

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOVIAZ 4 mg tabletten met verlengde afgifte

TOVIAZ 8 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TOVIAZ 4 mg tabletten

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg fesoterodinefumaraat overeenkomend met 3,1 mg fesoterodine.

TOVIAZ 8 mg tabletten

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg fesoterodinefumaraat overeenkomend met 6,2 mg fesoterodine.

Hulpstoffen met bekend effect

TOVIAZ 4 mg tabletten

Elke 4 mg tablet met verlengde afgifte bevat 0,525 mg sojalecithine en 91,125 mg lactose.

TOVIAZ 8 mg tabletten

Elke 8 mg tablet met verlengde afgifte bevat 0,525 mg sojalecithine en 58,125 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

TOVIAZ 4 mg tabletten

De 4 mg tabletten zijn lichtblauw, ovaalvormig, biconvex, filmomhuld en aan één kant gegraveerd met de letters "FS".

TOVIAZ 8 mg tabletten

De 8 mg tabletten zijn blauw, ovaalvormig, biconvex, filmomhuld en aan één kant gegraveerd met de letters "FT".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TOVIAZ is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van de symptomen (veelvuldig plassen en/of plotselinge aandrang tot plassen en/of urge-incontinentie) die kunnen optreden met het overactieve blaassyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

De aanbevolen aanvangsdosering is eenmaal daags 4 mg. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg. De maximale dagelijkse dosering is 8 mg.

Het effect van de volledige behandeling werd waargenomen na 2 tot 8 weken. Daarom wordt aanbevolen om de werkzaamheid bij individuele patiënten te herevalueren na 8 weken behandeling.

Bij personen met een normale nier- en leverfunctie, die gelijktijdig krachtige CYP3A4-remmers toegediend krijgen, dient de maximale dagdosering van TOVIAZ 4 mg eenmaal daags te bedragen (zie rubriek 4.5).

Speciale populatie

Nier- en leverfunctiestoornissen

De volgende tabel toont de aanbevolen dagdosering voor personen met nier- of leverfunctiestoornissen in afwezigheid en aanwezigheid van matige en krachtige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.2).

		Matige ⁽³⁾ of krachtige ⁽⁴⁾ CYP3A4-remmers		
		Geen	Matig	Krchtig
Nierfunctiestoornis ⁽¹⁾	Mild	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Dient te worden vermeden
	Matig	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Gecontra-indiceerd
	Ernstig	4 mg	Dient te worden vermeden	Gecontra-indiceerd
Leverfunctiestoornis	Mild	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Dient te worden vermeden
	Matig	4 mg	Dient te worden vermeden	Gecontra-indiceerd
(1) Mild GFR = 50-80 ml/min; Matig GFR = 30-50 ml/min; Ernstig GFR = <30 ml/min				
(2) Voorzichtige dosisverhoging. Zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2				
(3) Matige CYP3A4-remmers. Zie rubriek 4.5				
(4) Krachtige CYP3A4-remmers. Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5				

TOVIAZ is gecontra-indiceerd bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van TOVIAZ bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten dienen eenmaal daags met vloeistof te worden ingenomen en in hun geheel te worden doorgeslikt. TOVIAZ kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda's of soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Urineretentie
- Maagretentie
- Onvoldoende gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom
- Myasthenia gravis
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C)
- Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers bij personen met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen
- Ernstige colitis ulcerosa
- Toxisch megacolon.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

TOVIAZ dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met:

- Een klinisch significante obstructie van de blaasuitgang met een risico op urineretentie (bijv. klinisch significante prostaatvergroting door benigne prostaathyperplasie, zie rubriek 4.3)
- Gastro-intestinale obstructie (bijv. pylorusstenose)
- Gastro-oesofageale reflux en/of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken (zoals orale bisfosfonaten) die een oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren
- Verminderde gastro-intestinale motiliteit
- Autonome neuropathie
- Voldoende gereguleerd nauwehoekglaucoom

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven of optitreren van fesoterodine bij patiënten in wie een verhoogde blootstelling aan de actieve metaboliet (zie rubriek 5.1) wordt verwacht:

- Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2)
- Nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2)
- Gelijktijdige toediening van krachtige of matige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.2 en 4.5)
- Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP2D6-remmer (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Dosisverhogingen

Bij patiënten met een combinatie van deze factoren worden additionele toenames in blootstelling verwacht. Het is waarschijnlijk dat dosisafhankelijke antimuscarinerge bijwerkingen zullen optreden. Bij populaties waarin de dosis verhoogd kan worden tot 8 mg eenmaal daags, dient de dosisverhoging voorafgegaan te worden door een evaluatie van de individuele respons en tolerantie.

Organische oorzaken dienen te worden uitgesloten voordat een behandeling met antimuscarinerge geneesmiddelen wordt overwogen. De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld bij patiënten met een neurogene oorzaak voor detrusor-overactiviteit.

Vóór behandeling met fesoterodine moet worden onderzocht of er eventuele andere oorzaken zijn voor het veelvuldig urineren (behandeling van hartfalen of nierziekte). Als er sprake is van een urineweginfectie, moet met een geschikte medische/antibacteriële behandeling worden gestart.

Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld tijdens het gebruik van fesoterodine en trad in sommige gevallen op na de eerste dosering. Indien angio-oedeem optreedt, dient het gebruik van fesoterodine gestaakt te worden en dient direct gepaste behandeling verleend te worden.

Krachtige CYP3A4-inductoren

Het gelijktijdig gebruik van fesoterodine met een krachtige CYP3A4-inductor (d.w.z. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

QT-verlenging

TOVIAZ dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een risico op QT-verlenging (bijv. hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en bij patiënten met relevante, al eerder bestaande hartaandoeningen (bijv. myocardische aritmie, congestief hartfalen), (zie rubriek 4.8). Dit geldt speciaal bij gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

Lactose

TOVIAZ tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacologische interacties

Bij gelijktijdige toediening van fesoterodine met andere antimuscarinica en geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (bijv. amantadine, tricyclische antidepressiva, bepaalde neuroleptica) is voorzichtigheid geboden, omdat dit kan leiden tot meer uitgesproken therapeutische effecten en bijwerkingen (bijv. obstipatie, droge mond, slaperigheid, urineretentie).

Fesoterodine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de motiliteit van het maagdarmkanaal stimuleren, zoals metoclopramide.

Farmacokinetische interacties

In vitro gegevens tonen aan dat de actieve metaboliet van fesoterodine CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4 niet remt of CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 of 3A4 niet induceert bij klinisch relevante plasmaconcentraties. Derhalve is het onwaarschijnlijk dat fesoterodine de klaring van geneesmiddelen wijzigt die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

CYP3A4-remmers

Krachtige CYP3A4-remmers

Na inhibitie van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van tweemaal daags 200 mg ketoconazol stegen de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine bij snelle CYP2D6 metaboliseerders met respectievelijk een factor 2,0 en 2,3 en bij trage CYP2D6 metaboliseerders met respectievelijk een factor 2,1 en 2,5. Daarom moet de maximale dosis fesoterodine worden beperkt tot 4 mg bij gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (en alle door ritonavir versterkte therapieën met proteaseremmers), saquinavir en telitromycine (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Matige CYP3A4-remmers

Na blokkade van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van de matige CYP3A4-remmer fluconazol 200 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen, stegen de C_{max} en de AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine met respectievelijk ongeveer 19% en 27%. Doseringaanpassingen worden niet aangeraden in de aanwezigheid van matige CYP3A4-remmers (bijv. erytromycine, fluconazol, diltiazem, verapamil en grapefruitsap).

Zwakke CYP3A4-remmers

Het effect van zwakke CYP3A4-remmers (bijv. cimetidine) is niet onderzocht; het valt niet te verwachten dat dit groter is dan het effect van een matige CYP3A4-remmer.

CYP3A4-inductoren

Na inductie van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van eenmaal daags 600 mg rifampicine daalden de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine met respectievelijk ongeveer 70% en 75%, na orale toediening van fesoterodine 8 mg.

Inductie van CYP3A4 kan leiden tot subtherapeutische plasmaspiegels. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

CYP2D6-remmers

De interactie met CYP2D6-remmers werd niet klinisch getest. De gemiddelde C_{max} en AUC van de actieve metaboliet zijn respectievelijk een factor 1,7 en 2 hoger bij trage CYP2D6 metaboliseerders vergeleken met snelle metaboliseerders. Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP2D6-remmer kan leiden tot een toename in blootstelling en bijwerkingen. Een dosisvermindering naar 4 mg kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Orale anticonceptiva

Fesoterodine belemmert de onderdrukking van de ovulatie door orale hormonale anticonceptie niet. Bij aanwezigheid van fesoterodine treden geen veranderingen op in de plasmaconcentraties van gecombineerde orale anticonceptiva die ethinylestradiol en levonorgestrel bevatten.

Warfarine

Een klinische studie onder gezonde vrijwilligers heeft laten zien dat fesoterodine eenmaal daags 8 mg geen significant effect heeft op de farmacokinetiek of de anticoagulerende activiteit van een enkele dosis warfarine.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fesoterodine bij zwangere vrouwen. Reproductietoxiciteitsonderzoeken met fesoterodine bij dieren laten geringe embryotoxiciteit zien. In reproductieonderzoeken bij dieren resulteerde orale toediening van fesoterodine aan drachtige muizen en konijnen tijdens de organogenese in foetotoxiciteit bij maternale blootstellingen die respectievelijk 6 en 3 keer de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD) bedroegen, gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. TOVIAZ wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fesoterodine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden; daarom wordt borstvoeding tijdens het gebruik van TOVIAZ niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd om het effect van fesoterodine op de vruchtbaarheid bij de mens te beoordelen. Bevindingen bij muizen bij blootstellingen van ongeveer 5 tot 19 keer de MRHD tonen een effect op de vruchtbaarheid van wijfjesmuizen. De klinische implicaties van deze bevindingen bij dieren zijn echter onbekend (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geattendeerd te worden op het gebrek aan vruchtbaarheidsgegevens bij de mens. TOVIAZ dient alleen gegeven te worden na afweging van de individuele risico's en voordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TOVIAZ heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines als gevolg van het mogelijk optreden van bijwerkingen als wazig zien, duizeligheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van fesoterodine werd in placebogecontroleerde klinische onderzoeken beoordeeld bij in totaal 2859 patiënten met een overactieve blaas, van wie 780 een placebo ontvingen.

Als gevolg van de farmacologische eigenschappen van fesoterodine kan de behandeling lichte tot matige antimuscarinerge effecten veroorzaken, zoals een droge mond, droge ogen, dyspepsie en obstipatie. Urineretentie kan soms voorkomen.

In de fesoterodine-groep trad een droge mond, de enige zeer vaak voorkomende bijwerking, op met een frequentie van 28,8%, vergeleken met 8,5% in de placebogroep. De meerderheid van de bijwerkingen trad gedurende de eerste maand van de behandeling op. Uitzondering waren gevallen

geclassificeerd als urineretentie of residu na mictie groter dan 200 ml, die na langdurige behandeling konden optreden en die vaker voorkwamen bij mannen dan bij vrouwen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In de onderstaande tabel wordt de frequentie van door de behandeling veroorzaakte bijwerkingen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken aangegeven en vanuit postmarketing ervaring. De in deze tabel vermelde bijwerkingen worden met de volgende frequentieconventie gepresenteerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urinereweginfectie	
Psychische stoornissen		Slapeloosheid		Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid; Hoofdpijn	Dysgeusie; Slaperigheid	
Oogaandoeningen		Droge ogen	Wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Tachycardie; Palpataties	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Droge keel	Faryngolaryngeale pijn; Hoesten; Droge neus	
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Buikpijn; Diarree; Dyspepsie; Obstipatie; Misselijkheid	Buikklasten; Flatulentie; Gastro-oesofageale reflux	
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde ALAT; Verhoogde GGT	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag; Droge huid; Jeuk	Angio-oedeem; Netelroos
Nier- en urinerewegaandoeningen		Dysurie	Urineretentie (waaronder het gevoel dat de blaas niet helemaal leeg is, mictiestoornis); Urinaire hesitatie (druppelsgewijs urineren)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In klinisch onderzoek naar fesoterodine werden gevallen van duidelijk verhoogde leverenzymen gemeld. De frequentie hiervan verschilde niet met die in de placebogroep. De relatie tot behandeling met fesoterodine is onduidelijk.

Er werden electrocardiogrammen gemaakt van 782 patiënten die met 4 mg, 785 patiënten die met 8 mg, 222 patiënten die met 12 mg fesoterodine werden behandeld en van 780 patiënten die een placebo ontvingen. Het voor de hartfrequentie gecorrigeerde QT-interval van met fesoterodine behandelde patiënten verschilde niet van het interval dat werd gezien bij patiënten die een placebo

ontvingen. De incidentiepercentages van QTc \geq 500 ms na de uitgangswaarde of van een QTc stijging \geq 60 ms bedragen 1,9%, 1,3%, 1,4% en 1,5% voor respectievelijk fesoterodine 4 mg, 8 mg, 12 mg en placebo. De klinische relevantie van deze bevindingen is afhankelijk van de aanwezige risicofactoren en gevoeligheid van de individuele patiënt (zie rubriek 4.4).

Na het op de markt brengen werden er gevallen van urineretentie beschreven, die over het algemeen binnen de eerste week van de fesoterodine-behandeling optraden en waarvoor katheterisatie nodig was. Het betrof voornamelijk oudere mannelijke patiënten (65 jaar of ouder) met een voorgeschiedenis van benigne prostaathyperplasie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met antimuscarinica, waaronder fesoterodine, kan in ernstige anticholinerge effecten resulteren. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. In geval een overdosis wordt ECG-bewaking aanbevolen; ook moeten standaard ondersteunende maatregelen voor het behandelen van de QT-verlenging worden toegepast. Fesoterodine is in klinisch onderzoek bij doses tot 28 mg/dag veilig toegediend.

In geval van een overdosis fesoterodine moet de patiënt met een maagspoeling en actieve kool worden behandeld. De symptomen moeten als volgt worden behandeld:

- Ernstige centrale anticholinerge effecten (bijv. hallucinaties, ernstige opwindings): behandelen met fysostigmine
- Convulsies of uitgesproken opwindings: behandelen met benzodiazepinen
- Ademhalingsinsufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing
- Tachycardie: behandelen met bètablokkers
- Urineretentie: behandelen door middel van katheterisatie
- Mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of de patiënt in een donkere kamer plaatsen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij urine-incontinentie, urologische spasmolytica, ATC-code: G04B D11

Werkingsmechanisme

Fesoterodine is een competitieve specifieke muscarinerge receptorantagonist. Het wordt snel en in hoge mate door niet-specifieke plasma-esterasen gehydrolyseerd tot het 5-hydroxymethyl-derivaat, de primaire actieve metaboliet, dat de belangrijkste farmacologisch actieve vorm van fesoterodine is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van vaste doses fesoterodine 4 mg en 8 mg werd beoordeeld in twee Fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met een duur van 12 weken. Vrouwelijke (79%) en mannelijke patiënten (21%) met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (spreiding 19-91 jaar) werden geïnccludeerd. Het aantal patiënten \geq 65 jaar was 33% en \geq 75 jaar was 11%.

Vergeleken met placebo was bij met fesoterodine behandelde patiënten aan het eind van de behandeling sprake van een statistisch significante gemiddelde daling van het aantal micties per 24 uur

en van het aantal episodes van urge-incontinentie per 24 uur. Eveneens was het responspercentage (percentage patiënten dat zijn aandoening op een Treatment Benefit Scale van 4 punten als “zeer verbeterd” of “verbeterd” beschreef) bij gebruik van fesoterodine significant groter dan bij gebruik van een placebo. Bovendien verbeterde fesoterodine de gemiddelde verandering in het uitgescheiden volume per mictie en de gemiddelde verandering in het aantal continente dagen per week (zie Tabel 1 hieronder).

Tabel 1. Gemiddelde veranderingen vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de behandeling voor primaire en geselecteerde secundaire eindpunten

Parameter	Onderzoek 1				Onderzoek 2		
	Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg	Actief vergelijkingsproduct	Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg
Aantal micties per 24 uur #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Uitgangswaarde	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-waarde		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Responspercentage (reactie op behandeling) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Responspercentage	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-waarde		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Aantal urge-incontinentie episodes per 24 uur							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Uitgangswaarde	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-waarde		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Aantal continente dagen per week							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Uitgangswaarde	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-waarde		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Mictievolume (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Uitgangswaarde	150	160	154	154	159	152	156
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	10	27	33	24	8	17	33
p-waarde		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primaire eindpunten

Cardiologische elektrofysiologie

Het effect van 4 mg en 28 mg fesoterodine op het QT-interval werd uitgebreid beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en positiefgecontroleerd (400 mg moxifloxacin) onderzoek met parallelgroep met eenmaal daagse behandeling gedurende een periode van 3 dagen bij 261 mannen en vrouwen, in leeftijd variërend tussen 45 en 65 jaar. Veranderingen vanaf de uitgangswaarde in QTc, gebaseerd op de Fridericia correctiemethode lieten geen verschillen zien tussen de actieve behandeling en de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening werd fesoterodine niet in plasma gedetecteerd, als gevolg van een snelle en uitgebreide hydrolyse door niet-specifieke plasma-esterasen.

De biologische beschikbaarheid van de actieve metaboliet is 52%. Na orale toediening van enkel of meerdere doses fesoterodine in doses van 4 mg tot 28 mg zijn de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet proportioneel aan de dosis. De maximale plasmaspiegels worden na ongeveer 5 uur bereikt. Therapeutische plasmaspiegels worden na de eerste toediening van fesoterodine bereikt. Er treedt na toediening van meerdere doses geen accumulatie op.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van de actieve metaboliet is laag, waarbij ongeveer 50% bindt aan albumine en alfa-1-zuur glycoproteïne. Het gemiddelde verdelingsvolume tijdens steady-state na intraveneuze infusie van de actieve metaboliet bedraagt 169 l.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt fesoterodine snel en in hoge mate gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet ervan. De actieve metaboliet wordt verder in de lever gemetaboliseerd tot de carboxy-, carboxy-N-desisopropyl- en N-desisopropyl-metaboliet, gemedieerd door CYP2D6 en CYP3A4. Geen van deze metabolieten draagt significant bij aan de antimuscarinerge activiteit van fesoterodine. De gemiddelde C_{max} en AUC van de actieve metaboliet zijn respectievelijk een factor 1,7 en 2 hoger bij trage CYP2D6 metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders.

Eliminatie

Levermetabolisme en renale excretie dragen significant bij aan de eliminatie van de actieve metaboliet. Na orale toediening van fesoterodine werd ongeveer 70% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine als de actieve metaboliet (16%), carboxy-metaboliet (34%), carboxy-N-desisopropyl-metaboliet (18%) of N-desisopropyl-metaboliet (1%), en een kleinere hoeveelheid (7%) werd in de feces teruggevonden. De terminale halfwaardetijd van de actieve metaboliet na orale toediening is ongeveer 7 uur en wordt gelimiteerd door de absorptiesnelheid.

Leeftijd en geslacht

Voor deze subpopulaties wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De farmacokinetiek van fesoterodine wordt door leeftijd en geslacht niet significant beïnvloed.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van fesoterodine is bij pediatrische patiënten niet beoordeeld.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (GFR 30-80 ml/min) stegen de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet in vergelijking met gezonde proefpersonen tot respectievelijk een factor 1,5 en 1,8. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min) stegen de C_{max} en AUC respectievelijk met een factor 2,0 en 2,3.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (ChildPugh B) stegen de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet tot respectievelijk een factor 1,4 en 2,1, in vergelijking met gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van fesoterodine is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet bestudeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn geen klinisch relevante effecten waargenomen, behalve die gerelateerd waren aan het farmacologisch effect van het actieve bestanddeel.

Reproductieonderzoeken hebben geringe embryotoxiciteit aangetoond bij doses die voor de moeder net niet toxisch waren (verhoogd aantal resorpties, pre- en postimplantatie verliezen).

Van suprathérapeutische concentraties van de actieve metaboliet van fesoterodine is aangetoond dat ze de K⁺-stroom in gekloonde hERG-kanalen (human ether-à-go-go-related gene) remmen en de duur van de actiepotentiaal in geïsoleerde Purkinje-vezels van de hond verlengen (70% en 90% repolarisatie). In honden die bij bewustzijn waren, had de actieve metaboliet echter geen effect op het QT-interval en het QTc-interval bij plasmaconcentraties van minimaal een factor 33 hoger dan de gemiddelde maximale vrije plasmaconcentratie bij proefpersonen die snelle metaboliseerders zijn en een factor 21 hoger dan gemeten bij proefpersonen die trage CYP2D6 metaboliseerders zijn na toediening van eenmaal daags 8 mg fesoterodine.

In een studie naar de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij muizen had fesoterodine geen effect op de mannelijke reproductie of vruchtbaarheid bij doses tot 45 mg/kg/dag. Bij 45 mg/kg/dag werd een lager aantal corpora lutea, innestelingsplaatsen en levensvatbare foetussen waargenomen bij wijfjesmuizen die fesoterodine kregen toegediend vanaf twee weken vóór het paren tot en met dag zeven van de dracht. De maternale “No-Observed-Effect Level” (NOEL) en de NOEL voor effecten op de reproductie en de vroege embryonale ontwikkeling waren beide 15 mg/kg/dag. Gebaseerd op de AUC was de systemische blootstelling 0,6 tot 1,5 keer hoger bij muizen dan bij de mens bij de MRHD, terwijl de blootstelling, gebaseerd op de piek-plasmaconcentraties, bij muizen 5 tot 9 keer hoger was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Xylitol

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Hypromellose

Glyceroldibehenaat

Talk

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol)

Titaandioxide (E171)

Macrogol (3350)

Talk

Sojalecithine

Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TOVIAZ 4 mg en 8 mg tabletten zijn verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen in dozen die 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 of 100 tabletten bevatten. Bovendien zijn TOVIAZ 4 mg en 8 mg tabletten verpakt in HDPE flessen die 30 of 90 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TOVIAZ 4 mg tabletten

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

TOVIAZ 8 mg tabletten

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2007

Datum van laatste verlenging: 20 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking 4 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOVIAZ 4 mg tabletten met verlengde afgifte
fesoterodinefumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 4 mg fesoterodinefumaraat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten met verlengde afgifte
14 tabletten met verlengde afgifte
28 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
56 tabletten met verlengde afgifte
84 tabletten met verlengde afgifte
98 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Veiligheidsverzegeling
Niet gebruiken indien deze verpakking reeds geopend is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

TOVIAZ 4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket blister 4 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOVIAZ 4 mg tabletten met verlengde afgifte
fesoterodinefumaraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als MA Houder logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Primaire verpakking HDPE fles - 4 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOVIAZ 4 mg tabletten met verlengde afgifte
fesoterodinefumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 4 mg fesoterodinefumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/386/013 30 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/07/386/014 90 tabletten met verlengde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking 8 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOVIAZ 8 mg tabletten met verlengde afgifte
fesoterodinefumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 8 mg fesoterodinefumaraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten met verlengde afgifte
14 tabletten met verlengde afgifte
28 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
56 tabletten met verlengde afgifte
84 tabletten met verlengde afgifte
98 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Veiligheidsverzegeling
Niet gebruiken indien deze verpakking reeds geopend is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

TOVIAZ 8 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket blister 8 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOVIAZ 8 mg tabletten met verlengde afgifte
fesoterodinefumaraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als MA Houder logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Primaire verpakking HDPE fles - 8 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOVIAZ 8 mg tabletten met verlengde afgifte
fesoterodinefumaaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 8 mg fesoterodinefumaaraat

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en sojalecithine: zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/386/015 30 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/07/386/016 90 tabletten met verlengde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

TOVIAZ 4 mg tabletten met verlengde afgifte

TOVIAZ 8 mg tabletten met verlengde afgifte

Fesoterodinefumaraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is TOVIAZ en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is TOVIAZ en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

TOVIAZ bevat een werkzame stof, genaamd fesoterodinefumaraat, en is een zogenaamde antimuscarinerge behandeling die de activiteit van een overactieve blaas vermindert en bij volwassenen wordt gebruikt om de symptomen ervan te behandelen.

Met TOVIAZ worden de symptomen van een overactieve blaas behandeld, bijv.:

- als u uw plas niet kunt ophouden (aandrangsincontinentie)
- als u plotseling moet plassen (plotselinge aandrang tot plassen)
- als u vaker dan normaal moet plassen (veelvuldig plassen).

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel of voor pinda's of soja. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. (Zie rubriek 2, "TOVIAZ bevat lactose en sojaolie").
- U bent niet in staat uw blaas volledig te legen (urineretentie).
- Uw maag leegt zich langzaam (maagretentie).
- U heeft een oogziekte met de naam nauwe kamerhoekglaucoom (verhoogde oogboldruk) die niet onder controle is.
- U heeft overmatige spierzwakte (myasthenia gravis).
- U heeft zweervorming en ontsteking van de dikke darm (ernstige colitis ulcerosa).
- U heeft een abnormale vergroting of uitzetting van de dikke darm (toxisch megacolon).
- U heeft ernstige leverproblemen.
- U heeft nierproblemen of matige of ernstige leverproblemen en u gebruikt geneesmiddelen die één van de volgende werkzame stoffen bevatten: itraconazol of ketoconazol (gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir of nelfinavir (antivirale geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van hiv), claritromycine of telitromycine (gebruikt bij de behandeling van bacteriële infecties) en nefazodone (gebruikt bij de behandeling van depressie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Fesoterodine is misschien niet altijd geschikt voor u. Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als een van de volgende punten op u van toepassing is:

- als u problemen heeft met het volledig legen van uw blaas (bijvoorbeeld door prostaatvergroting)
- als u ooit last heeft van een vertraagde spijsvertering of lijdt aan ernstige obstipatie (verstopping)
- als u wordt behandeld voor een oogziekte met de naam nauwe kamerhoekglaucoom.
- als u ernstige nier- of leverproblemen heeft; het kan nodig zijn dat uw arts uw dosis moet aanpassen
- als u een aandoening heeft met de naam autonome neuropathie, die u kunt herkennen aan symptomen als veranderingen in uw bloeddruk of stoornissen van de darmfunctie of van het seksueel functioneren.
- als u een maagdarmaandoening heeft die de doorgang en/of vertering van voedsel beïnvloedt
- als u last heeft van brandend maagzuur of oprispingen
- als u een infectie aan de urinewegen heeft; het is misschien nodig dat uw arts antibiotica voorschrijft.

Hartproblemen: neem contact op met uw arts indien u lijdt aan één van de volgende aandoeningen:

- als u een ECG (hartfilm) afwijking heeft, bekend onder de naam QT-verlenging of als u een geneesmiddel inneemt dat dit kan veroorzaken
- als u een vertraagde hartslag heeft (bradycardie)
- als u lijdt aan een hartaandoening zoals myocardischemie (verminderde bloedtoevoer naar de hartspier), onregelmatige hartslag of hartfalen
- als u hypokaliëmie heeft, wat een uitingsvorm is van een abnormaal laag gehalte aan kalium in uw bloed.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat nog vastgesteld dient te worden of het voor hen zou werken en of het veilig is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast TOVIAZ nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Uw arts zal u vertellen of u TOVIAZ samen met andere geneesmiddelen kunt innemen.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt uit onderstaande lijst. Gelijktijdig gebruik met fesoterodine kan bijwerkingen zoals droge mond, obstipatie, problemen met het volledig legen van uw blaas (urineretentie) of slaperigheid ernstiger maken of vaker doen voorkomen.

- geneesmiddelen die het werkzaam bestanddeel amantadine bevatten (gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson)
- bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden om de beweeglijkheid van het maagdarmkanaal te versterken of ter verlichting van maagkrampen of spasmen en ter preventie van reisziekten, zoals geneesmiddelen die metoclopramide bevatten
- bepaalde geneesmiddelen gebruikt om psychiatrische ziekten te behandelen, zoals anti-depressiva en neuroleptica.

Vertel het uw arts ook als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die één van de volgende werkzame bestanddelen bevatten, kunnen de afbraak van fesoterodine versnellen en zo de werkzaamheid van fesoterodine verminderen: sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel), rifampicine (gebruikt bij de behandeling van bacteriële infecties), carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital (onder andere gebruikt ter behandeling van epilepsie)
- geneesmiddelen die één van de volgende werkzame bestanddelen bevatten, kunnen de concentratie van fesoterodine in het bloed doen stijgen: itraconazol of ketoconazol (gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir of nelfinavir

- (antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv), claritromycine of telithromycine (gebruikt bij de behandeling van bacteriële infecties), nefazodon (gebruikt om depressies te behandelen), fluoxetine of paroxetine (gebruikt om depressies en angst te behandelen), bupropion (gebruikt om met roken te stoppen of depressie te behandelen), kinidine (gebruikt om stoornissen in het hartritme (aritmieën) te behandelen) en cinacalcet (gebruikt om verhoogde werking van de schildklier (hyperparathyreoïdie) te behandelen)
- geneesmiddelen die het werkzaam bestanddeel methadon bevatten (gebruikt bij de behandeling van ernstige pijn en verslavingsproblemen).

Zwangerschap en borstvoeding

U moet geen TOVIAZ gebruiken als u zwanger bent, omdat de effecten van fesoterodine op de zwangerschap en de ongeboren baby niet bekend zijn.

Het is niet bekend of fesoterodine in de moedermelk wordt uitgescheiden; geef daarom geen borstvoeding tijdens de behandeling met TOVIAZ.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

TOVIAZ kan wazig zien, duizeligheid en slaperigheid veroorzaken. Als u één van deze bijwerkingen ervaart, rijd dan niet en gebruik geen gereedschap of machines.

TOVIAZ bevat lactose en sojaolie

TOVIAZ bevat lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

TOVIAZ bevat sojaolie. Gebruik dit geneesmiddel niet indien u allergisch bent voor pinda's of soja.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen aanvangsdosis van TOVIAZ is eenmaal daags één tablet van 4 mg. Afhankelijk van hoe u op het geneesmiddel reageert, kan uw arts een hogere dosis voorschrijven; één 8 mg tablet per dag.

U moet uw tablet in zijn geheel doorslikken met een glas water. Kauw niet op de tablet. TOVIAZ kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Om eraan te denken uw geneesmiddel in te nemen, is het voor u wellicht makkelijker om het elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u meer tabletten heeft ingenomen dan aan u zijn voorgeschreven, of als iemand anders per ongeluk uw tabletten inneemt, neem dan onmiddellijk voor advies contact op met uw arts of ziekenhuis. Laat daarbij de verpakking van de tabletten zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten om een tablet in te nemen, neem uw tablet dan in zodra u eraan denkt, maar neem niet meer in dan één tablet per dag. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van TOVIAZ zonder dit met uw arts te bespreken, omdat uw symptomen van een overactieve blaas weer terug kunnen komen of erger kunnen worden zodra u stopt met het innemen van TOVIAZ.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Ernstige allergische reacties waaronder plotselinge vochtophoping in de huid en slijmvliezen (bijv. keel of tong), ademhalingsmoeilijkheden en/of jeuk en huiduitslag, vaak als allergische reactie (angio-oedeem) treden zelden op. U moet het gebruik van TOVIAZ staken en onmiddellijk contact met uw arts op te nemen indien er bij u een zwelling van het gezicht, mond of keel optreedt.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

U kunt een droge mond krijgen. Deze bijwerking is gewoonlijk licht tot matig van aard. Dit kan leiden tot een groter risico op tandbederf (cariës). Daarom moet u uw tanden regelmatig (tweemaal daags) poetsen en bij twijfel naar een tandarts gaan.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- droge ogen
- verstopping (obstipatie)
- problemen met de spijsvertering (dyspepsie)
- problemen met of pijn bij het plassen (dysurie)
- duizeligheid
- hoofdpijn
- maagpijn
- diarree
- misselijkheid
- slapeloosheid (insomnia)
- een droge keel

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- urineweginfectie
- slaperigheid (somnolentie)
- smaakstoornis (dysgeusie)
- duizeligheid (vertigo)
- uitslag
- droge huid
- jeuk
- een onaangenaam gevoel in de maag
- winderigheid (flatulentie)
- problemen met het volledig legen van de blaas (urineretentie)
- moeilijk op gang komen van het plassen (urinaire hesitatie)
- extreme vermoeidheid (fatigue)
- versnelde hartslag (tachycardie)
- hartkloppingen

- leverproblemen
- hoesten
- droge neus
- keelpijn
- brandend maagzuur
- wazig zien

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- netelroos
- verwardheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fesoterodinefumaraat.

TOVIAZ 4 mg

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg fesoterodinefumaraat, overeenkomend met 3,1 mg fesoterodine.

TOVIAZ 8 mg

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg fesoterodinefumaraat, overeenkomend met 6,2 mg fesoterodine.

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: xylitol, lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, hypromellose, glyceroldibehenaat, talk.

Omhulling: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol (3350), talk, sojalecithine, indigokarmijn-aluminiumpigment (E132).

Hoe ziet TOVIAZ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

TOVIAZ 4 mg tabletten met verlengde afgifte zijn lichtblauw, ovaalvormig, bolrond aan beide kanten, filmomhuld en aan één kant gegraveerd met de letters "FS".

TOVIAZ 8 mg tabletten met verlengde afgifte zijn blauw, ovaalvormig, bolrond aan beide kanten, filmomhuld en aan één kant gegraveerd met de letters "FT".

TOVIAZ is beschikbaar in blisterverpakkingen van 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte. Bovendien is TOVIAZ beschikbaar in HDPE flessen die 30 of 90 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België /Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká Republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

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

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

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.