcum

Filmovertræk
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum
Sojalecithin

Indigotin I (E132)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25ºC.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

TOVIAZ 4 mg og 8 mg tabletter er pakket i aluminium-aluminium-blistere i æsker med 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 eller 100 tabletter. Desuden er TOVIAZ 4 mg og 8 mg tabletter også pakket i HDPE-beholdere med 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<u>TOVIAZ 4 mg tabletter</u>
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

<u>TOVIAZ 8 mg tabletter</u>
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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. april 2007
Dato for seneste fornyelse: 15. marts 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg im Breisgau
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP version i modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Yderpakning 4 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 4 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning
Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

TOVIAZ 4 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisteretiket 4 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som markedsføringstilladelsesindehaver-logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Indre emballage HDPE-beholder - 4 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 4 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Yderpakning 8 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 8 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning
Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

TOVIAZ 8 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisteretiket 8 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som markedsføringstilladelsesindehaver-logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Indre emballage HDPE-beholder - 8 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 8 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og sojalecithin: se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen før brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

TOVIAZ 4 mg depottabletter
TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret TOVIAZ til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage TOVIAZ
3. Sådan skal du tage TOVIAZ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

TOVIAZ indeholder et aktivt stof, som kaldes fesoterodinfumarat, og det er en såkaldt antimuskarin behandling, der nedsætter aktiviteten af en overaktiv blære og det anvendes til at behandle symptomerne hos voksne.

TOVIAZ behandler de symptomer, som du kan få, hvis du har en overaktiv blære, som f.eks.:
- manglende kontrol over hvornår blæren tømmes (kaldet tranginkontinens)
- kraftig trang til at lade vandet
- hyppig vandladning.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage TOVIAZ

Tag ikke TOVIAZ:
- hvis du er allergisk over for fesoterodin, over for jordnødder eller soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i TOVIAZ (angivet i afsnit 6) (se afsnit 2 ”TOVIAZ indeholder lactose og sojaolie”)
- hvis du ikke er i stand til at tømme blæren helt (urinretention)
- hvis du har udspilet mave
- hvis du har en øjensygdom, der kaldes snævervinklet glaukom (højt tryk i øjet), som ikke er under kontrol
- hvis du lider af en sygdom med abnorm muskelsvaghed (myasthenia gravis)
- hvis du har sår eller betændelse i tyktarmen (svær ulcerøs colitis)
- hvis du lider af akut udvidelse af tyktarmen (toksisk megacolon)
- hvis du har alvorlige leverproblemer
- hvis du har nyreproblemer, eller moderate til alvorlige leverproblemer, og tager medicin, som indeholder nogen af følgende aktive stoffer: itraconazol eller ketoconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir eller nelfinavir

(bruges til behandling af HIV), clarithromycin eller telithromycin (anvendes til behandling af bakterieinfektioner) og nefazodon (anvendes til behandling af depression).

Advarsler og forsigtighedsregler
Fesoterodin er måske ikke altid velegnet til dig. Tal med lægen, før du tager TOVIAZ, hvis et eller flere af de følgende punkter gælder for dig:
- hvis du har svært ved at tømme blæren helt (f.eks. på grund af forstørret blærehalskirtel)
- hvis du nogensinde har været ude for, at din mad fordøjes meget langsomt, eller hvis du lider af svær forstoppelse
- hvis du bliver behandlet for en øjensygdom, som kaldes snævervinklet glaukom
- hvis du har alvorlige problemer med nyrene eller leveren, kan din læge have brug for at justere dosis
- hvis du lider af en sygdom kaldet autonom neuropati, der viser sig som ændringer i blodtrykket, afføringen eller den seksuelle funktion
- hvis du har en mave-tarmsygdom, som påvirker madens passage og/eller fordøjelse
- hvis du lider af halsbrand eller sure opstød
- hvis du har en urinvejsinfektion, kan lægen være nødt til at udskrive antibiotika til dig.

Hjerteproblemer: Tal med din læge, hvis nogle af følgende punkter gælder for dig:
- du har en abnormitet på dit EKG (hjertekardiogram), som kaldes QT-forlængelse, eller du tager medicin, som kan forårsage dette
- du har langsom hjerterytme (bradykardi)
- du lider af hjertesygdomme som f.eks. nedsat blodtilførsel til hjertemusklen, uregelmæssig hjerterytme eller hjertesvigt
- du lider af svaghed og nedsat kraft i musklerne på grund af for lavt kalium i blodet.

Børn og unge
Du må ikke give dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da det endnu ikke er undersøgt om det virker på dem, og om det er sikkert.

Brug af andre lægemidler sammen med TOVIAZ
Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Din læge vil fortælle dig, om du må tage TOVIAZ sammen med anden medicin.

Fortæl det til lægen, hvis du tager noget af den medicin, som er nævnt her. Hvis disse lægemidler tages samtidigt med fesoterodin, kan det føre til, at bivirkninger som tør mund, forstoppelse, besvær med at tømme blæren eller søvnighed bliver kraftigere eller de kan få dem til at forekomme oftere.
- Medicin, der indeholder det aktive stof amantadin (der bruges til behandling af Parkinsons syge)
- Visse typer medicin til at fremme fordøjelsen, lindre mavekramper eller -spasmer og til at forhindre køresyge, f.eks. medicin, der indeholder metoclopramid
- Visse typer medicin til behandling af psykiske lidelser, f.eks. antidepressiva og neuroleptika.

Fortæl det også til lægen, hvis du tager noget af følgende medicin:
- Medicin, der indeholder de følgende aktive stoffer, kan øge nedbrydningen af fesoterodin og dermed nedsætte virkningen: prikbladet perikon (naturmedicin), rifampicin (der bruges til behandling af bakterieinfektioner), carbamazepin, phenytoin og phenobarbital (bruges bl.a. til behandling af epilepsi).
- Medicin, der indeholder de følgende aktive stoffer, kan øge mængden af fesoterodin i blodet: itraconazol eller ketoconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir eller nelfinavir (antiviral medicin, der bruges til behandling af HIV), clarithromycin eller telithromycin (der bruges til behandling af bakterieinfektioner), nefazodon (bruges til at behandle depression), fluoxetin eller paroxetin (bruges til behandling af depression eller angst), bupropion (bruges ved rygeafvænning eller til behandling af depression), quinidin (bruges til at behandle uregelmæssig hjerterytme) og cinacalcet (bruges til at behandle problemer med skjoldbruskkirtlen).

- Medicin, der indeholder det aktive stof methadon (bruges til at behandle stærke smerter og misbrugsproblemer).

Graviditet og amning
Du må ikke tage TOVIAZ, hvis du er gravid, da man ikke ved, hvordan fesoterodin virker på graviditet eller det ufødte barn.

Du må ikke tage TOVIAZ, hvis du ammer, da man ikke ved, om fesoterodin udskilles i modermælken hos mennesker.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed
TOVIAZ kan forårsage synsforstyrrelser, svimmelhed og søvnighed. Hvis du får nogen af disse bivirkninger, må du ikke køre bil, motorcykel eller cykel eller arbejde med værktøj eller maskiner.

TOVIAZ indeholder lactose og sojaolie
TOVIAZ indeholder lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

TOVIAZ indeholder sojaolie. Tag ikke dette lægemiddel, hvis du er allergisk over for jordnødder eller soja.

3. Sådan skal du tage TOVIAZ

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede startdosis er 1 TOVIAZ 4 mg tablet dagligt. Alt efter hvordan du reagerer på medicinen, kan lægen ordinere en højere dosis på 1 TOVIAZ 8 mg tablet dagligt.

Du skal sluge tabletten hel sammen med et glas vand. Du må ikke tygge tabletten. TOVIAZ kan tages både med og uden mad.

Det kan måske hjælpe dig at huske at tage din medicin, hvis du tager den på samme tid hver dag.

Hvis du har taget for meget TOVIAZ
Hvis du har taget flere tabletter, end lægen har foreskrevet, eller hvis en anden ved et uheld indtager dine tabletter, skal du omgående kontakte lægen eller hospitalet og spørge om råd. Vis dem æsken med tabletterne.

Hvis du har glemt at tage TOVIAZ
Hvis du glemmer at tage en tablet, skal du tage tabletten, så snart du kommer i tanke om det. Men tag ikke mere end 1 tablet om dagen. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage TOVIAZ
Du bør ikke holde op med at tage TOVIAZ uden at tale med din læge om det først. Symptomerne på overaktiv blære kan komme igen eller blive forværret, når du holder op med at tage TOVIAZ.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige
Alvorlige allergiske reaktioner herunder angioødem ses sjældent. Du skal stoppe med at tage TOVIAZ, og straks kontakte lægen, hvis du får hævelser i ansigtet, munden eller svælget, da dette kan være livstruende.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (forekommer hos flere end 1 ud af 10 personer)
Mundtørhed. Denne bivirkning er som regel let til moderat. Mundtørhed giver en øget risiko for huller i tænderne. Du bør derfor børste dine tænder regelmæssigt 2 gange dagligt og opsøge en tandlæge, hvis du er i tvivl.

Almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer)
- tørre øjne
- forstoppelse
- besvær med at fordøje maden
- anstrengelse eller smerter, når blæren tømmes
- svimmelhed
- hovedpine
- mavepine
- diaré
- kvalme
- søvnbesvær (søvnløshed)
- tørhed i halsen

Ikke almindelige (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer)
- urinvejsinfektion
- søvnighed
- smagsforstyrrelser
- svimmelhed
- udslæt
- tør hud
- kløe
- ubehagelig fornemmelse i maven
- oppustethed (afgang af tarmluft)
- svært ved at tømme blæren helt (urinretention)
- forsinket vandladning
- udpræget træthed
- hurtig hjerterytme
- hjertebanken
- leverproblemer
- hoste
- tørhed i næsen
- smerter i halsen
- sure opstød
- sløret syn

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 personer)
- nældefeber
- konfusion
- følelsesløshed omkring munden (oral hypæstesi)

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen og på blisteren efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TOVIAZ indeholder

- Aktivt stof: fesoterodinfumarat.

TOVIAZ 4 mg
Hver depottablet indeholder 4 mg fesoterodinfumarat, som svarer til 3,1 mg fesoterodin.
TOVIAZ 8 mg
Hver depottablet indeholder 8 mg fesoterodinfumarat, som svarer til 6,2 mg fesoterodin.

- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletkerne: xylitol, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, glyceroldibehenat, talcum.
Overtræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol (3350), talcum, sojalecithin, indigotin I (E132).

TOVIAZ udseende og pakningsstørrelser

TOVIAZ 4 mg depottabletter er lyseblå, ovale, buede udad på begge sider, filmovertrukne og på den ene side præget med bogstaverne 'FS'.

TOVIAZ 8 mg depottabletter er blå, ovale, buede udad på begge sider, filmovertrukne og på den ene side præget med bogstaverne 'FT'.

TOVIAZ fås i blisterpakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 eller 100 depottabletter. Desuden findes TOVIAZ også i HDPE-beholdere med 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg im Breisgau
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om denne medicin, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

Česká republika
Pfizer, spol. sr.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: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς 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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.