

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

TOVIAZ 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
TOVIAZ 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

### TOVIAZ 4 mg tablete

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4 mg fesoterodinfumarata, što odgovara 3,1 mg fesoterodina.

### TOVIAZ 8 mg tablete

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 8 mg fesoterodinfumarata, što odgovara 6,2 mg fesoterodina.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

#### TOVIAZ 4 mg tablete

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem od 4 mg sadrži 0,525 mg sojinog lecitina i 91,125 mg laktoze.

#### TOVIAZ 8 mg tablete

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem od 8 mg sadrži 0,525 mg sojinog lecitina i 58,125 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta s produljenim oslobađanjem.

### TOVIAZ 4 mg tablete

Tablete od 4 mg su svijetloplave, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim slovima „FS“ na jednoj strani.

### TOVIAZ 8 mg tablete

Tablete od 8 mg su plave, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim slovima „FT“ na jednoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

TOVIAZ se primjenjuje kod odraslih osoba za liječenje simptoma (povećana učestalost mokrenja i/ili urgencija i/ili urgentna inkontinencija) koji mogu nastati kod sindroma pretjerano aktivnog mokraćnog mjehura.

## 4.2 Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### Odrasli (uključujući starije bolesnike)

Preporučuje se početna doza od 4 mg jedanput na dan. Na temelju odgovora pojedinog bolesnika, doza se može povisiti na 8 mg jedanput na dan. Maksimalna dnevna doza je 8 mg.

Potpuni terapijski učinak opaža se između 2. i 8. tjedna. Stoga se preporučuje ponovno procijeniti djelotvornost terapije u pojedinog bolesnika nakon 8 tjedana liječenja.

U osoba s normalnom funkcijom bubrega i jetre koji istovremeno primaju jake inhibitore enzima CYP3A4, maksimalna dnevna doza lijeka TOVIAZ treba biti 4 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

### Posebna populacija

#### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Sljedeća tablica prikazuje preporučene dnevne doze za osobe s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre koje uzimaju i one koje ne uzimaju umjerene i jake inhibitore CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.2).

		Umjereno jaki <sup>(3)</sup> ili jaki <sup>(4)</sup> inhibitori CYP3A4		
		ne uzimaju se	umjereno jaki	jaki
Oštećenje funkcije bubrega <sup>(1)</sup>	blago	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	potrebno je izbjegavati
	umjereno	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	kontraindicirano
	teško	4 mg	potrebno je izbjegavati	kontraindicirano
Oštećenje funkcije jetre	blago	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	potrebno je izbjegavati
	umjereno	4 mg	potrebno je izbjegavati	kontraindicirano

(1) malo smanjenje brzine glomerularne filtracije (GFR) = 50-80 ml/min; umjereno smanjenje GFR = 30-50 ml/min; jako smanjenje GFR = <30 ml/min  
(2) Oprez kod povišenja doze. Vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2.  
(3) Umjereno jaki inhibitori CYP3A4. Vidjeti dio 4.5.  
(4) Jaki inhibitori CYP3A4. Vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5.

TOVIAZ je kontraindiciran u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka TOVIAZ u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Tablete se uzimaju jedanput na dan s tekućinom i trebaju se progutati cijele. TOVIAZ se može uzeti s hranom ili bez nje.

## 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar, kikiriki, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- retencija mokraćne

- želučana retencija
- nekontrolirani glaukom uskog kuta
- miastenija gravis
- teško oštećenje funkcije jetre (Child Pugh C)
- istovremena primjena jakih inhibitora CYP3A4 u osoba s umjereno teškim i teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega
- teški ulcerozni kolitis
- toksični megakolon.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

TOVIAZ treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa:

- klinički značajnom opstrukcijom izlaza mokraćnog mjehura i rizikom od retencije mokraćne (npr. klinički značajno povećanje prostate zbog benigne hiperplazije prostate, vidjeti dio 4.3)
- opstruktivni poremećaji probavnog sustava (npr. stenoza pilorusa)
- gastroezofagealni refluks i/ili osobe koje istovremeno uzimaju lijekove (kao što su peroralni bisfosfonati) koji mogu prouzročiti ili pogoršati ezofagitis
- smanjen gastrointestinalni motilitet
- autonomna neuropatija
- kontrolirani glaukom uskog kuta.

Potreban je oprez kod propisivanja ili povišenja doze fesoterodina u bolesnika u kojih se očekuje povećana izloženost djelatnom metabolitu (vidjeti dio 5.1):

- oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2)
- oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2)
- istovremena primjena jakih ili umjereno jakih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5)
- istovremena primjena jakog inhibitora CYP2D6 (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

#### Povišenje doze

U bolesnika s kombinacijom ovih čimbenika očekuje se povećana izloženost. Postoji vjerojatnost nastanka antimuskarinskih nuspojava ovisnih o dozi. U populacijama kod kojih se doza može povisiti na 8 mg jedanput na dan, prije povišenja doze treba procijeniti odgovor i podnošljivost u pojedinog bolesnika.

Prije razmatranja bilo kakvog liječenja antimuskarinskim lijekovima potrebno je isključiti organske uzroke. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s neurogenim uzrokom pretjerane aktivnosti detrusora još nisu ustanovljene.

Prije početka liječenja fesoterodinom potrebno je procijeniti i druge uzroke učestalog mokrenja (liječenje zatajivanja srca ili bolesti bubrega). Ako je prisutna infekcija mokraćnih puteva, potrebno je primijeniti odgovarajući medicinski pristup/započeti antibiotsku terapiju.

#### Angioedem

Uz fesoterodin je zabilježena pojava angioedema koji je u nekim slučajevima nastao nakon prve doze. Ako se razvije angioedem, potrebno je prekinuti primjenu fesoterodina i odmah osigurati odgovarajuću terapiju.

#### Jaki induktori enzima CYP3A4

Ne preporučuje se istovremena primjena fesoterodina s jakim induktorima CYP3A4 (tj. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom, fenitoinom, gospinom travom) (vidjeti dio 4.5).

#### Produljenje QT intervala

TOVIAZ treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s rizikom od produljenja QT intervala (npr. hipokalijemija, bradikardija i istovremena primjena lijekova za koje se zna da produljuju QT

interval) i relevantnim srčanim bolestima (npr. ishemija miokarda, aritmija, kongestivno zatajenje srca) (vidjeti dio 4.8). To osobito vrijedi za uzimanje jakih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.1).

#### Laktoza

TOVIAZ tablete s produljenim oslobađanjem sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze i malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakološke interakcije

Potreban je oprez kod istovremene primjene fesoterodina s drugim antimuskarinskim lijekovima i ostalim lijekovima s antikolinergičkim svojstvima (npr. amantadin, triciklički antidepresivi, određeni neuroleptici), jer to može dovesti do izraženijih terapijskih učinaka i nuspojava (npr. konstipacija, suha usta, omamljenost, retencija mokraće). Fesoterodin može smanjiti učinak lijekova koji potiču motilitet gastrointestinalnog trakta, kao što je metoklopramid.

#### Farmakokinetičke interakcije

Podaci *in vitro* pokazuju da djelatni metabolit fesoterodina u klinički važnim koncentracijama u plazmi ne inhibira enzime CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 i ne inducira enzime CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ili 3A4. Stoga fesoterodin najvjerojatnije neće promijeniti klirens lijekova koje metaboliziraju ovi enzimi.

#### Inhibitori CYP3A4

##### *Jaki inhibitori CYP3A4*

Nakon inhibicije CYP3A4 istovremeno primijenjenim ketokonazolom u dozi od 200 mg dvaput na dan,  $C_{max}$  djelatnog metabolita fesoterodina povećala se 2,0, a AUC 2,3 puta u osoba s velikom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6, dok se  $C_{max}$  povećala 2,1, a AUC 2,5 puta u osoba sa slabom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6. Stoga maksimalnu dozu fesoterodina treba ograničiti na 4 mg kad se primjenjuje istovremeno s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. atazanavirom, klaritromicinom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom (i svim režimima inhibitorima proteaze pojačanima ritonavirom), sakvinafirom i telitromicinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)).

##### *Umjereno jaki inhibitori CYP3A4*

Nakon blokade CYP3A4 istovremenom primjenom umjereno jakog inhibitora CYP3A4 flukonazola u dozi od 200 mg dvaput na dan tijekom 2 dana,  $C_{max}$  djelatnog metabolita fesoterodina povećala se približno 19%, a AUC 27%. Ne preporučuje se prilagodba doze u prisutnosti umjerenih inhibitora CYP3A4 (npr. eritromicina, flukonazola, diltiazema, verapamila i soka od grejpa).

##### *Slabi inhibitori CYP3A4*

Učinak slabih inhibitora CYP3A4 (npr. cimetidina) nije bio ispitan; ne očekuje se da će imati veći učinak od umjereno jakih inhibitora.

##### *Induktori CYP3A4*

Nakon indukcije CYP3A4 istovremenom primjenom rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan,  $C_{max}$  djelatnog metabolita fesoterodina smanjila se za približno 70%, a AUC za približno 75% nakon peroralne primjene fesoterodina u dozi od 8 mg.

Indukcija CYP3A4 može izazvati subterapijske razine u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena s induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom, fenitoinom, gospinom travom) (vidjeti dio 4.4).

#### *Inhibitori CYP2D6*

Interakcija s inhibitorima CYP2D6 nije klinički provjerena. Prosječna  $C_{max}$  djelatnog metabolita je 1,7 puta veća, a prosječna AUC je 2 puta veća u osoba sa slabom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6 u usporedbi s onima s velikom sposobnošću metaboliziranja. Istovremena primjena jakog inhibitora CYP2D6 može rezultirati povećanom izloženosti i nuspojavama. Možda bude potrebno sniziti dozu na 4 mg (vidjeti dio 4.4).

#### *Oralna kontracepcija*

Fesoterodin ne smanjuje supresiju ovulacije izazvanu oralnom hormonskom kontracepcijom. Prisutnost fesoterodina ne izaziva promjene koncentracija u plazmi kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel.

#### *Varfarin*

Kliničko ispitivanje u zdravih dobrovoljaca pokazalo je da fesoterodin u dozi od 8 mg jedanput na dan nema značajnog učinka na farmakokinetiku ili antikoagulacijsko djelovanje jednokratne doze varfarina.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su jedino provedena kod odraslih osoba.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni fesoterodina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti fesoterodina na životinjama pokazala su manju embriotoksičnost. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, peroralna primjena fesoterodina u nosećih ženki miševa i kunića tijekom organogeneze rezultirala je fetotoksičnošću pri maternalnim izloženostima koje su bile 6 odnosno 3 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) na temelju AUC-a (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Ne preporučuje se koristiti TOVIAZ tijekom trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se fesoterodin/metaboliti u majčino mlijeko; stoga se ne preporučuje dojiti tijekom liječenja lijekom TOVIAZ.

#### Plodnost

Nisu provedena klinička ispitivanja u kojima bi se procijenio učinak fesoterodina na plodnost u ljudi. Rezultati dobiveni u miševa pri izloženostima otprilike 5 do 19 puta većim od onih pri MRHD-u pokazuju učinak na plodnost ženki, no kliničke implikacije ovih rezultata dobivenih tijekom ispitivanja na životinjama nisu poznate (vidjeti dio 5.3). Žene reproduktivne dobi trebaju znati da nema podataka o utjecaju na plodnost kod ljudi, a TOVIAZ se smije primijeniti samo nakon razmatranja rizika i koristi u pojedine žene.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

TOVIAZ ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Potreban je oprez kod upravljanja vozilima i rada na strojevima zbog mogućeg nastanka nuspojava kao što su zamagljen vid, omaglica i pospanost (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene fesoterodina procijenjena je u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u ukupno 2859 bolesnika s pretjerano aktivnim mokraćnim mjehurom, od kojih je 780 primalo placebo.

Zbog farmakoloških svojstava fesoterodina, liječenje može prouzročiti blage do umjereno jake antimuskarinske učinke kao što su suha usta, suho oko, dispepsija i zatvor. Manje često može doći do retencije mokraće.

Suha usta, jedina vrlo česta nuspojava, javila se učestalošću od 28,8% u skupini koja je primala fesoterodin i u 8,5% ispitanika u skupini koja je primala placebo. Većina nuspojava nastala je tijekom prvog mjeseca liječenja uz izuzetak slučajeva kategoriziranih kao retencija mokraće ili volumen zaostale mokraće nakon mokrenja veći od 200 ml, koji su mogli nastati nakon dugotrajnog liječenja i bili su češći u muških nego ženskih ispitanika.

#### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje učestalost nuspojava tijekom liječenja u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su u ovoj tablici zabilježene prema sljedećoj konvenciji prikaza učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

<b>Klasa organskog sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
Infekcije i infestacije			infekcija mokraćnih puteva	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica		stanje smetenosti
Poremećaji živčanog sustava		omaglica; glavobolja	disgeuzija; somnolencija	
Poremećaji oka		suho oko	zamagljen vid	
Poremećaji uha i labirinta			vertoglavica	
Srčani poremećaji			tahikardija; palpitacije	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		suho grlo	faringolaringealna bol; kašalj; suhoća nosa	
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	bol u trbuhu; proljev; dispepsija; konstipacija; mučnina	nelagoda u trbuhu; flatulencija, gastroezofagealni refluks	
Poremećaji jetre i žuči			povišena ALT; povišena GGT	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip; suha koža; svrbež	angioedem; urtikarija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija	retencija mokraće (uključujući osjećaj zaostajanja mokraće u mjehuru; poremećaj mokrenja); otežan početak mokrenja	

Klasa organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			umor	

#### Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima fesoterodina, zabilježena učestalost slučajeva s izrazito povišenim enzimima jetre nije bila veća od one u skupini koja je primala placebo. Odnos s liječenjem fesoterodinom nije jasan.

U 782 bolesnika liječenih s 4 mg fesoterodina, 785 liječenih s 8 mg fesoterodina, 222 liječenih s 12 mg fesoterodina i 780 koji su primali placebo napravljen je elektrokardiogram. QT interval korigiran za srčanu frekvenciju u bolesnika liječenih fesoterodinom nije se razlikovao od onog u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija  $QTc \geq 500$  ms nakon početka liječenja ili povišenje  $QTc$  za  $\geq 60$  ms iznosila je 1,9% u skupini koja je primala 4 mg, 1,3% u skupini koja je primala 8 mg, 1,4% u skupini koja je primala 12 mg fesoterodina te 1,5% u skupini koja je primala placebo. Klinička važnost ovih nalaza ovisit će o čimbenicima rizika koji su prisutni u pojedinog bolesnika i njegovoj osjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet opisani su slučajevi retencije mokraće kod kojih se morala napraviti kateterizacija, obično tijekom prvog tjedna liječenja fesoterodinom. Slučajevi su uglavnom uključivali starije bolesnike (u dobi od  $\geq 65$  godina) muškog spola koji su u anamnezi imali tegobe sukladne benignoj hiperplaziji prostate (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Predoziranje antimuskarinskim lijekovima, uključujući fesoterodin, može imati teške antikolinergičke učinke. Liječenje treba biti simptomatsko i potporno. U slučaju predoziranja preporučuje se elektrokardiografsko praćenje; potrebno je primijeniti standardne potporne mjere za liječenje produljenja QT intervala. U kliničkim je ispitivanjima primjena fesoterodina bila sigurna kad se davao u dozama do 28 mg/dan.

U slučaju predoziranja fesoterodinom, liječenje uključuje ispiranje želuca i davanje aktivnog ugljena. Simptomi se liječe na sljedeći način:

- teški centralni antikolinergički učinci (npr. halucinacije, veliki nemir): liječiti fizostigminom
- konvulzije ili izraziti nemir: liječiti benzodiazepinima
- respiratorna insuficijencija: liječiti umjetnom respiracijom
- tahikardija: liječiti beta blokatorima
- retencija mokraće: liječiti kateterizacijom
- midrijaza: liječiti pilokarpinskim kapima za oko i/ili staviti bolesnika u mračnu prostoriju.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: urologici, urinarni antispazmolitici, ATK oznaka: G04BD11.



### Mehanizam djelovanja

Fesoterodin je kompetitivni, specifični antagonist muskarinskih receptora. Brzo ga i opsežno hidroliziraju nespecifične esterase u plazmi do 5-hidroksimetilnog derivata, njegovog primarnog djelatnog metabolita, koji je glavni farmakološki djelatni oblik fesoterodina.

### Klinička sigurnost i djelotvornost

Djelotvornost fiksnih doza fesoterodina u dozi od 4 mg i 8 mg procijenila se u dva placebom kontrolirana, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja u trajanju od 12 tjedana. Ispitivanje je uključilo žene (79%) i muškarce (21%) prosječne dobi od 58 godina (raspon 19-91 godina). Ukupno je 33% bolesnika bilo u dobi od  $\geq 65$  godina, a 11% u dobi od  $\geq 75$  godina.

Fesoterodinom liječeni bolesnici su, na kraju liječenja, imali statistički značajno smanjen prosječni broj mokrenja u 24 sata i broj epizoda urgentne inkontinencije u 24 sata u usporedbi s placebom. Isto tako, postotak odgovora (% bolesnika koji su prijavili da im se stanje „uvelike poboljšalo“ ili „poboljšalo“ na četverostupanjskoj ljestvici za mjerenje koristi od liječenja) bio je značajno veći kod fesoterodina nego kod placeba. Nadalje, fesoterodin je poboljšao prosječnu promjenu volumena izmokrene mokraće po mokrenju i prosječnu promjenu broja kontinentnih dana tjedno (vidjeti niže tablicu 1).

**Tablica 1: Prosječne promjene od početka do završetka liječenja za primarne i odabrane sekundarne ishode**

Parametar	Ispitivanje 1			Aktivni komparator	Ispitivanje 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg		Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
<b>Broj mokrenja u 24 sata#</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Početna vrijednost	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Promjena od početne vrijednosti	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
P-vrijednost		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
<b>Stopa odgovora (odgovor na liječenje)#</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Stopa ispitanika s odgovorom	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
P-vrijednost		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
<b>Broj epizoda urgentne inkontinencije u 24 sata</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Početna vrijednost	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Promjena od početne vrijednosti	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
P-vrijednost		0,001	<0,001			0,003	<0,001
<b>Broj kontinentnih dana tjedno</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Početna vrijednost	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Promjena od početne vrijednosti	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8

Parametar	Ispitivanje 1			Aktivni komparator	Ispitivanje 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg		Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
P-vrijednost		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
<b>Izmokreni volumen po mokrenju (ml)</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Početna vrijednost	150	160	154	154	159	152	156
Promjena od početne vrijednosti	10	27	33	24	8	17	33
P-vrijednost		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

# primarni ishodi

### Elektrofiziologija srca

Učinak fesoterodina u dozi od 4 mg i 28 mg na QT interval temeljito je provjeren u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo i aktivno kontroliranom (moksifloksacin u dozi od 400 mg) ispitivanju na usporednim skupinama u kojem se primjenjivao jedanput na dan tijekom razdoblja od 3 dana u 261 ispitanika oba spola u dobi od 45 do 65 godina. Promjena QTc-a temeljenog na Fridericijinoj metodi korekcije u odnosu na početnu vrijednost nije se razlikovala između skupine koja je primala aktivno liječenje i skupine koja je primala placebo.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, fesoterodin nije otkriven u plazmi zato što ga brzo i opsežno hidroliziraju nespecifične esteraze u plazmi.

Bioraspoloživost djelatnog metabolita je 52%. Nakon jednokratne ili višestruke peroralne primjene fesoterodina u dozi od 4 mg do 28 mg, koncentracije u plazmi djelatnog metabolita proporcionalne su dozi. Najviše razine u plazmi postižu se nakon približno 5 sati. Terapijske razine u plazmi postižu se nakon prve primjene fesoterodina. Ne dolazi do nakupljanja nakon primjene višestrukih doza.

### Distribucija

Vežanje djelatnog metabolita za proteine plazme je nisko: približno 50% vezano je za albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein. Prosječni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske infuzije djelatnog metabolita je 169 l.

### Biotransformacija

Nakon peroralne primjene, fesoterodin brzo se i opsežno hidrolizira do svog djelatnog metabolita. Djelatni metabolit se dalje metabolizira u jetri do svog karboksi-, karboksi-N-dezizopropil i N-dezizopropilnog metabolita u čemu sudjeluju enzimi CYP2D6 i CYP3A4. Niti jedan od tih metabolita ne pridonosi značajno antimuskarinskom djelovanju fesoterodina. Prosječna  $C_{max}$  djelatnog metabolita je 1,7 puta veća, a AUC 2 puta veća u osoba sa slabom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6 u usporedbi s brzim metabolizatorima.

### Eliminacija

Jetreni metabolizam i izlučivanje bubregom značajno pridonose eliminaciji djelatnog metabolita. Nakon peroralne primjene fesoterodina, približno se 70% primijenjene doze otkrije u mokraći u obliku djelatnog metabolita (16%), karboksi metabolita (34%), karboksi-N-dezizopropilnog metabolita (18%) ili N-dezizopropilnog metabolita (1%), a manja je količina (7%) otkrivena u stolici. Terminalni poluvijek djelatnog metabolita nakon peroralne primjene iznosi približno 7 sati i ograničen je brzinom apsorpcije.

### Dob i spol

Ne preporučuje se prilagodba doze u ovih populacijskih skupina. Dob i spol ne utječu značajno na farmakokinetiku fesoterodina.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika fesoterodina nije ispitana u pedijatrijskih bolesnika.

### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 30 – 80 ml/min),  $C_{max}$  djelatnog metabolita povećala se do 1,5 puta, a AUC do 1,8 puta u usporedbi s onima u zdravih ispitanika. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min),  $C_{max}$  povećala se 2,0 puta, a AUC se povećala 2,3 puta.

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B),  $C_{max}$  djelatnog metabolita povećala se 1,4 puta, a AUC 2,1 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Farmakokinetika fesoterodina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitana.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, opće toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu opaženi klinički važni učinci, osim oni povezani s farmakološkim učinkom djelatne tvari.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su manju embriotoksičnost pri dozama koje su blizu toksičnim dozama za majku (povećan broj resorpcija, predimplantacijski i postimplantacijski gubici).

Pokazalo se da koncentracije djelatnog metabolita fesoterodina koje su iznad terapijskih inhibiraju protok  $K^+$  kroz klonirane ljudske hERG (engl. *ether-à-go-go-related gene*) kanale i produljuju trajanje akcijskog potencijala (70% i 90% repolarizacije) u izoliranim Purkinjeovim vlaknima u pasa. Međutim, u pasa koji su bili pri svijesti, djelatni metabolit nije imao nikakav učinak na QT interval i QTc interval kod koncentracija u plazmi koje su najmanje 33 puta više od prosječne vršne slobodne koncentracije u plazmi u ljudskih ispitanika s jakom sposobnošću metaboliziranja te 21 puta viša od one izmjerene u ispitanika sa slabom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6 nakon primjene fesoterodina u dozi od 8 mg jedanput na dan.

U ispitivanju utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj u miševa, fesoterodin nije imao učinka na reproduktivnu funkciju ili plodnost mužjaka pri dozama do 45 mg/kg na dan. Pri dozi od 45 mg/kg na dan zabilježen je manji broj žutih tijela, mjesta implantacije i fetusa s izgledima za preživljenje u ženki miševa kojima je davana doza fesoterodina tijekom 2 tjedna prije parenja pa sve do 7. dana gestacije. Najviša doza bez vidljivog učinka na majku (NOEL; engl. *No-Observed-Effect Level*) i NOEL za učinke na reprodukciju i rani embrionalni razvoj iznosila je 15 mg/kg na dan. Na temelju AUC, sustavna izloženost bila je 0,6 do 1,5 puta veća u miševa nego u ljudi pri MRHD, dok je na temelju vršnih koncentracija u plazmi, izloženost u miševa bila 5 do 9 puta veća.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

ksilitol

laktoza hidrat

mikrokristalična celuloza

hipromeloza

gliceroldibehinat

talk

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)

titanijev dioksid (E171)

makrogol (3350)

talk

sojin lecitin

boja Indigo carmine aluminium lake (E132)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

TOVIAZ 4 mg i 8 mg tablete pakirane su u aluminij-aluminij blisterima u kutijama koje sadrže 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 ili 100 tableta. Uz to, TOVIAZ 4 mg i 8 mg tablete također su pakirane u HDPE boce koje sadrže 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgija

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

TOVIAZ 4 mg tablete

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 tablete

EU/1/07/386/006-010

EU/1/07/386/012

EU/1/07/386/015-016

EU/1/07/386/018  
EU/1/07/386/020

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2007.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. ožujka 2012.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija 4 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

TOVIAZ 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
fesoterodinfumarat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 4 mg fesoterodinfumarata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 tableta s produljenim oslobađanjem  
14 tableta s produljenim oslobađanjem  
28 tableta s produljenim oslobađanjem  
30 tableta s produljenim oslobađanjem  
56 tableta s produljenim oslobađanjem  
84 tableta s produljenim oslobađanjem  
98 tableta s produljenim oslobađanjem  
100 tableta s produljenim oslobađanjem

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Zatvoreno pakiranje.  
Nemojte koristiti ako je kutija otvorena.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

TOVIAZ 4 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

Naljepnica na blisteru 4 mg

**1. NAZIV LIJEKA**

TOVIAZ 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
fesoterodinfumarat

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG (kao logo Nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. DRUGO**

Ponedjeljak  
Utorak  
Srijeda  
Četvrtak  
Petak  
Subota  
Nedjelja

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Unutarnje pakiranje HDPE boca – 4 mg

**1. NAZIV LIJEKA**

TOVIAZ 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
fesoterodinfumarat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 4 mg fesoterodinfumarata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i soju lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta s produljenim oslobađanjem  
90 tableta s produljenim oslobađanjem

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/386/013 30 tableta s produljenim oslobađanjem  
EU/1/07/386/014 90 tableta s produljenim oslobađanjem

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija 8 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

TOVIAZ 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
fesoterodinfumarat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 8 mg fesoterodinfumarata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i sojin lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 tableta s produljenim oslobađanjem  
14 tableta s produljenim oslobađanjem  
28 tableta s produljenim oslobađanjem  
30 tableta s produljenim oslobađanjem  
56 tableta s produljenim oslobađanjem  
84 tableta s produljenim oslobađanjem  
98 tableta s produljenim oslobađanjem  
100 tableta s produljenim oslobađanjem

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Zatvoreno pakiranje.  
Nemojte koristiti ako je kutija otvorena.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

TOVIAZ 8 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE\_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Naljepnica na blisteru 8 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

TOVIAZ 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
fesoterodinfumarat

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG (kao logo Nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

Ponedjeljak  
Utorak  
Srijeda  
Četvrtak  
Petak  
Subota  
Nedjelja

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

Unutarnje pakiranje HDPE boca – 8 mg

**1. NAZIV LIJEKA**

TOVIAZ 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
fesoterodinfumarat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna tableta sadrži 8 mg fesoterodinfumarata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i soju lecitin: vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta s produljenim oslobađanjem  
90 tableta s produljenim oslobađanjem

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/07/386/015 30 tableta s produljenim oslobađanjem  
EU/1/07/386/016 90 tableta s produljenim oslobađanjem

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### TOVIAZ 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### TOVIAZ 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem

fesoterodinfumarat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TOVIAZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati TOVIAZ
3. Kako uzimati TOVIAZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TOVIAZ
6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

#### 1. Što je TOVIAZ i za što se koristi

TOVIAZ sadrži djelatnu tvar koja se zove fesoterodinfumarat i ona je takozvani antimuskarinski lijek koji smanjuje aktivnost pretjerano aktivnog mokraćnog mjehura i primjenjuje se u odraslih za liječenje tih simptoma.

TOVIAZ liječi simptome pretjerano aktivnog mokraćnog mjehura kao što su:

- nemogućnost kontrole mokrenja nakon pražnjenja mokraćnog mjehura (što se zove urgentna inkontinencija)
- iznenadna potreba da se isprazni mokraćni mjehur (što se zove urgencija)
- potreba da se mokraćni mjehur prazni češće nego obično (što se zove učestalo mokrenje).

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati TOVIAZ

##### Nemojte uzimati TOVIAZ:

- ako ste alergični na fesoterodin, kikiriki, soju ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6) (vidjeti dio 2, "TOVIAZ sadrži laktozu i sojino ulje")
- ako ne možete potpuno isprazniti mokraćni mjehur (zadržavanje mokraće)
- ako Vam se želudac sporo prazni (želučana retencija)
- ako imate očnu bolest koja se zove glaukom uskog kuta (visoki tlak u oku), koja nije pod kontrolom
- ako imate izrazitu slabost mišića (miastenija gravis)
- ako imate vrijedove i upalu debelog crijeva (teški ulcerozni kolitis)
- ako imate neprirodno veliko ili prošireno debelo crijevo (toksični megakolon)
- ako imate teške tegobe s jetrom
- ako imate tegobe s bubrežima ili umjerene do jake tegobe s jetrom i uzimate lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari: itrakonazol ili ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija), ritonavir, atazanavir, indinavir, sakvinavir ili nelfinavir (antivirusni lijekovi za liječenje HIV-a), klaritromicin ili telitromicin (za liječenje bakterijskih infekcija) i nefazodon (za liječenje depresije).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Fesoterodin ne mora uvijek biti pogodan lijek za Vas. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego uzmete TOVIAZ, ako nešto od sljedećeg vrijedi za Vas:

- ako imate poteškoće s potpunim pražnjenjem mokraćnog mjehura (na primjer, zbog povećanja prostate)
- ako ikad imate smanjeno pražnjenje crijeva ili bolujete od teškog zatvora
- ako se liječite zbog očne bolesti koja se zove glaukom uskog kuta
- ako imate ozbiljne tegobe s bubrezima ili jetrom, liječnik će Vam morati prilagoditi dozu
- ako imate bolest koja se zove autonomna neuropatija, koju možete primijetiti po simptomima kao što su promjene krvnog tlaka ili poremećaji crijeva ili seksualne funkcije
- ako imate bolest probavnog sustava koja utječe na prolazak i/ili probavu hrane
- ako imate žgaravicu ili često podrigivanje
- ako imate infekciju mokraćnih puteva, liječnik će Vam morati propisati neke antibiotike.

Tegobe sa srcem: Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate neko od sljedećih zdravstvenih stanja:

- imate poremećaj na EKG-u (zapisu rada srca) poznat kao produljenje QT intervala ili uzimate lijek za koji se zna da ga uzrokuje
- imate usporen rad srca (bradikardiju)
- imate bolest srca kao što je ishemijska miokarda (smanjen protok krvi kroz srčani mišić), nepravilan srčani ritam ili zatajivanje srca
- imate hipokalijemiju, koja je manifestacija izrazito niske razine kalija u krvi.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima u dobi manjoj od 18 godina zato što se tek treba ustanoviti je li u njih lijek djelotvoran i siguran.

### **Drugi lijekovi i TOVIAZ**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam reći smijete li uzimati TOVIAZ s drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove na sljedećem popisu. Uzimanje tih lijekova istovremeno s fesoterodinom može pojačati ozbiljnost i učestalost nuspojava poput suhih usta, zatvora, otežanog potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura i pospanosti.

- lijekovi koji sadrže djelatnu tvar amantadin (za liječenje Parkinsonove bolesti)
- određeni lijekovi koji se primjenjuju za poticanje kretanja crijeva ili ublažavanje želučanih grčeva te za sprječavanje mučnine kod putovanja, kao što su lijekovi koji sadrže metoklopramid.
- određeni lijekovi za liječenje psihijatrijskih bolesti, poput antidepresiva i neuroleptika.

Također obavijestite liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekovi koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari mogu povećati razgradnju fesoterodina i tako smanjiti njegov učinak: gospina trava (biljni lijek), rifampicin (za liječenje bakterijskih infekcija), karbamazepin, fenitoin i fenobarbital (koristi se, između ostaloga, za liječenje epilepsije)
- lijekovi koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari mogu povišiti razinu fesoterodina u krvi: itrakonazol ili ketokonazol (za liječenje gljivičnih infekcija), ritonavir, atazanavir, indinavir, sakvinavir ili nelfinavir (antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om), klaritromicin ili telitromicin (za liječenje bakterijskih infekcija), nefazodon (za liječenje depresije), fluoksetin ili paroksetin (za liječenje depresije ili tjeskobe), bupropion (za prestanak pušenja ili za liječenje depresije), kinidin (za liječenje aritmija) i cinakalcet (za liječenje hiperparatiroidoze).
- lijekovi koji sadrže djelatnu tvar metadon (koristi se u liječenju jakih bolova i problema s ovisnošću).



### **Trudnoća i dojenje**

Ne smijete uzimati TOVIAZ ako ste trudni jer nisu poznati učinci fesoterodina na trudnoću i nerođeno dijete.

Nije poznato izlučuje li se fesoterodin u majčino mlijeko; stoga, nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom TOVIAZ.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

TOVIAZ može izazvati zamagljeni vid, omaglicu i pospanost. ako osjetite takve učinke, nemojte upravljati vozilima, koristiti alate niti raditi na strojevima.

### **TOVIAZ sadrži laktozu i sojino ulje**

TOVIAZ sadrži laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

TOVIAZ sadrži sojino ulje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

## **3. Kako uzimati TOVIAZ**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza lijeka TOVIAZ je jedna tableta od 4 mg na dan. Ovisno o tome kako ćete odgovoriti na lijek, liječnik Vam može propisati višu dozu: jednu tabletu od 8 mg na dan.

Tabletu trebate progutati cijelu uz čašu vode. Nemojte žvakati tabletu. TOVIAZ se može uzimati s hranom ili bez nje.

Možda ćete se lakše sjetiti uzeti tabletu ako je uzimate svaki dan u isto vrijeme.

### **Ako uzmete više lijeka TOVIAZ nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više tableta nego što Vam je rečeno ili ako netko drugi slučajno uzme Vaše tablete, odmah se javite liječniku ili otidite u bolnicu po savjet. Pokažite im pakovanje s tabletama.

### **Ako ste zaboravili uzeti TOVIAZ**

Ako zaboravite uzeti tabletu, uzmite je čim se sjetite, ali nemojte uzeti više od jedne tablete na dan. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

### **Ako prestanete uzimati TOVIAZ**

Nemojte prestati uzimati TOVIAZ a da o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom jer Vam se simptomi pretjerano aktivnog mokraćnog mjehura mogu vratiti ili pogoršati nakon što prestanete uzimati TOVIAZ.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se neće javiti kod svakoga.

### **Neke nuspojave mogu biti ozbiljne**

Ozbiljne alergijske reakcije uključujući angioedem rijetko su se javljale. Ako dobijete otok lica, usta ili grla, trebate odmah prestati uzimati TOVIAZ i obratiti se svom liječniku.

### **Druge nuspojave**

#### **Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Možete imati suha usta. Taj je učinak obično blag do umjeren. Može dovesti do povećanog rizika od zubnog karijesa pa stoga treba redovito prati zube dvaput na dan i u slučaju sumnje posjetiti zubara.

#### **Česte** (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- suho oko
- zatvor
- otežana probava hrane (dispepsija)
- napinjanje ili bol prilikom pražnjenja mokraćnog mjehura (dizurija)
- omaglica
- glavobolja
- bol u želucu
- proljev
- mučnina
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- suho grlo

#### **Manje česte** (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba)

- infekcije mokraćnih puteva
- pospanost (somnolencija)
- promjene osjeta okusa (disgeuzija)
- vrtoglavica
- ospi
- suha koža
- svrbež
- osjećaj nelagode u želucu
- vjetrovi (nadutost)
- poteškoće da se potpuno isprazni mokraćni mjehur (retencija mokraće)
- odgođen početak mokrenja (oklijevanje kod mokrenja)
- izraziti umor (iscrpljenost)
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- lupanje srca
- tegobe s jetrom
- kašalj
- suhoća nosa
- grlobolja
- refluks želučane kiseline
- zamagljen vid

#### **Rijetke** (mogu se javiti u najviše 1 na 1000 osoba)

- koprivnjača
- smetenost

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete

pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati TOVIAZ

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

### Što TOVIAZ sadrži

- Djelatna tvar je fesoterodinfumarat.

#### *TOVIAZ 4 mg*

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4 mg fesoterodinfumarata, što odgovara 3,1 mg fesoterodina.

#### *TOVIAZ 8 mg*

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 8 mg fesoterodinfumarata, što odgovara 6,2 mg fesoterodina.

- Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: ksilitol, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, hipromeloza, gliceroldibehenat, talk.

Ovojnica tablete: polivinilni alkohol, titanijev dioksid (E171), makrogol (3350), talk, sojin lecitin, boja Indigo carmine aluminium lake (E132).

### Kako TOVIAZ izgleda i sadržaj pakovanja

TOVIAZ 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem su svijetloplave, ovalne, obostrano ispupčene filmom obložene tablete s utisnutim slovima 'FS' na jednoj strani.

TOVIAZ 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem su plave, ovalne, obostrano ispupčene filmom obložene tablete s utisnutim slovima 'FT' na jednoj strani.

TOVIAZ je dostupan u blister pakovanjima od 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 i 100 tableta s produljenim oslobađanjem. Osim u takvom pakovanju, TOVIAZ je dostupan i u HDPE bocama koje sadrže 30 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač**

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

### **België /Belgique / Belgien**

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

### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká Republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

### **Norge**

Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785800

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u****Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>