

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOVIAZ 4 mg depottabletti

TOVIAZ 8 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

TOVIAZ 4 mg tabletit

Yksi depottabletti sisältää 4 mg fesoterodiinifumaraattia, mikä vastaa 3,1 mg fesoterodiinia.

TOVIAZ 8 mg tabletit

Yksi depottabletti sisältää 8 mg fesoterodiinifumaraattia, mikä vastaa 6,2 mg fesoterodiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

TOVIAZ 4 mg tabletit

Yksi 4 mg:n depottabletti sisältää 0,525 mg soijalesitiiniä ja 91,125 mg laktoosia.

TOVIAZ 8 mg tabletit

Yksi 8 mg:n depottabletti sisältää 0,525 mg soijalesitiiniä ja 58,125 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

TOVIAZ 4 mg tabletit

4 mg tabletit ovat vaaleansinisiä, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu kirjaimet "FS".

TOVIAZ 8 mg tabletit

8 mg tabletit ovat sinisiä, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu kirjaimet "FT".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

TOVIAZ on tarkoitettu aikuisille yliaktiivisen rakon oireiden (tihentynyt virtsaamistarve ja/tai virtsaamispakko ja/tai pakkoinkontinenssi) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien vanhukset)

Suosittelun aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen vasteen mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on 8 mg.

Täysi hoitovaikutus todettiin 2–8 viikossa. Siksi on suositeltavaa uudelleenarvioida hoidon teho yksittäiselle potilaalle 8 hoitoviikon jälkeen.

Jos potilaan munuaiset ja maksa toimivat normaalisti ja hän saa samanaikaisesti vahvoja CYP3A4:n estäjiä, TOVIAZin enimmäisvuorokausiannoksen tulee olla 4 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Seuraavassa taulukossa ovat vuorokausiannoksia koskevat suositukset henkilöille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka joko saavat tai eivät saa kohtalaisen vahvoja tai vahvoja CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.2).

		Kohtalaisen vahva ⁽³⁾ tai vahva ⁽⁴⁾ CYP3A4:n estäjä		
		Ei lääkitystä	Kohtalaisen vahva lääke	Vahva lääke
Munuaisten vajaatoiminta ⁽¹⁾	Lievä	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Vältettävä
	Kohtalaisen vaikea	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Ei saa antaa
	Vaikea	4 mg	Vältettävä	Ei saa antaa
Maksan vajaatoiminta	Lievä	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Vältettävä
	Kohtalaisen vaikea	4 mg	Vältettävä	Ei saa antaa

(1) Lievästi heikentynyt GFR = 50-80 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt GFR = 30-50 ml/min; vaikeasti heikentynyt GFR = <30 ml/min
(2) Annosta suurennetaan varovaisesti. Ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2.
(3) Kohtalaisen vahvat CYP3A4:n estäjät. Ks. kohta 4.5.
(4) Vahvat CYP3A4:n estäjät. Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5.

TOVIAZia ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville henkilöille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

TOVIAZin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit otetaan kerran vuorokaudessa nesteen kera ja niellään kokonaisena. TOVIAZin voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman sitä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai maapähkinälle tai soijalle
- Virtsaumppi
- Ventrikkeliretentio
- Ahdaskulmaglaukooma, joka ei ole hallinnassa
- Myasthenia gravis
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C)
- Samanaikainen vahvojen CYP3A4:n estäjien käyttö potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- Vaikea haavainen paksusuolitulehdus
- Toksinen paksusuolen laajentuma (megakoolon).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

TOVIAZia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on

- kliinisesti merkittävä rakon ulosvirtauseste ja virtsaummen vaara (esim. hyvänlaatuisesta eturauhasen liikakasvusta johtuva kliinisesti merkittävä eturauhasen suurentuminen, ks. kohta 4.3)
- ruoansulatuskanavaa ahtauttavia häiriöitä (esim. mahanportin ahtauma)
- gastroesofageaalinen refluksi ja/tai sellainen samanaikainen lääkitys (esim. suun kautta otettavat bisfosfonaatit), joka voi aiheuttaa ruokatorvitulehduksen tai pahentaa sitä
- ruoansulatuskanavan vähentynyt motiliteetti
- autonominen neuropatia
- ahdaskulmaglaukooma, joka on hallinnassa.

Varovaisuutta on noudatettava fesoterodiinin määräämisessä tai annoksen suurentamisessa potilaalle, jonka altistuksen aktiiviselle metaboliitille odotetaan olevan suurentunut (ks. kohta 5.1):

- maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2)
- munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2)
- samanaikainen lääkitys vahvoilla tai kohtalaisen vahvoilla CYP3A4:n estäjillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
- samanaikainen lääkitys vahvalla CYP2D6:n estäjällä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Annoksen suurentaminen

Jos potilaalla on useita näitä tekijöitä, altistus odotettavasti suurenee entisestään. Annoksesta riippuvaisten antimuskariinisten haittavaikutusten esiintyminen on todennäköistä. Niillä, joille annos voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa, on ennen annoksen suurentamista arvioitava yksilöllinen vaste lääkitykselle ja sen siedettävyys.

Elimelliset syyt on poissuljettava, ennen kuin antimuskariinista lääkehoitoa harkitaan. Valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vielä vahvistettu potilailla, joilla detrusorin yliaktiivisuuden syy on neurogeeninen.

Muut mahdolliset syyt tihtyneeseen virtsaamistarpeeseen (sydämen vajaatoiminnan tai munuaissairauden hoito) on arvioitava ennen fesoterodiinihoitoa. Jos potilaalla on virtsatietulehdus, hänelle on aloitettava asianmukainen/mikrobilääkehoito.

Angioedeema

Fesoterodiinin käyttäjillä on raportoitu angioedeemaa, jota on joissakin tapauksissa esiintynyt ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos angioedeemaa esiintyy, fesoterodiinin anto on lopetettava ja tarpeellinen lääkehoito on aloitettava heti.

Vahvat CYP3A4:n indusoijat

Fesoterodiinin samanaikaista käyttöä vahvan CYP3A4:n indusoijan (karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, mäkikuisman) kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

QT-ajan pidentyminen

Varovaisuutta on noudatettava TOVIAZin käytössä potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski (esim. hypokalemia, bradykardia ja samanaikainen QT-aikaa tunnetusti pidentävä lääkitys) ja entuudestaan jokin merkityksellinen sydänsairaus (esim. sydänlihaksen iskemia, rytmihäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti silloin, jos potilas saa vahvoja CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

Laktoosi

TOVIAZ-depottabletit sisältävät laktoosia. Siksi tätä lääkettä ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakologiset yhteisvaikutukset

Fesoterodiinia tulee käyttää varoen muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on antimuskariinisia tai antikolinergisia ominaisuuksia (esim. amantadiini, trisykliset masennuslääkkeet, tietyt neuroleptit), sillä yhteiskäyttö voi aiheuttaa voimakkaampia hoito- ja haittavaikutuksia (esim. ummetusta, suun kuivumista, tokkuraisuutta, virtsaumpea).

Fesoterodiini voi vähentää ruoansulatuskanavan motiliteettia stimuloivien lääkevalmisteiden (kuten metoklopramidin) vaikutusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimustulosten mukaan fesoterodiinin aktiivinen metaboliitti ei estä CYP1A2-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- tai 3A4-entsyymejä eikä indusoi CYP1A2-, 2B6-, 2C9-, 2C19- tai 3A4-entsyymejä kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina plasmassa. Siksi fesoterodiini ei todennäköisesti muuta näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden puhdistumaa.

CYP3A4:n estäjät

Vahvat CYP3A4:n estäjät

Kun CYP3A4 oli estetty samanaikaisesti annetulla 200 mg:lla ketokonatsolia kahdesti vuorokaudessa, fesoterodiinin aktiivisen metaboliitin C_{max} 2,0-kertaistui ja AUC 2,3-kertaistui CYP2D6:n suhteen nopeilla metaboloijilla ja vastaavasti 2,1- ja 2,5-kertaistui CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla. Siksi fesoterodiinia saa antaa enintään 4 mg silloin, kun potilas saa samanaikaisesti vahvoja CYP3A4:n estäjiä (kuten atatsanaviiria, klaritromysiiniä, indinaviiria, itrakonatsolia, ketokonatsolia, nefatsodonia, nelfinaviiria, ritonaviiria [ja kaikkia ritonaviirilla tehostettuja PI-hoito-ohjelmia], sakinaviiria ja telitromysiiniä) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaisen vahvat CYP3A4:n estäjät

Fesoterodiinin aktiivisen metaboliitin C_{max} lisääntyi noin 19 % ja AUC 27 %, kun CYP3A4:n toiminta oli estetty antamalla samanaikaisesti kohtalaisen vahvaa CYP3A4:n estäjää flukonatsolia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa 2 vuorokauden ajan. Annoksen sovittamista ei suositella kohtalaisen vahvan CYP3A4:n estäjän (kuten erytromysiinin, flukonatsolin, diltiatseemin, verapamiilin ja greippimehun) käytön yhteydessä.

Heikot CYP3A4:n estäjät

Heikon CYP3A4:n estäjän (kuten simetidiinin) vaikutusta ei ole tutkittu. Vaikutuksen ei odoteta olevan suurempi kuin kohtalaisen vahvalla estäjällä.

CYP3A4:n indusoijat

Kun potilaille annettiin suun kautta annostellun 8 mg fesoterodiiniannoksen kanssa samanaikaisesti 600 mg rifampisiinia kerran vuorokaudessa - mikä johti CYP3A4:n induktioon - fesoterodiinin aktiivisen metaboliitin C_{max} pieneni noin 70 % ja AUC noin 75 %.

CYP3A4:n indusointi saattaa johtaa alle hoitotason jääviin pitoisuuksiin plasmassa. Samanaikaista käyttöä CYP3A4:n indusoijien (kuten karbamatsapiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, mäkikuisman) kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

CYP2D6:n estäjät

Yhteisvaikutusta CYP2D6:n estäjien kanssa ei ole tutkittu kliinisesti. CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla aktiivisen metaboliitin keskimääräinen C_{max} -arvo 1,7-kertaistui ja AUC-arvo 2-kertaistui verrattuna nopeisiin metaboloijiin. Vahvan CYP2D6:n estäjän samanaikainen anto voi johtaa altistuksen suurenemiseen ja haittatapahtumiin. Annos on ehkä pienennettävä 4 mg:aan (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Fesoterodiini ei heikennä suun kautta otettavien hormoniehkäisyvalmisteiden aikaansaamaa ovulaation suppressiota. Fesoterodiinin käytön yhteydessä ei esiinny muutoksia etinyyliestradiolia ja

levonorgestreeliä sisältävien suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden pitoisuuksissa plasmassa.

Varfariini

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että fesoterodiinin 8 mg:n vuorokausiannoksella ei ole merkittävää vaikutusta kerta-annoksena saadun varfariinin farmakokinetiikkaan tai sen veren hyytymistä ehkäisevään vaikutukseen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja fesoterodiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa fesoterodiinilla osoitettiin vähäistä alkiotoksisuutta. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa fesoterodiinin anto suun kautta tiineille hiirille ja kaneille organogeneesin aikana aiheutti sikiötoksisuutta silloin, kun emon altistus oli AUC-arvon perusteella hiirillä 6 kertaa suurempi ja kaneilla 3 kertaa suurempi kuin ihmisillä käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. TOVIAZin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fesoterodiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Siksi imetystä TOVIAZ-hoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Fesoterodiinin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu ihmisillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Kun altistus hiirillä oli noin 5–19 kertaa suurempi kuin ihmisillä käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta, todettiin fesoterodiinilla vaikutusta naaraiden hedelmällisyyteen; näiden eläimiä koskevien löydösten kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta (ks. kohta 5.3). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että fesoterodiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa ja TOVIAZia on annettava näille naisille vain huolellisen tapauskohtaisen haittoja ja hyötyjä punnitsevan harkinnan jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

TOVIAZilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Varovaisuutta tulee noudattaa autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä haittavaikutusten, kuten näkökyvyn hämärtyminen, heitehuimauksen ja uneliaisuuden, mahdollisen ilmenemisen takia (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Fesoterodiinin turvallisuus on arvioitu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 2 859:llä yliaktiivista rakkoa sairastaneella potilaalla, joista 780 sai lumelääkettä.

Fesoterodiinin farmakologisten ominaisuuksien vuoksi hoito saattaa aiheuttaa lieviä tai kohtalaisia antimuskariinisia vaikutuksia, kuten suun kuivumista, silmien kuivumista, dyspepsiaa ja ummetusta. Melko harvoin saattaa ilmetä virtsaumpea.

Suun kuivumista, joka oli ainoa hyvin yleinen haittavaikutus, esiintyi 28,8 %:lla fesoterodiiniryhmässä verrattuna 8,5 %:iin lumelääkeryhmässä. Haittavaikutukset ilmenivät useimmiten ensimmäisen hoitokuukauden aikana, lukuun ottamatta virtsaumpeksi luokiteltuja tapauksia tai tapauksia, joissa jäännösvirtsan määrä virtsaamisen jälkeen oli yli 200 ml. Tällaisia tapauksia saattoi ilmetä pitkäkestoisen hoidon jälkeen, ja ne olivat yleisempiä mies- kuin naispuolisilla tutkimushenkilöillä.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu hoidon aiheuttamien haittavaikutusten yleisyydet lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuen. Taulukossa ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot			Virtsatieinfektio	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		Sekavuustila
Hermosto		Heitehuimaus, päänsärky	Makuhäiriö, uneliaisuus	
Silmät		Silmien kuivuminen	Näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Sydän			Takykardia, sydämentykytys	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Kurkun kuivuminen	Kipu nielussa ja kurkunpäässä, yskä, nenän kuivuminen	
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, ummetus, pahoinvointi	Vatsavaivat, ilmavaivat, gastroesofageaalinen reflukti	
Maksa ja sappi			ALAT-arvon suureneminen, GT-arvon suureneminen	
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma, ihon kuivuminen; kutina	Angioedeema, nokkosrokko
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria	Virtsaumpi (mukaan lukien tunne jäännösvirtsasta, virtsaamishäiriö), heikko virtsasuihku	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsymys	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Fesoterodiinin kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin maksan entsyymiarvojen huomattavaa suurenemista mutta esiintymistiheys oli sama kuin lumelääkeryhmässä. Syy-yhteys fesoterodiinihoitoon on epäselvä.

Sydänfilmi otettiin 782:lta 4 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta, 785:lta 8 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta, 222:lta 12 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta ja 780:lta lumelääkettä saaneelta potilaalta. Fesoterodiinilla hoidettujen potilaiden sydämensykkeen

suhteen korjattu QT-aika oli sama kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. QTc oli ≥ 500 ms lähtötilanteen jälkeen tai QTc-aika oli pidentynyt ≥ 60 ms eri hoitoryhmissä seuraavasti: 1,9 %/4 mg fesoterodiinia, 1,3 %/8 mg fesoterodiinia, 1,4 %/12 mg fesoterodiinia ja 1,5 %/lumelääke. Näiden löydösten kliininen merkitys riippuu yksittäisen potilaan riskitekijöistä ja senhetkisistä alttiuksista (ks. kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeen on kuvattu tapauksia, joissa on tehty katetrointi virtsaummen takia. Nämä tapaukset ovat ilmenneet yleensä ensimmäisen fesoterodiinihoitoviikon aikana ja katetroinnit on tehty enimmäkseen iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) miespotilaille, joiden taustatiedoissa oli hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus antimuskariinisilla aineilla, mukaan lukien fesoterodiinilla, voi aiheuttaa vaikeita antikolinergisiä vaikutuksia. Hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Yliannostuksen sattuessa suositellaan EKG-seurainta. Pidentynyttä QT-aikaa tulee hoitaa tavanomaisin elintoimintoja tukevin toimenpitein. Kliinisissä tutkimuksissa fesoterodiinin turvallinen enimmäisannos on ollut 28 mg/vrk.*

Fesoterodiinin yliannostuksessa potilaalle on tehtävä mahahuuhtelu ja annettava aktiivihäilyä. Oireita tulee hoitaa seuraavasti:

- Vaikeat keskushermostoon kohdistuvat antikolinergiset vaikutukset (esim. aistiharhat, voimakas kiihtyneisyys): fysostigmiini
- kouristukset tai huomattava kiihtyneisyys: bentsodiatsepiinit
- hengitysvajaus: hengityksen avustaminen
- takykardia: beetasalpaajat
- virtsaumpi: katetrointi
- mydriasi: pilokarpiini-silmätipat ja/tai lepo pimeässä huoneessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, virtsatie spasmodiolyytit, ATC-koodi: G04B D11

Vaikutusmekanismi

Fesoterodiini on kilpaileva spesifinen muskariinireseptoriantagonisti. Plasman epäspesifiset esteraasit hydrolysoivat fesoterodiinin nopeasti ja laajasti 5-hydroksimetyyli johdokseksi, joka on sen aktiivinen päämetaboliitti ja johon fesoterodiinin farmakologinen vaikutus perustuu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fesoterodiinin kiinteiden 4 mg- ja 8 mg -annosten tehoa on arvioitu kahdessa kolmannen vaiheen satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa 12 viikon kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistuneet nais- (79 %) ja miespotilaat (21 %) olivat keskimäärin 58-vuotiaita (vaihteluväli 19–91 v). Potilaista 33 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 11 % ≥ 75 -vuotiaita.

Lumelääkkeeseen verrattuna keskimääräiset virtsaamiskerrat / 24 h ja pakkoinkontinenssikerrat / 24 h hoidon lopussa vähenivät fesoterodiinilla hoidetuilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi. Samoin

hoitovaste (kuinka monta %:a potilaista ilmoitti tilansa "parantuneen huomattavasti" tai "parantuneen" 4-portaisella hoitohyödyn asteikolla mitattuna) oli fesoterodiinilla merkittävästi parempi kuin lumelääkkeellä. Lisäksi fesoterodiini paransi keskimääräistä muutosta, joka tapahtui virtsamäärässä virtsaamiskertaa kohti sekä niiden päivien lukumäärässä viikkoa kohti, jolloin virtsankarkailua ei tapahtunut (katso seuraava taulukko 1).

Taulukko 1: Ensisijaisten ja valikoitujen toissijaisten päätetapahtumien keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta hoidon loppuun

Para- metri	Tutkimus 1				Tutkimus 2		
	Lume- lääke	Fesotero- diini 4 mg	Fesotero- diini 8 mg	Aktiivi- nen vertailu- aine	Lume- lääke	Fesotero- diini 4 mg	Fesotero- diini 8 mg
Virtsaamiskerrat / 24 h #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Lähtö- tilanne	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Muutos lähtötilan- teesta	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-arvo		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Hoitoon vastanneet (hoitovaste) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Hoitoon vastanneet	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p-arvo		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Pakkoinkontinenssikerrat / 24 h							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Lähtötilan ne	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Muutos lähtötilan- teesta	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-arvo		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Päiviä, jolloin ei virtsankarkailua / viikko							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Lähtötilan ne	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Muutos lähtötilan- teesta	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-arvo		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Eritetty virtsamäärä (ml) / virtsaamiskerta							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Lähtötilan ne	150	160	154	154	159	152	156
Muutos lähtötilan- teesta	10	27	33	24	8	17	33
p-arvo		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

ensisijaiset päätetapahtumat

Sydämen elektrofysiologia

4 mg ja 28 mg fesoterodiiniannosten vaikutusta QT-aikaan on arvioitu perusteellisesti fesoterodiinia lumelääkkeeseen ja vaikuttavaan vertailuaineeseen (moksifloksasiini 400 mg) vertaillessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa käytettiin rinnakkaisryhmiä. Tutkimuksessa 261:lle

45–65-vuotiaalle mies- ja naispotilaalle annettiin hoitoa kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Aktiivisia hoitoja ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä ei todettu eroja Fridericia-kaavalla korjatun QT-ajan muuttumisessa lähtötilanteesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettua fesoterodiinia ei todeta plasmassa, koska plasman epäspesifiset esteraasit hydrolysoivat sen nopeasti ja laajasti.

Aktiivisen metaboliitin biologinen hyötyosuus on 52 %. Kun fesoterodiinia annetaan suun kautta 4–28 mg kerta-annoksena tai toistuvasti, aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annokseen. Enimmäistasot plasmassa saavutetaan noin 5 tunnin kuluttua. Hoitotasot plasmassa saavutetaan fesoterodiinin ensimmäisen antokerran jälkeen. Toistuvassa annossa ei esiinny kertymistä elimistöön.

Jakautuminen

Aktiivinen metaboliitti sitoutuu plasman proteiineihin vain vähäisessä määrin, noin 50 % sitoutuu albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Laskimoinfuusiosta aktiivisen metaboliitin vakaan tilan jakautumistilavuus on keskimäärin 169 litraa.

Biotransformaatio

Suun kautta annettu fesoterodiini hydrolysoituu nopeasti ja laajasti aktiiviseksi metaboliitiksi. Aktiivinen metaboliitti metaboloituu edelleen maksassa karboksi-, karboksi-N-desisopropyli- ja N-desisopropyylimetaboliitiksi CYP2D6:n ja CYP3A4:n avulla. Mikään näistä metaboliiteista ei ole merkittävä fesoterodiinin antimuskariinisen vaikutuksen kannalta. Aktiivisen metaboliitin keskimääräinen C_{\max} 1,7-kertaistuu ja keskimääräinen AUC-arvo 2-kertaistuu CYP2D6-entsyymin suhteen hitailla metaboloijilla verrattuna nopeisiin metaboloijiin.

Eliminaatio

Maksassa tapahtuva metabolia ja erityis munuaisten kautta vaikuttavat suuresti aktiivisen metaboliitin eliminaatioon. Suun kautta annettua fesoterodiinista noin 70 % löytyi virtsasta; aktiivisena metaboliittina (16 %), karboksimetaboliittina (34 %), karboksi-N-desisopropyylimetaboliittina (18 %) tai N-desisopropyylimetaboliittina (1 %). Lisäksi löytyi pieni määrä (7 %) ulosteesta. Suun kautta annossa aktiivisen metaboliitin terminaalinen puoliintumisaika on noin 7 tuntia, ja sitä rajoittaa imeytymisnopeus.

Ikä ja sukupuoli

Annosmuutoksia iän tai sukupuolen mukaan ei suositella, koska ne eivät vaikuta merkittävästi fesoterodiinin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Fesoterodiinin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla ei ole arvioitu.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodattamisnopeus 30–80 ml/min) sairastaneilla potilailla aktiivisen metaboliitin C_{\max} 1,5-kertaistui ja AUC 1,8-kertaistui terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla (glomerulusten suodattamisnopeus < 30 ml/min) C_{\max} 2,0-kertaistui ja AUC 2,3-kertaistui.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastaneilla potilailla aktiivisen metaboliitin C_{\max} 1,4-kertaistui ja AUC 2,1-kertaistui terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Fesoterodiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia, lukuun ottamatta vaikuttavan aineen farmakologiseen vaikutukseen liittyviä vaikutuksia.

Lisääntymistutkimuksissa on osoitettu lievää alkiotoksisuutta, annoksilla jotka lähestyvät emolle toksisia annoksia (resorptioiden lisääntyminen, implantaatiota edeltävät ja sen jälkeiset menetykset).

Fesoterodiinin aktiivisen metaboliitin hoitotason ylittävien pitoisuuksien on osoitettu estävän K⁺-virtaa ihmisen kloonatuissa HERG-kanavissa ja pidentävän aktiopotentiaalia (70 % ja 90 % repolarisaatio) koirilta eristetyissä Purkinjen säikeissä. Aktiivinen metaboliitti ei kuitenkaan vaikuttanut tajuissaan olevien koirien QT- ja QTc-aikaan, kun sen pitoisuus plasmassa oli vähintään 33 kertaa suurempi kuin ihmisen keskimääräinen vapaa huippupitoisuus plasmassa nopeilla metaboloijilla ja 21 kertaa suurempi kuin CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla, joille oli annettu 8 mg fesoterodiinia kerran vuorokaudessa.

Hiirien hedelmällisyyttä ja alkio kautista kehitystä tarkastelevassa tutkimuksessa fesoterodiinilla ei ollut vaikutusta uroshiirien lisääntymistoimintaan tai hedelmällisyyteen, kun annos oli enintään 45 mg/kg/vrk. Kun naarashiirille annettiin fesoterodiinia 45 mg/kg/vrk parittelua edeltävien 2 viikon ajan ja aina 7. tiineyspäivään saakka, havaittiin lukumääräisesti vähemmän keltarauhasia, munasolun kohdun limakalvoon kiinnittymisiä ja elinkelpoisia sikiöitä. Emon NOEL-arvo (No-Observed-Effect Level) ja lisääntymiseen ja alkio kautiseen kehitykseen vaikuttava NOEL-arvo olivat molemmat 15 mg/kg/vrk. Pitoisuus/aika-kuvaajan alle jäävään pinta-alaan (AUC) perustuva systeeminen altistus hiirillä oli 0,6–1,5 kertaa suurempi kuin ihmisillä käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (MRHD). Plasman huippupitoisuuksiin perustuva altistus hiirillä oli 5-9 kertaa suurempi kuin ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Ksylitoli
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Hypromelloosi
Glyserolidibehenaatti
Talkki

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (3350)
Talkki
Soijalesitiini
Indigokarmiini alumiinisubstraatti (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

TOVIAZ 4 mg ja 8 mg tabletit on pakattu alumiini-alumiini-läpipainolevyihin pahvipakkauksiin, joissa on 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 tai 100 tablettia. Lisäksi TOVIAZ 4 mg ja 8 mg tabletit on pakattu myös HDPE-purkkeihin, joissa on 30 tai 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

TOVIAZ 4 mg tabletit

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 tabletit

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. huhtikuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. maaliskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA RAJOITUKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 4 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOVIAZ 4 mg depottabletti
fesoterodiinifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4 mg fesoterodiinifumaraattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä: katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Turvasuljettu pakkaus
Älä käytä, jos pakkaus on avattu

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

TOVIAZ 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkauksen myyntipäällysmarkinnat 4 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOVIAZ 4 mg depottabletti
fesoterodiinifumaraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Sisäpakkaus HDPE-purkki – 4 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOVIAZ 4 mg depottabletti
fesoterodiinifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 4 mg fesoterodiinifumaraattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä: katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus 8 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOVIAZ 8 mg depottabletti
fesoterodiinifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 8 mg fesoterodiinifumaraattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä: katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Turvasuljettu pakkaus
Älä käytä, jos pakkaus on avattu

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

TOVIAZ 8 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkauksen myyntipäällysmarkinnat 8 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOVIAZ 8 mg depottabletti
fesoterodiinifumaraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Maanantai
Tiistai
Keskiviikko
Torstai
Perjantai
Lauantai
Sunnuntai

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Sisäpakkaus HDPE-purkki – 8 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOVIAZ 8 mg depottabletti
fesoterodiinifumaraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 8 mg fesoterodiinifumaraattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja soijalesitiiniä: katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 depottablettia
90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

TOVIAZ 4 mg depottabletti

TOVIAZ 8 mg depottabletti

fesoterodiinifumaraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä TOVIAZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TOVIAZia
3. Miten TOVIAZia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TOVIAZin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä TOVIAZ on ja mihin sitä käytetään

TOVIAZin vaikuttava aine on fesoterodiinifumaraatti. Tämä niin sanottu antimuskariininen hoito vähentää yliaktiivisen rakon toimintaa ja valmistetta käytetään aikuisilla yliaktiivisen rakon oireiden hoitoon.

TOVIAZ hoitaa yliaktiivisen rakon oireita, joita ovat mm.

- virtsanpidätyskyvyttömyys (virtsan karkailu)
- äkillinen virtsaamistarve (virtsaamispakko)
- rakon tihentynyt tyhjentämistarve (tihentynyt virtsaamistarve).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat TOVIAZia

Älä ota TOVIAZia:

- jos olet allerginen fesoterodiinille, tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai maapähkinälle tai soijalle (ks. kohta 2, "TOVIAZ sisältää laktoosia ja soijaöljyä")
- jos et pysty tyhjentämään virtsarakkoasi kokonaan (virtsaumpi)
- jos mahalaukkusi tyhjenee hitaasti (ventrikkeliretentio)
- jos sinulla on ahdaskulmaglaukoomaksi kutsuttu silmäsairaus (korkea silmänpaine), joka ei ole hallinnassa
- jos sinulla on voimakasta lihasheikkoutta aiheuttava sairaus (myasthenia gravis)
- jos sinulla on haavaumia ja tulehdus paksusuolella (vaikea haavainen paksusuolitulehdus)
- jos sinulla on epänormaalin suuri tai laajentunut paksusuoli (toksinen megakoolon)
- jos sinulla on vaikea maksasairaus
- jos sinulla on munuaissairaus tai vaikeusasteeltaan kohtalainen tai vakava maksasairaus ja käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jotakin seuraavista lääkeaineista: itrakonatsoli tai ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon), ritonaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, sakinaviiri tai nelfinaviiri (viruslääkkeitä HIV:n hoitoon), klaritromysiini tai telitromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon) ja nefatsodoni (masennuksen hoitoon).

Varoitukset ja varotoimet

Fesoterodiini ei välttämättä aina ole sopiva sinulle. Keskustele lääkärisi kanssa ennen TOVIAZin ottoa, jos

- sinulla on vaikeuksia tyhjentää virtsarakko kokonaan (esimerkiksi eturauhasen suurenemisen takia)
- kärsit välillä hitaasta suolentoiminnasta tai vaikeasta ummetuksesta
- saat parhaillaan hoitoa ahdaskulmaglaukoomaksi kutsuttuun silmäsairauteen
- sinulla on vakava munuais- tai maksavaiva; lääkärin on ehkä muutettava annostasi
- sinulla on sairaus nimeltä autonominen neuropatia, joka aiheuttaa sinulle sellaisia oireita kuin verenpaineen muutokset tai suolentoiminnan tai seksuaalisen toiminnan häiriöt
- sinulla on ruoansulatuskanavan sairaus, joka vaikuttaa ruoankulkuun ja/tai -sulatukseen
- sinulla on närästystä tai röyhtäilyä
- sinulla on virtsatieinfektio, lääkärin on ehkä määrättävä sinulle antibiootti.

Sydänvaivat: Keskustele lääkärisi kanssa, jos jokin seuraavista kohdista koskee sinua:

- sinulla on sydänfilmin (EKG) poikkeavuus, jota kutsutaan QT-ajan pidentymiseksi, tai käytät jotakin QT-aikaa tunnetusti pidentävää lääkettä
- sinulla on sydämen harvallyöntisyyttä (bradykardia)
- sinulla on jokin sydänsairaus, kuten sydänlihaksen iskemia (verenvirtaus sydänlihakseen on vähentynyt), epäsäännöllinen sydämensyke tai sydämen vajaatoiminta
- sinulla on hypokalemia, joka on merkki siitä, että veren kaliumtaso on epänormaalin matala.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska vielä ei tiedetä onko lääke tehokas heille ja onko sen käyttö turvallista.

Muut lääkevalmisteet ja TOVIAZ

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Lääkärisi kertoo sinulle, voitko ottaa TOVIAZia muiden lääkkeiden kanssa.

Kerro lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavassa luetelluista lääkevalmisteista. Niiden käyttö samanaikaisesti fesoterodiinin kanssa voi pahentaa tai tihentää sellaisia haittavaikutuksia kuin suun kuivuminen, ummetus, vaikeus tyhjentää rakko kokonaan tai tokkuraisuus.

- lääkevalmisteet, jotka sisältävät vaikuttavaa ainetta nimeltä amantadiini (Parkinsonin taudin hoitoon)
- tietyt lääkevalmisteet, joilla parannetaan suoliston toimintaa tai lievitetään vatsakouristuksia (tai supistuksia) ja estetään matkapahoinvointia, kuten metoklopramidia sisältävät valmisteet
- tietyt lääkevalmisteet, joilla hoidetaan psyykkisiä sairauksia, kuten masennuslääkkeet ja neuroleptit.

Kerro lääkärillesi myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkevalmisteista:

- lääkevalmisteet, jotka sisältävät jotakin seuraavassa mainittua vaikuttavaa ainetta, voivat lisätä fesoterodiinin hajoamista ja siten heikentää sen vaikutusta: mäkikuisma (kasvirohdosvalmiste), rifampisiini (bakteeri-infektioiden hoitoon), karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitaali (mm. epilepsian hoitoon).
- lääkevalmisteet, jotka sisältävät jotakin seuraavassa mainittua vaikuttavaa ainetta, saattavat nostaa veren fesoterodiinitasoa: itrakonatsoli tai ketokonatsoli (sieni-infektioiden hoitoon), ritonaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, sakinaviiri tai nelfinaviiri (viruslääkkeitä HIV:n hoitoon), klaritromysiini tai telitromysiini (bakteeri-infektioiden hoitoon), nefatsodoni (masennuksen hoitoon), fluoksetiini tai paroksetiini (masennuksen tai ahdistuneisuuden hoitoon), bupropioni (tupakoinnin lopettamiseen tai masennuksen hoitoon), kinidiini (rytmihäiriöiden hoitoon) ja sinakalseetti (lisäkilpirauhasen liikatoiminnan hoitoon).
- lääkevalmisteet, jotka sisältävät vaikuttavaa ainetta nimeltä metadoni (vaikean kivun ja väärinkäyttöongelmien hoitoon).

Raskaus ja imetys

Älä ota TOVIAZia, jos olet raskaana, sillä fesoterodiinin vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta.

Ei tiedetä, kulkeutuuko fesoterodiini äidinmaitoon. Tästä syystä TOVIAZ-hoidon aikana ei saa imettää.

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

TOVIAZ voi aiheuttaa näkökyvyn hämärtymistä, heitehuimausta ja uneliaisuutta. Jos sinulla esiintyy tällaisia vaikutuksia, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

TOVIAZ sisältää laktoosia ja soijaöljyä

TOVIAZ sisältää laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

TOVIAZ sisältää soijaöljyä. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

3. Miten TOVIAZia otetaan

Ota tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

TOVIAZin suositeltu aloitusannos on yksi 4 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkevasteesi mukaan lääkärisi voi määrätä sinulle suuremmankin annoksen: yhden 8 mg:n tabletin kerran vuorokaudessa.

Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kera. Älä pureskele tablettia. TOVIAZ voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Muistat ottaa lääkkeesi varmemmin, kun otat annoksesi samaan aikaan joka päivä.

Jos otat enemmän TOVIAZia kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut useamman tabletin kuin sinun pitäisi tai joku muu ottaa vahingossa tablettisi, ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan. Näytä tablettipakkaus hoitohenkilökunnalle.

Jos unohdat ottaa TOVIAZia

Jos unohdat ottaa tabletin, ota se niin pian kuin muistat. Ota kuitenkin enintään yksi tabletti vuorokaudessa. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat TOVIAZin oton

Älä lopeta valmisteen ottoa keskustelematta lääkärisi kanssa, sillä yliaktiivisen rakon oireet saattavat uusiutua tai pahentua, jos lopetat TOVIAZin oton.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset saattavat olla vakavia

Vakavia allergisia reaktioita, mukaan lukien angioedeemaa, esiintyi harvoin. Jos sinulle ilmaantuu turvotusta kasvoihin, suuhun tai nieluun, lopeta TOVIAZin käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä kymmenestä)

Suusi saattaa kuivua. Tämä vaikutus on yleensä lievä tai kohtalainen. Suun kuivuminen voi suurentaa hampaiden reikiintymisriskiä. Pese siis hampaasi säännöllisesti kahdesti vuorokaudessa ja käänny hammaslääkärin puoleen, jos olet epävarma.

Yleiset (saattaa esiintyä alle 1 käyttäjällä kymmenestä)

- silmien kuivuminen
- ummetus
- ruoansulatusongelmat (dyspepsia)
- kipu tai vaikeudet rakon tyhjentämisen yhteydessä (dysuria)
- heitehuimaus
- päänsärky
- mahakipu
- ripuli
- pahoinvointi
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- kurkun kuivuminen.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä alle 1 käyttäjällä sadasta)

- virtsatieinfektio
- uneliaisuus
- makuhäiriöt (dysgeusia)
- kiertohuimaus
- ihottuma
- ihon kuivuminen
- kutina
- epämiellyttävä tunne mahassa
- ilmavaivat
- rakon tyhjentämisen vaikeudet (virtsaumpi)
- hitaasti alkava virtsaaminen
- erittäin voimakas väsymys
- sydämen tiheälyöntisyys (takykardia)
- sydämentykytys
- maksavaivat
- yskä
- nenän kuivuminen
- kurkkukipu
- mahahapon takaisinvirtaus ruokatorveen
- näön hämärtyminen.

Harvinaiset (saattaa esiintyä alle 1 käyttäjällä tuhannesta)

- nokkosrokko (urtikaria)
- sekavuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. TOVIAZin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulko- ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän "EXP" tai "Käyt. viim." jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä TOVIAZ sisältää

- Vaikuttava aine on fesoterodiinifumaraatti.

TOVIAZ 4 mg

Yksi depottabletti sisältää 4 mg fesoterodiinifumaraattia, mikä vastaa 3,1 mg:aa fesoterodiinia.

TOVIAZ 8 mg

Yksi depottabletti sisältää 8 mg fesoterodiinifumaraattia, mikä vastaa 6,2 mg:aa fesoterodiinia.

- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: ksylitoli, laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, glyserolidibehenaatti, talkki.

Päällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli (3350), talkki, soijalesitiini, indigokarmiini alumiinisubstraatti (E132).

TOVIAZin kuvaus ja pakkauskoot

TOVIAZ 4 mg depottabletit ovat vaaleansinisiä, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu kirjaimet "FS".

TOVIAZ 8 mg depottabletit ovat sinisiä, soikeita, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu kirjaimet "FT".

TOVIAZ on saatavana 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 ja 100 depottabletin läpipainopakkauksissa. Lisäksi TOVIAZ on saatavana 30 ja 90 tabletin HDPE-purkeissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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.
Тел.: + 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

Polska

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

España

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.