

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TOVIAZ 4 mg таблетки с удължено освобождаване

TOVIAZ 8 mg таблетки с удължено освобождаване

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TOVIAZ 4 mg таблетки

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4 mg фезотеродинов фумарат (*fesoterodine fumarate*), съответстващ на 3,1 mg фезотеродин (*fesoterodine*).

TOVIAZ 8 mg таблетки

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 8 mg фезотеродинов фумарат (*fesoterodine fumarate*), съответстващ на 6,2 mg фезотеродин (*fesoterodine*).

Помощни вещества с известно действие

TOVIAZ 4 mg таблетки

Всяка таблетка с удължено освобождаване 4 mg съдържа 0,525 mg соев лецитин и 91,125 mg лактоза.

TOVIAZ 8 mg таблетки

Всяка таблетка с удължено освобождаване 8 mg съдържа 0,525 mg соев лецитин и 58,125 mg of лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

TOVIAZ 4 mg таблетки

Таблетките от 4 mg са светлосини, овални, двустранно изпъкнали, филмирани, шамповани от едната страна с буквите "FS".

TOVIAZ 8 mg таблетки

Таблетките от 8 mg са сини, овални, двустранно изпъкнали, филмирани, шамповани от едната страна с буквите "FT".

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

TOVIAZ е показан при възрастни за лечение на симптомите (по-често уриниране и/или неотложни позиви за уриниране и/или инконтиненция), които може да се появят със синдром на свръхвъзбудим пикочен мехур.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (включително в старческа възраст)

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния

отговор на всеки пациент дозата може да бъде увеличена до 8 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза е 8 mg.

Цялостен ефект от лечението се наблюдава между 2 и 8 седмици. Следователно е препоръчително, след 8 седмици лечение, да се преоцени ефективността за индивидуалния пациент.

При лица с нормална бъбречна и чернодробна функция, при които едновременно се прилагат мощни инхибитори на СYP3A4, максималната дневна доза на TOVIAZ трябва да бъде 4 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

### Специални популации

#### Бъбречно и чернодробно увреждане

Следващата таблица показва препоръките за дневно дозиране при лица с бъбречно или чернодробно увреждане, при отсъствието или наличието на умерени и мощни инхибитори на СYP3A4 (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.2).

		Умерени <sup>(3)</sup> или мощни <sup>(4)</sup> СYP3A4-инхибитори		
		Няма	Умерен	Мощен
Бъбречно увреждане <sup>(1)</sup>	Леко	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Трябва да се избягва
	Умерено	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Противопоказан
	Тежко	4 mg	Трябва да се избягва	Противопоказан
Чернодробно увреждане	Леко	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Трябва да се избягва
	Умерено	4 mg	Трябва да се избягва	Противопоказан

(1) Лека GFR (степен на гломерулна филтрация) = 50-80 ml/min; Умерена GFR = 30-50 ml/min;  
Тежка GFR = <30 ml/min

(2) Внимателно увеличаване на дозата. Вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2

(3) Умерени СYP3A4 инхибитори. Вж. точка 4.5

(4) Мощни СYP3A4 инхибитори. Вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5

TOVIAZ е противопоказан при лица с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на TOVIAZ при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Таблетките се приемат веднъж дневно с течност и се гълтат цели. TOVIAZ може да се прилага със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество, към фъстъци или соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Ретенция на урина
- Стомашна ретенция
- Неконтролирана тесногълна глаукома
- Миастения гравис
- Тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C)
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на СYP3A4 при лица с умерено до тежко чернодробно или бъбречно увреждане

- Тежък улцерозен колит
- Токсичен мегаколон.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

TOVIAZ трябва да се прилага внимателно при пациенти с:

- Клинично значима обструкция на изхода на пикочния мехур, с риск от развитие на уринарна ретенция (напр. клинично значимо увеличение на простата, поради доброкачествена простатна хиперплазия, вж. точка 4.3)
- Обструктивни стомашно-чревни нарушения (напр. стеноза на пилора)
- Гастро-езофагеален рефлукс и/или при пациенти, които едновременно приемат лекарствени продукти (като перорални бифосфонати), които могат да причинят или обострят езофагит
- Намален мотилитет на стомашно-чревния тракт
- Автономна невропатия
- Контролирана тесноъгълна глаукома

Необходимо е повишено внимание, когато се предписва или повишава постепенно дозата на фезотеродин при пациенти, при които се очаква повишена експозиция на активния метаболит (вж. точка 5.1):

- Чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2)
- Бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2)
- Едновременно прилагане на мощни или умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.2 и 4.5)
- Едновременно прилагане на мощен CYP2D6-инхибитор (вж. точки 4.5 и 5.2)

#### Повишаване на дозата

При пациенти с комбинация от тези фактори, се очаква допълнително увеличаване на експозицията. Възможно е да се проявят дозозависими антиму斯卡ринови нежелани реакции. В популации, при които дозата може да бъде увеличена до 8 mg веднъж дневно, повишаването на дозата трябва да бъде предшествано от оценка на индивидуалния отговор и поносимостта.

Трябва да се изключат органични причини, преди да се обмисли лечение с антиму斯卡ринови средства. Все още не са установени безопасността и ефикасността при пациенти с неврогенна причина за детрузорната свръхактивност.

Преди лечение с фезотеродин трябва да бъдат оценени и други причини за често уриниране (лечение на сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). При наличие на уроинфекция трябва да се предприемат подходящи терапевтични мерки/да се започне антибактериална терапия.

#### Ангиоедем

Съобщаван е ангиоедем при фезотеродин, който в някои случаи е настъпил след първия прием. При поява на ангиоедем, приемът на фезотеродин трябва да се прекрати и веднага да се приложи съответно лечение.

#### Мощни CYP3A4 индуктори

Не се препоръчва едновременното приложение на фезотеродин и мощни индуктори на CYP3A4 (т.е. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион) (вж. точка 4.5).

#### Удължаване на QT интервала

TOVIAZ трябва да се прилага с внимание при пациенти с риск от удължаване на QT интервала (напр. хипокалемия, брадикардия и едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала) и съответни предходни сърдечни заболявания (напр.

миокардна исхемия, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност), (вж. точка 4.8). Това важи особено при приемане на мощни СYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.1).

#### Лактоза

Таблетките с удължено освобождаване TOVIAZ съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакологични взаимодействия

Едновременното приложение на фезотеродин с други антимукаринови средства и лекарствени продукти с антихолинергични свойства (напр. амантадин, трициклични антидепресанти, някои невротиптици), трябва да се извършва внимателно, тъй като това може да доведе до по-изразени терапевтични и нежелани реакции (напр. запек, сухота в устата, сънливост, ретенция на урина).

Фезотеродин може да намали ефекта на лекарствени продукти, които стимулират мотилитета на гастроинтестиналния тракт като метоклопрамид.

#### Фармакокинетични взаимодействия

*In vitro* данните показват, че активният метаболит на фезотеродин не инхибира СYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 и не индуцира СYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 или 3A4 в клинично значими плазмени концентрации. Следователно е малко вероятно фезотеродин да променя клирънса на лекарствените продукти, които се метаболизират от тези ензими.

#### Инхибитори на СYP3A4

##### *Мощни СYP3A4 инхибитори*

След инхибиране на СYP3A4 при едновременно приложение на 200 mg кетоконазол два пъти дневно,  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит на фезотеродин са се повишили съответно 2,0 и 2,3 пъти при пациенти със засилен СYP2D6 метаболизъм и 2,1 и 2,5 пъти при пациенти със слаб СYP2D6 метаболизъм. Затова, максималната доза фезотеродин, трябва да се ограничи до 4 mg, когато се използва едновременно с мощни инхибитори на СYP3A4 (напр. атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир (и всички подпомогнати от ритонавир терапевтични режими с протеазни инхибитори), саквинивир и телитромицин (вж. точки 4.2 и 4.4)).

##### *Умерени инхибитори на СYP3A4*

След блокиране на СYP3A4 при едновременно прилагане на умерения СYP3A4 инхибитор флуконазол 200 mg два пъти дневно в продължение на 2 дни,  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит на фезотеродин нарастват съответно приблизително 19% и 27%. Не се препоръчва коригиране на дозовия режим при наличие на умерен СYP3A4 инхибитор (напр. еритромицин, флуконазол, дилтиазем, верапамил и сок от грейпфрут).

##### *Слаби СYP3A4 инхибитори*

Ефектът на слабите СYP3A4 инхибитори (напр. симетидин) не е проучен; не се очаква да превъзхожда ефекта на умерен инхибитор.

##### *Индуктори на СYP3A4*

След индукция на СYP3A4 при едновременно приложение на 600 mg рифампицин веднъж дневно,  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит на фезотеродин са намалели съответно с около 70 % и 75 %, след перорално приложение на 8 mg фезотеродин.

Индукцията на СYP3A4 може да доведе до по-ниски от терапевтичните плазмени нива. Не се препоръчва едновременно приложение с индуктори на СYP3A4 (напр. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион) (вж. точка 4.4.).

### *Инхибитори на CYP2D6*

Взаимодействието с инхибитори на CYP2D6 не е клинично проучено. Средните стойности на  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит са съответно 1,7 и 2 пъти по-високи при CYP2D6-бавно метаболизиращи, в сравнение с бързо метаболизиращи. Едновременното приложение на мощен инхибитор на CYP2D6 може да доведе до повишена експозиция и нежелани реакции. Може да се наложи намаляване на дозата до 4 mg (вж. точка 4.4).

### *Перорални контрацептивни средства*

Фезотеродин не нарушава потискането на овулацията от пероралните хормонални контрацептивни средства. При наличието на фезотеродин, няма промени в плазмените концентрации на комбинирани перорални контрацептивни средства, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел.

### *Варфарин*

Клинично проучване при здрави доброволци е показало, че фезотеродин 8 mg веднъж дневно няма значим ефект върху фармакокинетиката или антикоагулантната активност на единична доза варфарин.

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на фезотеродин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват слаба ембрионална токсичност. При репродуктивни проучвания при животни, пероралното приложение на фезотеродин при бременни мишки и зайци по време на органогенеза, води до фетотоксичност при експозиции на майките, които са съответно 6 и 3 пъти над максималната препоръчителна доза при хора (MRHD), въз основа на AUC (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Не се препоръчва прилагането на TOVIAZ по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали фезотеродин/метаболитите се екскретират с кърмата при хора; следователно кърменето не се препоръчва по време на лечението с TOVIAZ.

### Фертилитет

Не са проведени клинични изпитвания за оценка на ефекта на фезотеродин върху фертилитета при хора. Находките при мишки при експозиции от около 5 до 19 пъти над MRHD показват ефект върху женския фертилитет, но въпреки това клиничното значение на тези находки при животни е неизвестно (вж. точка 5.3). Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за липсата на данни за фертилитета при хора и TOVIAZ трябва да бъде прилаган само след преценка на индивидуалните рискове и ползи.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

TOVIAZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Трябва да се внимава при шофиране или работа с машини, поради възможната поява на нежелани реакции като замъглено виждане, замаяност и сомнолентност (вж. точка 4.8).

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на фезотеродин е оценена в плацебо-контролирани клинични проучвания при общо 2 859 пациенти със свръхвъзбудим пикочен мехур, 780 от които са получавали плацебо.

Поради фармакологичните характеристики на фезотеродин, лечението може да причини леки до умерени антиму斯卡ринови ефекти като сухота в устата, сухота в очите, диспепсия и запек. Уринарна ретенция може да възникне рядко.

Сухота в устата, единствената много честа нежелана реакция, се е появила с честота 28,8 % в групата на фезотеродин, сравнено с 8,5 % в групата на плацебо. Повечето нежелани лекарствени реакции са се появили през първия месец от лечението с изключение на случаите, класифицирани като задръжка на урина или остатъчна урина след изпразване повече от 200 ml, което може да се появи след продължително лечение и са по-чести при мъже, отколкото при женски индивиди.

### Табличен списък на нежеланите реакции

В следващата таблица е посочена честотата на появилите се при лечението нежелани лекарствени реакции при плацебо-контролирани клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит. Съобщените нежелани лекарствени реакции в таблицата са със следната класификация по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации			Уроинфекции	
Психични нарушения		Безсъние		Състояние на обърканост
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие	Дисгезия, сомнолентност	
Нарушения на очите		Сухота в очите	Замъглено зрение	
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж	
Сърдечни нарушения			Тахикардия, палпитации	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Сухота в гърлото	Болки във фаринкса и ларинкса; Кашлица; Сухота в носа	
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Коремна болка; Диария; Диспепсия; Запек; Гадене	Абдоминален дискомфорт; Отделяне на газове; Гастро-езофагеален рефлукс	
Хепатобилиарни нарушения			Повишен ALT; повишен GGT	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив; сухота на кожата; пруритус	Ангиоедем, уртикария
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия	Ретенция на урина (вкл. усещане за остатъчна урина; нарушения на микцията); затруднено начало на уринирането	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора	

#### Описание на избрани нежелани реакции

При клиничните изпитвания на фезотеродин случаите със значително повишаване на чернодробните ензими са били с честота, която не се е различавала от групата на плацебо. Връзката с лечението с фезотеродин не е ясна.

Направени са електрокардиограми на 782 пациенти, лекувани с 4 mg, на 785 пациенти, лекувани с 8 mg, на 222 пациенти, лекувани с 12 mg фезотеродин, и на 780 пациенти, получавали плацебо. Коригираният към сърдечната честота QT-интервал при пациентите, лекувани с фезотеродин не се е различавал от този, видян при пациентите на плацебо. Честотата на случаите с QTc  $\geq$  500 ms след изходната точка или с удължаване на QTc  $\geq$  60 ms е съответно 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % и 1,5 % за 4 mg, 8 mg, 12 mg фезотеродин и плацебо. Клиничната значимост на тези данни ще зависи от индивидуалния рисков фактор на пациента и настоящата чувствителност (вж. точка 4.4).

Описани са постмаркетингови случаи на уринарна ретенция, изискваща катетеризация, обикновено през първата седмица от лечението с фезотеродин. Те включват предимно пациенти в старческа възраст ( $\geq$  65 години), от мъжки пол с анамнеза, съответваща на доброкачествена простатна хиперплазия (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Предозирането на антиму斯卡ринови средства, включително фезотеродин, може да доведе до тежки антихолинергични ефекти. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. В случай на предозиране се препоръчва проследяване на ЕКГ; трябва да се предприемат стандартни поддържащи мерки за овладяване удължаването на QT-интервала. При клинични проучвания фезотеродин е бил прилаган безопасно в дози до 28 mg/ден.

В случай на предозиране на фезотеродин, трябва да се направи стомашна промивка на пациентите и да им се даде активен въглен. Симптомите трябва да се лекуват както следва:

- Тежки централни антихолинергични ефекти (напр. халюцинации, силна възбуда) – да се лекуват с физостигмин
- Конвулсии или изразена възбудимост – да се лекуват с бензодиазепини



- Дихателна недостатъчност – да се лекува с изкуствено дишане
- Тахикардия – да се лекува с бета-блокери
- Ретенция на урина – да се лекува с катетеризация
- Мидриаза – да се лекува с капки за очи с пилокарпин и/или пациентът да бъде поставен в тъмно помещение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични лекарствени продукти, спазмолитици на пикочните пътища, АТС код: G04B D11.

Механизъм на действие

Фезотеродин представлява специфичен конкурентен антагонист на мускариновите рецептори. Хидролизира се бързо и екстензивно от неспецифични плазмени естерази до 5-- хидроксиметиллов дериват - неговият основен активен метаболит, който е основната активна фармакологична съставка на фезотеродин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на фиксираните дози фезотеродин от 4 mg и 8 mg е оценена в рамките на две фаза 3 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с продължителност 12 седмици. Включени са пациенти от женски (79 %) и мъжки пол (21 %) на средна възраст 58 години (интервал 19 - 91 години). От тях 33 % са били на възраст  $\geq 65$  години и 11 % са били на възраст  $\geq 75$  години.

При пациентите, лекувани с фезотеродин, е имало статистически значимо средно намаляване на броя на микциите за 24 часа и на броя на пристъпите на инконтиненция за 24 часа в сравнение с плацебо в края на лечението. Също така, честотата на отговор (% пациенти, съобщили, че състоянието им се е "подобрило много" или "подобрило" по 4-степенна Скала за полза от лечението) е била значително по-висока за фезотеродин в сравнение с плацебо. Освен това фезотеродин е повишил средната промяна в отделеното за едно уриниране количество и средната промяна в броя на дните без инконтиненция за седмица в сравнение с плацебо (вж. Таблица 1 по-долу).

**Таблица 1: Средни промени от изходната точка до края на лечението на първичните и избрани вторични крайни точки**

Параметър	Проучване 1				Проучване 2		
	Плацебо	Фезотеродин 4 mg	Фезотеродин 8 mg	Активна съставка за сравнение	Плацебо	Фезотеродин 4 mg	Фезотеродин 8 mg
<b>Брой микции за 24 часа #</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Изходна точка	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Промяна спрямо изходната точка	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-стойност		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001

Параметър	Проучване 1				Проучване 2		
	Плацебо	Фезотеродин 4 mg	Фезотеродин 8 mg	Активна съставка за сравнение	Плацебо	Фезотеродин 4 mg	Фезотеродин 8 mg
<b>Честота на отговор (пациенти, отговорили на лечението) #</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Честота на отговор	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p-стойност		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
<b>Брой пристъпи на инконтиненция за 24 часа</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Изходна точка	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Промяна спрямо изходната точка	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-стойност		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
<b>Брой дни без инконтиненция на седмица</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Изходна точка	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Промяна спрямо изходната точка	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-стойност		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
<b>Отделено количество на микция(ml)</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Изходна точка	150	160	154	154	159	152	156
Промяна спрямо изходната точка	10	27	33	24	8	17	33
p-стойност		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

# първични крайни точки на лечението

#### Електрофизиология на сърцето:

Ефектът на 4 mg и 28 mg фезотеродин върху QT-интервала е оценен детайлно в двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано и контролирано с активна съставка (моксифлоксацин 400 mg) проучване с паралелни групи на лечение веднъж дневно за период от 3 дни при 261 пациенти от мъжки и женски пол на възраст между 45 и 65 години. Промяната в QTc от изходната точка, базираща се на метода за корекция на Fridericia, не е показала никакви разлики между групите с активно лечение и с плацебо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След перорално приложение фезотеродин не се открива в плазмата, поради бърза и екстензивна хидролиза от неспецифични плазмени естерази.

Бионаличността на активния метаболит е 52 %. След перорално приложение на единична или многократна доза фезотеродин от 4 mg до 28 mg, плазмените концентрации на активния

метаболит са пропорционални на дозата. Максимални плазмени нива се достигат след около 5 часа. Терапевтични плазмени нива се достигат след първия прием на фезотеродин. Не се установява акумулация след прилагане на многократна доза.

#### Разпределение

Свързването на активния метаболит с плазмените протеини е в ниска степен, като около 50 % се свързват с албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният стационарен обем на разпределение след венозна инфузия на активния метаболит е 169 l.

#### Биотрансформация

След перорално приложение, фезотеродин се хидролизира бързо и екстензивно до неговия активен метаболит. В следствие, активният метаболит се метаболизира в черния дроб до неговите карбокси, карбокси-N-десизопропил и N-десизопропил метаболити, с участието на CYP2D6 и CYP3A4. Никой от тези метаболити не допринася значително за антимукариновата активност на фезотеродин. Средните  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит са съответно до 1,7 и 2 пъти по-високи при CYP2D6-бавни метаболитизатори, в сравнение с бързите метаболитизатори.

#### Елиминиране

Метаболизирането в черния дроб и екскрецията чрез бъбреците допринасят значимо за елиминирането на активния метаболит. След перорално приложение на фезотеродин, приблизително 70 % от приложената доза се открива в урината като активен метаболит (16 %), карбокси-метаболит (34 %), карбокси-N-десизопропил метаболит (18 %) или N-десизопропил метаболит (1 %) и малко количество (7 %) се открива във фекалиите. Терминалният полуживот на активния метаболит след перорално приложение е приблизително 7 часа и е лимитиран от скоростта на абсорбцията.

#### Възраст и пол

Не се препоръчва адаптиране на дозата за тези субпопулации. Фармакокинетиката на фезотеродин не се влияе съществено от възрастта и пола.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на фезотеродин не е оценена при педиатрични пациенти.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (гломерулна филтрация 30-80 ml/min)  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит са повишени съответно до 1,5 и 1,8 пъти в сравнение с тези при здрави индивиди. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация < 30 ml/min)  $C_{max}$  и AUC са повишени съответно 2,0 и 2,3 пъти.

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B),  $C_{max}$  и AUC на активния метаболит са повишени съответно 1,4 и 2,1 пъти, в сравнение с тези при здрави индивиди. Фармакокинетиката на фезотеродин не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При неклиничните фармакологични проучвания за безопасност, обща токсичност, генотоксичност и карциногенност не са наблюдавани клинично значими ефекти, с изключение на тези, свързани с фармакологичните ефекти на активното вещество.

Репродуктивните проучвания са показвали незначителна ембриотоксичност в дози, близки до тези, токсични за майката (увеличен брой на резорбциите, преимплантационни и постимплантационни загуби).

Концентрации на активния метаболит на фезотеродин над терапевтичните са показали инхибиране потока на  $K^+$ -йони в клонирани човешки *ether-à-go-go-related* ген (hERG) канали и удължаване продължителността на акционния потенциал (70 % и 90 % реполяризация) в изолирани от куче влакна на Пуркиние. При кучета в съзнание, активният метаболит обаче е без ефект върху QT- и QTс-интервала при плазмени експозиции най-малко 33 пъти по-високи от средната пикова плазмена концентрация при хора, които са със засилен CYP2D6 метаболизъм и 21 пъти по-високи от тази, измерена при хора, които са със слаб CYP2D6 метаболизъм, след приложение на 8 mg фезотеродин веднъж дневно.

В проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при мишки, фезотеродин няма ефект върху мъжката репродуктивна функция или фертилитет при дози до 45 mg/kg/ден. При 45 mg/kg/ден се наблюдава намален брой на жълтите тела, имплантационните места и жизнеспособните фетуси при женски мишки, на които се прилага фезотеродин 2 седмици преди чифтосване и с продължителност до ден 7 на гестация. Дозата при майката, при която не се наблюдава ефект (No-Observed-Effect Level -NOEL) и NOEL за ефектите върху репродукцията и ранното ембрионално развитие е била 15 mg/kg/ден и в двата случая. Въз основа на AUC, системната експозиция е била от 0,6 до 1,5 пъти по-висока при мишки, отколкото при прилагане на максималната препоръчителна доза при хора, докато въз основа на максималните плазмени концентрации, експозицията при мишки е от 5 до 9 пъти по-висока.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Ксилитол

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Глицеролов дибехенат

Талк

#### Филмово покритие

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (3350)

Талк

Соев лецитин

Индигокармин алуминиев лак (E132)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Данни за опаковката**

TOVIAZ 4 mg и 8 mg таблетки са опаковани в двустранно алуминиеви блистери в картонени опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 или 100 таблетки. Освен това TOVIAZ 4 mg и 8 mg таблетки се опаковат също и в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържащи 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### TOVIAZ 4 mg таблетки

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 таблетки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 април 2007

Дата на последно подновяване: 15 март 2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск; или след достигане на важен етап (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Вторична картонена опаковка 4 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TOVIAZ 4 mg таблетки с удължено освобождаване  
фезотеродинов фумарат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 4 mg фезотеродинов фумарат

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и соев лецитин: вж. листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 таблетки с удължено освобождаване  
14 таблетки с удължено освобождаване  
28 таблетки с удължено освобождаване  
30 таблетки с удължено освобождаване  
56 таблетки с удължено освобождаване  
84 таблетки с удължено освобождаване  
98 таблетки с удължено освобождаване  
100 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Запечатана опаковка  
Не използвайте, ако опаковката е отворена

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

TOVIAZ 4 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ**

Етикет на блистера 4 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TOVIAZ 4 mg таблетки с удължено освобождаване  
фезотеродинов фумарат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Първична опаковка на HDPE бутилки – 4 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TOVIAZ 4 mg таблетки с удължено освобождаване  
фезотеродинов фумарат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 4 mg фезотеродинов фумарат

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и соев лецитин: вж. листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки с удължено освобождаване  
90 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/386/013 30 таблетки с удължено освобождаване  
EU/1/07/386/014 90 таблетки с удължено освобождаване

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Вторична картонена опаковка 8 mg**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TOVIAZ 8 mg таблетки с удължено освобождаване  
фезотеродинов фумарат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 8 mg фезотеродинов фумарат

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и соев лецитин: вж. листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 таблетки с удължено освобождаване  
14 таблетки с удължено освобождаване  
28 таблетки с удължено освобождаване  
30 таблетки с удължено освобождаване  
56 таблетки с удължено освобождаване  
84 таблетки с удължено освобождаване  
98 таблетки с удължено освобождаване  
100 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Запечатана опаковка  
Не използвайте, ако опаковката е отворена



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

TOVIAZ 8 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ**

Етикет на блистера 8 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TOVIAZ 8 mg таблетки с удължено освобождаване  
фезотеродинов фумарат

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

Понеделник  
Вторник  
Сряда  
Четвъртък  
Петък  
Събота  
Неделя

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Първична опаковка на HDPE бутилки – 8 mg

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

TOVIAZ 8 mg таблетки с удължено освобождаване  
фезотеродинов фумарат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 8 mg фезотеродинов фумарат

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза и соев лецитин: вж. листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 таблетки с удължено освобождаване  
90 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/386/015 30 таблетки с удължено освобождаване  
EU/1/07/386/016 90 таблетки с удължено освобождаване

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**TOVIAZ 4 mg таблетки с удължено освобождаване**  
**TOVIAZ 8 mg таблетки с удължено освобождаване**  
фезотеродинов фумарат (fesoterodine fumarate)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява TOVIAZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TOVIAZ
3. Как да приемате TOVIAZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TOVIAZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява TOVIAZ и за какво се използва**

TOVIAZ съдържа активното вещество фезотеродинов фумарат, наречено още антиму斯卡риново лечение, което намалява активността на свръхвъзбудимия пикочен мехур и се използва за лечение на симптомите при възрастни.

TOVIAZ лекува симптомите на свръхвъзбудимия пикочен мехур като:

- невъзможност за контрол на изпразването на пикочния мехур (наричано инконтиненция при позив)
- внезапна нужда за изпразване на пикочния мехур (наричано неотложни позиви)
- нужда за по-често изпразване на пикочния мехур от обикновено (наречено повишена честота на уриниране).

### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TOVIAZ**

**Не приемайте TOVIAZ:**

- ако сте алергични към фезотеродин или към фъстъци или соя или към някоя от останалите съставки на TOVIAZ (вж. точка 2, “TOVIAZ съдържа лактоза и соево олио”)
- ако не сте в състояние напълно да изпразните пикочния си мехур (ретенция на урина)
- ако стомахът Ви се изпразва бавно (стомашна ретенция)
- ако имате заболяване на очите, наречено тесногълна глаукома (повишено налягане в окото), което не е под контрол
- ако имате изразена слабост на мускулите (миастения гравис)
- ако имате язви и възпаление на дебелото черво (тежък улцерозен колит)
- ако имате необичайно голямо или раздуто дебело черво (токсичен мегаколон)
- ако имате тежки чернодробни проблеми
- ако имате проблеми с бъбреците или умерени до тежки чернодробни проблеми и приемате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества: итраконазол или

кетоназол (използвани за лечение на гъбични инфекции), ритонавир, атазанавир, индиравир, саквинавир или нелфинавир (противовирусни лекарства за лечение на ХИВ), кларитромицин или телитромицин (използвани за лечение на бактериални инфекции) и нефазодон (използван за лечение на депресия).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Възможно е фезотеродин не винаги да е подходящ за Вас. Преди да приемете TOVIAZ говорете с Вашия лекар, ако някое от следните състояния се отнася за Вас:

- ако имате затруднения да изпразните напълно пикочния си мехур (напр. поради увеличение на простатата)
- ако някога сте имали намалена подвижност на червата или страдате от тежък запек
- ако са Ви лекували за очно заболяване, наречено тесногълна глаукома
- ако имате тежки бъбречни или чернодробни проблеми, Вашият лекар може да регулира дозата Ви
- ако имате заболяване, наречено автоимунна невропатия, което Вие забелязвате от някои симптоми като промени в кръвното Ви налягане или нарушения на чревната или сексуалната функция
- ако имате стомашно-чревно заболяване, засягащо преминаването и/или смилането на храната
- ако имате киселини в стомаха или оригвания
- ако имате инфекция на пикочните пътища, Вашият лекар може да Ви предпише някои антибиотици.

Сърдечни проблеми: Говорете с Вашия лекар, ако страдате от някое от следните състояния:

- имате отклонение в ЕКГ (запис на сърдечната дейност), известно като удължаване на QT интервала или приемате лекарства, които го предизвикват
- имате забавена сърдечна честота (брадикардия)
- страдате от сърдечно заболяване като миокардна исхемия (намален кръвоток към сърдечния мускул)
- имате хипокалиемия, която е проява на необичайно ниско ниво на калий в кръвта

### **Деца и юноши**

Не прилагайте това лекарство при деца и юноши под 18 години, тъй като все още не е установено дали ще има ефект върху тях и дали ще бъде безопасно.

### **Други лекарства и TOVIAZ**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Вашият лекар ще Ви каже дали можете да приемате TOVIAZ заедно с други лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате някое лекарство от следващия списък. Приемането им по едно и също време с фезотеродин, може да направи нежеланите лекарствени реакции като сухота в устата, запек, затруднено изпразване на пикочния мехур докрай или сънливост, по-сериозни или по-чести:

- лекарства, съдържащи активното вещество амантадин (използван за лечение на болестта на Паркинсон)
- някои лекарства, които се използват за усилване на стомашно-чревните движения или за облекчаване на стомашни крампи или спазми и за предотвратяване на болестта на пътуването, като лекарства, съдържащи метоклопрамид
- някои лекарства, използвани за лечение на психични заболявания като антидепресанти и невролептици.

Моля, информирайте също така Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества, могат да ускорят разграждането на фезотеродин и така да намалят неговия ефект: Жълт кантарион (билков



- лекарствен продукт), рифампицин (използван за лечение на бактериални инфекции), карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал (използвани, наред с други, за лечение на епилепсия)
- лекарства, съдържащи някои от следните активни вещества, могат да повишат нивата на фезотеродин в кръвта: итраконазол или кетоконазол (използвани за лечение на гъбични инфекции), ритонавир, атазанавир, индинавир, саквинавир или нелфинавир (антивирусни лекарства за лечение на ХИВ), кларитромицин, телитромицин (използвани за лечение на бактериални инфекции), нефазодон (използван за лечение на депресия), флуоксетин или пароксетин (използвани за лечение на депресия или тревожност), бупропион (използван за спиране на тютюнопушенето или за лечение на депресия), хинидин (използван за лечение на аритмии) и цинакалцет (използван за лечение на хиперпаратиреоидизъм).
  - лекарства, съдържащи активното вещество метадон (използвани за лечение на силна болка и проблеми със зависимости)

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да приемате TOVIAZ ако сте бременна, тъй като не са известни ефектите на фезотеродин върху бременността и нероденото бебе.

Не е известно дали фезотеродин се отделя в кърмата; затова не кърмете по време на лечение с TOVIAZ.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

TOVIAZ може да причини замъгляване на зрението, замаяност и сънливост. Ако усетите някои от тези ефекти, не шофирайте и не използвайте каквато и да е техника или машини.

### **TOVIAZ съдържа лактоза и соево олио**

TOVIAZ съдържа лактоза. Ако са Ви казвали, че имате непоносимост към някои други захари, обсъдете това с Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

TOVIAZ съдържа соево олио. Не използвайте този лекарствен продукт, ако сте алергични към фъстъци или соя.

## **3. Как да приемате TOVIAZ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната начална доза TOVIAZ е една таблетка от 4 mg на ден. В зависимост от Вашия индивидуален отговор на лечението, Вашият лекар може да Ви предпише по-висока доза - една таблетка от 8 mg на ден.

Трябва да преглътнете таблетката цяла с пълна чаша вода. Не дъвчете таблетката. TOVIAZ може да се приема със или без храна.

За да не забравите да приемете Вашето лекарство, може да Ви е по-лесно, ако приемате лекарството по едно и също време всеки ден.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза TOVIAZ**

Ако сте приели повече таблетки, отколкото Ви е било казано, или ако някой друг случайно приеме от Вашите таблетки, веднага се свържете с Вашия лекар или с болница за съвет. Покажете им опаковката на таблетките.

### **Ако сте пропуснали да приемете TOVIAZ**

Ако сте забравили да приемете таблетка, приемете я веднага, щом се сетите, но не приемайте повече от една таблетка на ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

### **Ако сте спрели приема на TOVIAZ**

Не спирайте приема на TOVIAZ без да сте обсъдили това с Вашия лекар, тъй като симптомите на свръхвъзбудим пикочен мехур може да се появят отново или да се влошат, след спиране приема на TOVIAZ.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

### **Някои нежелани реакции може да бъдат сериозни**

Сериозни алергични реакции, включително ангиоедем, възникват рядко. Вие трябва да спрете приема на TOVIAZ и да се свържете с Вашия лекар веднага, ако се появи подуване на лицето, устата или гърлото.

### **Други нежелани реакции**

#### **Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Може да усетите сухота в устата. Тази нежелана реакция обикновено е лека до умерена. Това може да доведе до по-голям риск от зъбни кариеси. Затова, трябва редовно да си миете зъбите два пъти дневно и да посетите зъболекар, ако имате съмнения.

#### **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сухота в очите
- запек
- затруднено храносмилане (диспепсия)
- напрежение или болка при изпразване на пикочния мехур (дизурия)
- замаяност
- главоболие
- болки в стомаха
- разстройство
- гадене
- безсъние (инсомния)
- сухота в гърлото.

#### **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекция на пикочните пътища
- сънливост (сомнолентност)
- неприятен вкус (промяна на вкуса)
- световъртеж
- обрив
- суха кожа
- сърбеж
- неприятно усещане в областта на стомаха
- газове (флатуленция)

- затруднено изпразване на пикочния мехур докрай (задръжка на урина)
- забавено уриниране (прекъсване на уринирането)
- прекомерна умора
- ускорен пулс (тахикардия)
- засилено усещане на ударите на сърцето
- чернодробни проблеми
- кашлица
- сухота в носа
- болки в гърлото
- връщане на стомашна киселина
- замъглено зрение

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- уртикария
- обърканост

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате TOVIAZ**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа TOVIAZ**

- Активното вещество е фезотеродинов фумарат.

#### *TOVIAZ 4 mg*

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4 mg фезотеродинов фумарат, съответстващ на 3,1 mg фезотеродин.

#### *TOVIAZ 8 mg*

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 8 mg фезотеродинов фумарат, съответстващ на 6,2 mg фезотеродин.

- Другите съставки са:

Ядро на таблетката: ксилитол, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, хипромелоза, глицеролов дибехенат, талк.

Филмово покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол (3350), талк, соев лецитин, индигокармин алуминиев лак (E132).

### **Как изглежда TOVIAZ и какво съдържа опаковката**

Таблетките с удължено освобождаване TOVIAZ 4 mg са светлосини, овални, двустранно изпъкнали, филмирани, с гравирани от едната страна буквите “FS”.

Таблетките с удължено освобождаване TOVIAZ 8 mg са сини, овални, двустранно изпъкнали, филмирани, с гравирани от едната страна буквите “FT”.

TOVIAZ се предлага в блистерни опаковки със 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 или 100 таблетки с удължено освобождаване. Освен това TOVIAZ се предлага също и в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържащи 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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

**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

**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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer Norge 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**

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

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.