

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOVIAZ 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

TOVIAZ 8 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TOVIAZ 4 mg comprimate

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține fumarat de fesoterodină 4 mg, corespunzător la fesoterodină 3,1 mg.

TOVIAZ 8 mg comprimate

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține fumarat de fesoterodină 8 mg, corespunzător la fesoterodină 6,2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

TOVIAZ 4 mg comprimate

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de 4 mg conține lecitină de soia 0,525 mg și lactoză 91,125 mg.

TOVIAZ 8 mg comprimate

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de 8 mg conține lecitină de soia 0,525 mg și lactoză 58,125 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

TOVIAZ 4 mg comprimate

Comprimatele filmate de 4 mg sunt ovale, biconvexe, de culoare albastru deschis și marcate pe o față cu literele 'FS'.

TOVIAZ 8 mg comprimate

Comprimatele filmate de 8 mg sunt ovale, biconvexe, de culoare albastră și marcate pe o față cu literele 'FT'.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TOVIAZ este indicat la adulți pentru tratamentul simptomelor (polakiurie și/sau micțiuni imperioase și/sau incontinență imperioasă) care se pot asocia cu sindromul de vezică hiperactivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici)

Doza inițială recomandată este de 4 mg o dată pe zi. În funcție de răspunsul individual, doza poate fi mărită la 8 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 8 mg.

Eficacitatea tratamentului a fost observată între 2 și 8 săptămâni de la inițierea tratamentului. Ca urmare, se recomandă o re-evaluare a eficacității tratamentului pentru fiecare pacient după 8 săptămâni de la inițierea tratamentului.

La pacienții cu funcție renală și hepatică normală și cărora li se administrează concomitent inhibitori potenți ai CYP3A4, doza zilnică maximă de TOVIAZ este de 4 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

În următorul tabel este prezentată doza zilnică recomandată pentru subiecții cu insuficiență renală sau hepatică, în absența sau prezența tratamentului cu inhibitori moderați sau potenți ai izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.2).

		Inhibitori moderați ⁽³⁾ sau potenți ⁽⁴⁾ ai CYP3A4		
		Fără	Moderați	Potenți
Insuficiență renală ⁽¹⁾	Ușoară	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Trebuie evitat
	Moderată	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Contraindicat
	Severă	4 mg	Trebuie evitat	Contraindicat
Insuficiență hepatică	Ușoară	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Trebuie evitat
	Moderată	4 mg	Trebuie evitat	Contraindicat
(1) RFG ușor modificată = 50-80 ml/min; RFG moderat modificată = 30-50 ml/min; RFG sever modificată = <30 ml/min				
(2) Precauție la creșterea dozei. Vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2				
(3) Inhibitori moderați ai CYP3A4. Vezi pct. 4.5				
(4) Inhibitori potenți ai CYP3A4. Vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5				

TOVIAZ este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea TOVIAZ la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele se administrează o dată pe zi, cu apă; comprimatele trebuie înghițite întregi. TOVIAZ poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, arahide sau soia, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Retenție urinară
- Retenție gastrică
- Glaucom cu unghi îngust, necontrolat terapeutic
- Miastenia gravis
- Insuficiența hepatică severă (Child Pugh C)
- Utilizarea concomitentă a unor inhibitori potenți ai CYP3A4 la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală moderată până la severă
- Colită ulcerativă severă
- Megacolon toxic

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

TOVIAZ trebuie utilizat cu atenție la pacienții cu:

- Obstrucție a fluxului vezical urinar semnificativă din punct de vedere clinic, cu risc de retenție urinară (de exemplu mărirea clinic semnificativă a prostatei, ca urmare a hiperplaziei benigne de prostată, vezi pct. 4.3)
- Tulburări obstructive gastro-intestinale (de exemplu stenoză pilorică)
- Reflux gastro-esofagian și/sau pacienți care urmează concomitent tratament cu medicamente (cum sunt bifosonați administrați oral) care pot determina sau exacerba esofagita
- Motilitate gastro-intestinală redusă
- Neuropatie autonomă
- Glaucom cu unghi îngust, controlat terapeutic

Prescrierea și/sau modificarea dozei de fesoterodină trebuie efectuată cu precauție la pacienții la care este anticipată o expunere sistemică crescută la metabolitul activ (vezi pct. 5.1):

- Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2)
- Insuficiență renală (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2)
- Administrare concomitentă de inhibitori potenți sau moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2 și 4.5)
- Administrare concomitentă cu un inhibitor potent al CYP2D6 (vezi pct. 4.5 sau 5.2).

Creșterea dozei

La pacienții cu o asociere a acestor factori, este posibilă creșterea expunerii sistemice. Există probabilitatea apariției reacțiilor adverse antimuscarinice, dependente de doză. La grupurile populaționale unde doza poate fi mărită la 8 mg o dată pe zi, creșterea dozei trebuie precedată de o evaluare a răspunsului și tolerabilității individuale.

Cauzele organice trebuie excluse, înainte de a fi luat în considerare tratamentul cu medicamente antimuscarinice. Siguranța și eficacitatea nu au fost încă stabilite la pacienții cu o cauză neurogenă pentru hiperactivitatea mușchiului detrusor.

Înainte de inițierea tratamentului cu fesoterodină trebuie evaluate alte cauze de frecvență urinară crescută (tratament pentru insuficiență cardiacă sau boală renală). Dacă este prezentă o infecție a căilor urinare, trebuie utilizată o abordare medicală adecvată sau trebuie început tratament antibacterian.

Angioedem

Angioedemul a fost raportat ca urmare a administrării de fesoterodină, apărând, în unele cazuri, după utilizarea primei doze. În cazul apariției angioedemului, administrarea de fesoterodină trebuie întreruptă și se va institui prompt tratamentul corespunzător.

Inductori potenți ai izoenzimei CYP3A4

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de fesoterodină cu un inductor potent al izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (de exemplu carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fenitoină, sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Prelungire a intervalului QT

TOVIAZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu hipokaliemie, bradicardie și administrarea concomitentă de medicamente cunoscute că determină prelungirea intervalului QT), precum și la pacienții cu boli cardiace semnificative (de exemplu ischemie miocardică, aritmie, insuficiență cardiacă congestivă), (vezi pct.4.8), îndeosebi când sunt utilizați concomitent inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.1).

Lactoză

Comprimatele cu eliberare prelungită TOVIAZ conțin lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, de deficit de lactază Lapp sau malabsorpție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacologice

Administrarea concomitentă de fesoterodină cu alte substanțe antimuscarinice și medicamente cu proprietăți anticolinergice (de exemplu amantadină, antidepressive triciclice, anumite neuroleptice) trebuie efectuată cu precauție, deoarece poate duce la efecte terapeutice sau reacții adverse mai pronunțate (de exemplu constipație, xerostomie, somnolență, retenție urinară). Fesoterodina poate reduce efectul medicamentelor care stimulează motilitatea tractului gastro-intestinal, cum este metoclopramida.

Interacțiuni farmacocinetice

Datele *in vitro* demonstrează că metabolitul activ al fesoterodinei, la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic, nu inhibă izoenzimele CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 sau 3A4 ale citocromului P450 sau nu are efect inductiv asupra izoenzimelor CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, sau 3A4. Ca urmare, este puțin probabil ca fesoterodina să modifice clearance-ul medicamentelor metabolizate de aceste enzime.

Inhibitorii izoenzimei CYP3A4

Inhibitori potenți ai CYP3A4

Ca urmare a inhibării citocromului CYP3A4 prin administrarea concomitentă de ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, C_{max} și ASC ale metabolitului activ al fesoterodinei au crescut de 2,0 și 2,3 ori la metabolizatorii rapizi ai substraturilor CYP2D6 și de 2,1 și 2,5 ori la metabolizatorii lenți ai substraturilor CYP2D6. Ca urmare, doza maximă de fesoterodină trebuie limitată la 4 mg când se utilizează concomitent cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir (și toate schemele terapeutice cu inhibitori de protează potențați de ritonavir), saquinavir și telitromicină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inhibitori moderați ai CYP3A4

Ca urmare a blocadei asupra CYP3A4, realizată prin administrarea concomitentă a inhibitorului moderat al CYP3A4, fluconazol 200 mg de două ori pe zi timp de 2 zile, C_{max} și ASC ale metabolitului activ al fesoterodinei au crescut cu aproximativ 19%, respectiv 27%. Nu sunt recomandate ajustări ale dozei în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, fluconazol, diltiazem, verapamil și suc de grepfrut).

Inhibitori slabi ai CYP3A4

Efectul inhibitorilor slabi ai CYP3A4 (de exemplu, cimetidină) nu a fost studiat, dar nu este de așteptat ca acesta să fie mai mare decât efectul inhibitorilor moderați.

Inductori ai CYP3A4

Ca urmare a inducerii CYP3A4 prin administrarea concomitentă de rifampicină 600 mg o dată pe zi, C_{max} și ASC ale metabolitului activ al fesoterodinei au scăzut cu aproximativ 70% și respectiv 75%, după administrarea orală a 8 mg de fesoterodină.

Inducerea CYP3A4 poate determina concentrații plasmatice subterapeutice. Nu este recomandată utilizarea concomitentă de inductori ai CYP3A4 (de exemplu carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fenitoină, sunătoare) (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2D6

Interacțiunea cu inhibitori de CYP2D6 nu a fost testată clinic. Valorile medii C_{max} și ASC ale metabolitului activ sunt de 1,7 și respectiv 2 ori mai mari la metabolizatorii lenți ai substraturilor CYP2D6, în comparație cu metabolizatorii rapizi. Administrarea concomitentă a unui inhibitor potent

de CYP2D6 poate duce la o expunere mărită și evenimente adverse. Poate fi necesară o reducere a dozei la 4 mg (vezi pct. 4.4).

Contraceptive orale

Fesoterodina nu împiedică inhibarea ovulației de către contraceptivele hormonale administrate oral. În prezența fesoterodinei nu există modificări ale concentrațiilor plasmatice ale contraceptivelor orale combinate care conțin etilnilestradiol și levonorgestrel.

Warfarină

Un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși a demonstrat că administrarea fesoterodinei în doză zilnică unică de 8 mg nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau acțiunii anticoagulante a unei doze unice de warfarină.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există informații suficiente cu privire la utilizarea fesoterodinei la femeile gravide. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate cu fesoterodină la animale demonstrează embriotoxicitate minoră. În studiile privind reproducerea la animale, administrarea orală de fesoterodină la femelele gestante de șoareci și iepuri în timpul organogenezei a condus la fetotoxicitate, în cazul unor expuneri materne care au fost de 6 și, respectiv, 3 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (DMRO), pe baza evaluării ASC (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om este necunoscut. TOVIAZ nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fesoterodina/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman; ca urmare, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu TOVIAZ.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii clinice privind efectul fesoterodinei asupra fertilității la om. Rezultatele obținute din studiile efectuate pe șoareci în cazul unor expuneri de aproximativ 5 până la 19 ori mai mari decât DMRO demonstrează un efect asupra fertilității femelelor; cu toate acestea, implicațiile clinice ale acestor rezultate la animale nu sunt cunoscute (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să fie avertizate în privința lipsei informațiilor despre fertilitatea la om, iar TOVIAZ trebuie administrat numai după evaluarea individuală a riscurilor și beneficiilor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TOVIAZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Trebuie exercitată prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor din cauza posibilității apariției de reacții adverse cum sunt încetșoare a vederii, amețeli și somnolență (vezi pct 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării fesoterodinei a fost evaluată în studii clinice controlate cu placebo la un total de 2859 de pacienți cu vezică urinară hiperactivă, din care la 780 s-a administrat placebo.

Datorită proprietăților farmacologice ale fesoterodinei, tratamentul poate determina efecte antimuscarinice ușoare spre moderate, cum sunt xerostomie, xeroftalmie, dispepsie și constipație. Mai puțin frecvent poate apărea retenție urinară.

Xerostomia, singura reacție adversă foarte frecventă, a apărut cu o frecvență de 28,8% la grupul tratat cu fesoterodină, comparativ cu 8,5% la grupul la care s-a administrat placebo. Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în prima lună de tratament, cu excepția cazurilor clasificate ca retenție urinară sau cu volumul de urină rezidual post-urinare mai mare de 200 ml, care pot apare după tratament îndelungat și au fost întâlnite mai frecvent la subiecții de sex masculin, decât la cei de sex feminin.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos arată frecvența apariției reacțiilor adverse în timpul tratamentului în studiile clinice controlate cu placebo și din experiența obținută după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt raportate în acest tabel folosind următoarea convenție privind frecvența lor: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări			Infecție de tract urinar	
Tulburări psihice		Insomnie		Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli; Cefalee	Disgeuzie; Somnolență	
Tulburări oculare		Xeroftalmie	Vedere încețoșată	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij	
Tulburări cardiace			Tahicardie; Palpitații	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Uscăciune la nivelul gâtului	Durere faringolaringiană; Tuse; Uscăciune nazală	
Tulburări gastro-intestinale	Xerostomie	Durere abdominală; Diaree; Dispepsie; Constipație; Greață	Disconfort abdominal; Flatulență; Reflux gastroesofagian	
Tulburări hepatobiliare			Valori serice crescute ale ALT; Valori serice crescute ale GGT	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție; Xerodermie; Prurit	Angioedem; Urticarie
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie	Retenție urinară (incluzând senzația de micțiune incompletă; tulburări de micțiune); Urinare dificilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Oboseală	

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

În studiile clinice cu fesoterodină, cazurile de creștere pronunțată ale valorilor serice ale enzimelor hepatice au fost raportate cu frecvență de apariție similară cu frecvența de apariție în grupul la care s-a administrat placebo. Relația cu tratamentul cu fesoterodină nu este clară.

Au fost efectuate electrocardiograme la 782 de pacienți tratați cu fesoterodină 4 mg, 785 de pacienți tratați cu fesoterodină 8 mg, 222 de pacienți tratați cu fesoterodină 12 mg și 780 de pacienți la care s-a administrat placebo. Mărima intervalului corectat QT la pacienții tratați cu fesoterodină nu a fost diferită față de cea observată la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența frecvențelor de apariție a $QTc \geq 500$ ms peste valoarea de bază sau creștere a $QTc \geq 60$ ms este de 1,9% pentru doza de fesoterodină de 4 mg, de 1,3% pentru doza de fesoterodină de 8 mg, de 1,4% pentru doza de fesoterodină de 12 mg și de 1,5%, pentru placebo. Semnificația clinică a acestor rezultate va depinde de factorii de risc și de susceptibilitatea fiecărui pacient (vezi. pct 4.4).

După punerea pe piață au fost raportate cazuri de retenție urinară care au necesitat cateterizare, în general nu mai târziu de prima săptămână de tratament cu fesoterodină. Au fost implicați în special pacienți vârstnici (≥ 65 ani) de sex masculin, cu antecedente de hiperplazie benignă de prostată (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu medicamente antimuscarinice, incluzând fesoterodina, poate determina efecte anticolinergice severe.

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. În caz de supradozaj, este recomandată monitorizarea ECG; trebuie adoptate măsuri standard de susținere pentru controlul prelungirii intervalului QT.

În studiile clinice, fesoterodina a fost administrată în siguranță în doze de până la 28 mg pe zi.

În caz de supradozaj cu fesoterodină, se practică lavajul gastric și se administrează cărbunele activat. Simptomele se tratează după cum urmează:

- Efecte anticolinergice centrale severe (de exemplu halucinații, stare de excitație severă) : se tratează cu fiziostigmină
- Convulsii sau stare de excitație pronunțată: se tratează cu benzodiazepine
- Insuficiență respiratorie: se instituie ventilație mecanică
- Tahicardie: se tratează cu beta-blocante
- Retenție urinară: se tratează prin cateterizare
- Midriază: se tratează cu picături oftalmice cu pilocarpină și/sau plasarea pacientului într-o cameră întunecată

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicație a aparatului urinar, antispastice urinare, codul ATC: G04B D11.

Mecanism de acțiune

Fesoterodina este un antagonist competitiv și specific al receptorilor muscarinici. Este hidrolizat rapid și extensiv de către esterazele plasmatiche nespecifice în derivatul 5-hidroximetil, principalul său metabolit activ, care este principalul compus activ farmacologic al fesoterodinei.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea dozelor fixe de fesoterodină de 4 mg și 8 mg a fost evaluată în două studii de fază 3, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni. Au fost incluși pacienți femei (79%) și bărbați (21%) cu o vârstă medie de 58 de ani (interval între 19 și 91 de ani). Un total de 33% dintre pacienți aveau ≥ 65 de ani și 11% aveau ≥ 75 de ani.

Pacienții tratați cu fesoterodină au avut reduceri medii semnificative statistic ale numărului de micțiuni per 24 de ore și ale numărului episoadelor de incontinență urinară per 24 de ore la sfârșitul tratamentului, comparativ cu placebo. La fel, rata de răspuns (procentul pacienților care au raportat starea lor ca fiind «mult îmbunătățită» sau «îmbunătățită», utilizând o Scală de evaluare a beneficiului terapeutic alcătuită din 4 puncte) a fost semnificativ mai mare comparativ cu placebo. Mai mult, fesoterodina a îmbunătățit modificarea medie a volumului eliminat per micțiune și modificarea medie a numărului zilelor cu continență păstrată pe săptămână (vezi Tabelul 1 de mai jos).

Tabel 1: Valoarea medie a modificărilor față de valorile inițiale la sfârșitul tratamentului pentru criteriile principale și secundare de evaluare selectate

Parametru	Studiu 1				Studiu 2		
	Placebo	Fesoterodină 4 mg	Fesoterodină 8 mg	Comparator activ	Placebo	Fesoterodină 4 mg	Fesoterodină 8 mg
Numărul micțiunilor per 24 de ore#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Valoare de bază	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Modificare față de valoarea de bază	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Valoarea p		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Rata responsivilor (răspuns la tratament)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Rata responsivilor	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Valoarea p		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Numărul episoadelor de incontinență imperioasă per 24 de ore							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Valoare de bază	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Modificare față de valoarea de bază	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Valoarea p		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Numărul zilelor cu continență păstrată pe săptămână							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Valoare de bază	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Modificare față de valoarea de bază	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valoarea p		0,007	<0,001			<0,001	<0,001

Parametru	Studiu 1				Studiu 2		
	Placebo	Fesoterodină 4 mg	Fesoterodină 8 mg	Comparator activ	Placebo	Fesoterodină 4 mg	Fesoterodină 8 mg
Volumul eliminat per micțiune (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Valoarea de bază	150	160	154	154	159	152	156
Modificare față de valoarea de bază	10	27	33	24	8	17	33
Valoarea p		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

criteriile principale de evaluare

Electrofiziologie cardiacă

Efectul fesoterodinei în doze de 4 mg și 28 mg asupra intervalului QT a fost evaluat amănunțit într-un studiu cu grupuri paralele, dublu-orb, randomizat și controlat cu placebo și comparator (moxifloxacină 400 mg), cu administrare o dată pe zi, pentru o perioadă de 3 zile, la 261 subiecți femei și bărbați, cu vârsta cuprinsă între 45 și 65 de ani. Modificarea de la valorile de bază ale QTc, bazată pe metoda corectată Fridericia, nu a arătat nicio diferență între grupul cu tratament activ și cel la care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, datorită hidrolizei rapide și extensive de către esterazele plasmatice non-specifice, fesoterodina nu a fost detectată în plasmă.

Biodisponibilitatea metabolitului activ este de 52%. După administrarea orală a unei doze unice sau a dozelor repetate de fesoterodină, cuprinse în intervalul de la 4 mg la 28 mg, concentrațiile metabolitului activ din plasmă sunt proporționale cu doza. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ 5 ore. Concentrațiile plasmatice terapeutice se obțin după prima administrare de fesoterodină. Nu se acumulează după administrarea de doze repetate.

Distribuție

Afinitatea metabolitului activ pentru proteinele din plasmă este scăzută, aproximativ 50% se leagă de albumină și glicoproteina alfa-1-acidă. Volumul mediu de distribuție al metabolitului activ la starea de echilibru, după perfuzare intravenoasă, este de 169 l.

Metabolizare

După administrarea orală, fesoterodina este hidrolizată rapid și extensiv în metabolitul său activ. Metabolitul activ este metabolizat ulterior în ficat în metabolitul său carboxi, carboxi-N-desizopropil și N-desizopropil, cu implicarea izoenzimelor CYP2D6 și CYP3A4. Niciunul dintre acești metaboliți nu contribuie semnificativ la activitatea antimuscarinică a fesoterodinei. Valorile medii C_{max} și ASC ale metabolitului activ sunt mai mari de 1,7 și respectiv 2 ori, la metabolizatorii lenți ai substraturilor CYP2D6, comparativ cu metabolizatorii rapizi.

Eliminare

Metabolizarea hepatică și excreția renală contribuie semnificativ la eliminarea metabolitului activ. După administrarea orală de fesoterodină, aproximativ 70% din doza administrată a fost recuperată în urină ca metabolit activ (16%), metabolit carboxilat (34%), metabolit carboxi-N-desizopropil (18%) sau metabolit N-desizopropil (1%) și o cantitate mai mică (7%) a fost recuperată din materiile fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metabolitului activ este de aproximativ 7 ore după administrarea orală și este limitat de rata de absorbție.

Vârsta și sexul

Nu este recomandată o ajustare a dozei pentru aceste subgrupe de pacienți. Farmacocinetica fesoterodinei nu este influențată semnificativ de vârstă și sex.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica fesoterodinei nu a fost evaluată la acest grup de vârstă.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (RFG 30-80 ml/min), C_{max} și ASC ale metabolitului activ au crescut de 1,5 și respectiv 1,8 ori, comparativ cu subiecții sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min), C_{max} și ASC au crescut de 2,0 și respectiv 2,3 ori.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B), C_{max} și ASC ale metabolitului activ au crescut de 1,4 și respectiv 2,1 ori, în comparație cu subiecții sănătoși. Nu a fost studiată farmacocinetica fesoterodinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea generală, genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au evidențiat reacții relevante clinic, cu excepția celor legate de efectul farmacologic al substanței active.

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere au demonstrat embriotoxicitate minoră, la doze apropiate de cele toxice materne (creștere a numărului de resorbții, pierderi pre-implantare și post-implantare).

S-a demonstrat că la concentrații plasmatice: supraterapeutice, metabolitul activ al fesoterodinei inhibă curentul de K^+ în canalele clonate corepunzătoare genei umane ether-à-go-go (hERG) și prelungeste durata potențialului de acțiune (repolarizare 70% și 90%) în fibrele Purkinje izolate canine. Cu toate acestea, în testele efectuate la câini conștienți, metabolitul activ nu a avut efect asupra intervalelor QT și QTc la concentrații plasmatice de cel puțin 33 de ori mai mari decât media concentrației plasmatice maxime libere la subiecți umani care sunt metabolizatori rapizi și de 21 de ori mai mari decât cea măsurată la subiecții care sunt metabolizatori lenți prin CYP2D6, după administrarea unei doze zilnice de 8 mg de fesoterodină.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară în primele stadii de viață efectuat la șoareci, fesoterodina administrată în doze de până la 45 mg/kg și zi nu a avut niciun efect asupra funcției de reproducere la mascul. La 45 mg/kg și zi, s-a observat o scădere a numărului de corpi galbeni, de locuri de implantare și de feteși viabili la femelele de șoareci, în cazul administrării de fesoterodină timp de 2 săptămâni anterior împerecherii și continuând până în ziua 7 de gestație. Dozele la care nu s-a observat niciun efect (NOEL) la mamă și dozele NOEL pentru efectele asupra funcției de reproducere și dezvoltării embrionare în primele stadii de viață au fost în ambele cazuri, de 15 mg/kg și zi. Pe baza evaluării ASC, a rezultat că expunerea sistemică a fost de 0,6 până la 1,5 ori mai mare la șoareci decât la oameni, la doza maximă recomandată la om (DMRO), iar evaluarea pe baza concentrației plasmatice maxime a demonstrat că expunerea la șoareci a fost de 5 până la 9 ori mai mare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Xilitol

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Dibehenat de glicerol
Talc

Film

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Lecitină de soia
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele TOVIAZ 4 mg și 8 mg sunt ambalate în blistere din aluminiu-aluminiu, în cutii conținând 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 sau 100 comprimate. De asemenea, comprimatele TOVIAZ 4 mg și 8 mg pot fi ambalate și în flacoane din PEÎD conținând 30 sau 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TOVIAZ 4 mg comprimate

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 comprimate

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 Aprilie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 martie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie 4 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOVIAZ 4 mg comprimate cu eliberare prelungită
fumarat de fesoterodină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de fesoterodină 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și lecitină de soia: vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate cu eliberare prelungită
14 comprimate cu eliberare prelungită
28 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
56 comprimate cu eliberare prelungită
84 comprimate cu eliberare prelungită
98 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Ambalaj sigilat
A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deschis.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

TOVIAZ 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Etichetarea blisterului 4 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOVIAZ 4 mg comprimate cu eliberare prelungită
fumarat de fesoterodină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca logo al Deținătorului de APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Ambalaj primar flacon PEÎD - 4 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOVIAZ 4 mg comprimate cu eliberare prelungită
fumarat de fesoterodină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de fesoterodină 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și lecitină de soia: vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/386/013 30 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/07/386/014 90 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie 8 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOVIAZ 8 mg comprimate cu eliberare prelungită
fumarat de fesoterodină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de fesoterodină 8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și lecitină de soia: a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate cu eliberare prelungită
14 comprimate cu eliberare prelungită
28 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
56 comprimate cu eliberare prelungită
84 comprimate cu eliberare prelungită
98 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Ambalaj sigilat
A nu se utiliza dacă ambalajul a fost deschis.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

TOVIAZ 8 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Etichetarea blisterului 8 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOVIAZ 8 mg comprimate cu eliberare prelungită
fumarat de fesoterodină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG (ca logo al Deținătorului de APP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni
Marți
Miercuri
Joi
Vineri
Sâmbătă
Duminică

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Ambalaj primar flacon PEÎD - 8 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TOVIAZ 8 mg comprimate cu eliberare prelungită
fumarat de fesoterodină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține fumarat de fesoterodină 8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și lecitină de soia: vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/386/015 30 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/07/386/016 90 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

TOVIAZ 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

TOVIAZ 8 mg comprimate cu eliberare prelungită

fumarat de fesoterodină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este TOVIAZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați TOVIAZ
3. Cum să luați TOVIAZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TOVIAZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este TOVIAZ și pentru ce se utilizează

TOVIAZ conține o substanță activă numită fumarat de fesoterodină și este un așa numit tratament antimuscarinic, care reduce activitatea vezicii urinare hiperactive și este utilizat la adulți pentru tratamentul simptomelor acestei afecțiuni.

TOVIAZ este utilizat pentru tratamentul simptomelor vezicii urinare hiperactive, cum sunt:

- incapacitate de a controla momentul în care vă goliți vezica urinară (numită incontinență imperioasă)
- nevoie urgentă de a urina fără avertisment prealabil (micționare imperioasă)
- nevoie de a vă goli vezica urinară mai des decât obișnuiți (numită frecvență crescută a urinării)

2. Ce trebuie să știți înainte să luați TOVIAZ

Nu luați TOVIAZ:

- dacă sunteți alergic la fesoterodină, la arahide sau soia sau la oricare dintre celelalte componente ale TOVIAZ (prezentate la punctul 6) (vezi și pct. 2, „TOVIAZ conține lactoză și ulei de soia”)
- dacă nu puteți să vă goliți vezica urinară complet (retenție urinară)
- dacă stomacul dumneavoastră se golește încet (retenție gastrică)
- dacă aveți o afecțiune a ochiului numită glaucom cu unghi îngust (presiune intraoculară mare), care nu este controlat terapeutic
- dacă aveți o slăbiciune exagerată a mușchilor (miastenia gravis)
- dacă aveți ulcerație și inflamare a colonului (colită ulcerativă severă)
- dacă aveți un colon neobișnuit de larg sau dilatat (megacolon toxic)
- dacă aveți probleme severe ale ficatului.
- dacă aveți probleme cu rinichii sau probleme ale ficatului moderate până la severe și luați medicamente care conțin una dintre următoarele substanțe active: itraconazol sau ketoconazol (folosite pentru tratamentul infecțiilor cu ciuperci), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir sau nelfinavir (medicament antiviral pentru tratarea HIV), claritromicină sau telitromicină (folosite pentru tratamentul infecțiilor cu bacterii) și nefazodonă (folosit pentru tratamentul depresiei)

Atenționări și precauții

Fesoterodina poate să nu fie întodeauna potrivită pentru dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați TOVIAZ, dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații:

- dacă aveți dificultăți în golirea completă a vezicii urinare (de exemplu din cauza măririi prostatei)
- dacă ați avut vreodată tranzit intestinal redus sau suferiți de constipație severă
- dacă urmați tratament pentru o boală de ochi numită glaucom cu unghi îngust
- dacă aveți probleme severe ale rinichilor sau ficatului, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza
- dacă aveți o boală numită neuropatie autonomă pe care ați sesizat-o în urma simptomelor cum sunt modificări ale valorilor tensiunii arteriale sau tulburări ale intestinelor sau funcțiilor sexuale
- dacă aveți o tulburare gastrointestinală care vă afectează tranzitul intestinal sau/și digestia
- dacă aveți senzație de arsură în capul pieptului sau eructații.
- dacă aveți o infecție a căilor urinare, medicul dumneavoastră vă poate prescrie unele antibiotice

Probleme ale inimii: discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre următoarele situații

- aveți o anomalie ECG (electrocardiograma, care arată modul în care vă bate inima) cunoscută ca prelungire a intervalului QT sau luați orice medicament cunoscut că prelungește intervalul QT
- aveți o frecvență redusă a bătăilor inimii (bradicardie)
- aveți o boală cardiacă, cum sunt ischemie miocardică (irigare sanguină redusă a mușchiului inimii), dereglări ale frecvenței normale a bătăilor inimii sau insuficiență cardiacă
- aveți hipokaliemie, care este o manifestare a cantității de potasiu anormal de scăzută în sânge.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani pentru că încă este nevoie să se stabilească dacă va fi eficient pentru ei și dacă va fi sigur.

TOVIAZ împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă puteți sau nu să luați TOVIAZ împreună cu alte medicamente.

Vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Utilizarea acestora în același timp cu fesoterodină poate duce la agravarea și creșterea frecvenței reacțiilor adverse, cum sunt uscăciune a gurii, constipație, dificultate în a vă goli complet vezica urinară sau somnolență.

- medicamente care conțin substanța activă amantadină (utilizate în tratamentul bolii Parkinson)
- anumite medicamente utilizate pentru stimularea tranzitului intestinal sau pentru a ușura spasmele și crampele gastrice și pentru a preveni răul de mișcare, cum sunt medicamentele care conțin metoclopramidă.
- anumite medicamente utilizate în tratamentul bolilor psihice, cum sunt antidepresivele și neurolepticele.

Vă rugăm, de asemenea, să îl informați pe medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente

- medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active și care pot accentua descompunerea fesoterodinei și, ca urmare, scăderea efectelor sale: sunătoare (preparat din plante), rifampicină (utilizată pentru tratamentul infecțiilor bacteriene), carbamazepină, fenitoină și fenobarbital (utilizat, printre altele, în tratamentul epilepsiei)
- medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active și care pot crește concentrația fesoterodinei din sânge: itraconazol sau ketoconazol (utilizate în tratamentul infecțiilor fungice), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir sau nelfinavir (medicamente antivirale utilizate în tratamentul HIV), claritromicină sau telitromicină (utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene), nefazodonă (utilizată în tratamentul depresiei), fluoxetină sau paroxetină

(utilizate pentru tratamentul depresiei sau anxietății), bupropion (utilizat pentru renunțarea la fumat sau pentru tratamentul depresiei), chinidină (utilizată pentru tratamentul aritmiei) și cinacalcet (utilizat pentru tratamentul hiperparatiroidiei).

- medicamente care conțin ca substanță activă metadona (utilizată în tratamentul durerii severe sau al problemelor legate de toxicomanie)

Sarcina și alăptarea

Nu luați TOVIAZ dacă sunteți gravidă, deoarece efectele fesoterodinei asupra sarcinii și fătului nu sunt cunoscute.

Nu se cunoaște dacă fesoterodina este excretată în laptele uman; de aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu TOVIAZ.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

TOVIAZ poate determina vedere încețoșată, amețeli, și somnolență. Dacă manifestați oricare dintre aceste simptome nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

TOVIAZ conține lactoză și ulei de soia

TOVIAZ conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

TOVIAZ conține ulei de soia. Dacă sunteți alergic(ă) la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

3. Cum să luați TOVIAZ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială recomandată de TOVIAZ este de un comprimat de 4 mg pe zi. În funcție de modul în care răspundeți la acest medicament, medicul vă poate prescrie o doză mai mare - un comprimat de 8 mg pe zi.

Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă. Nu mestecați comprimatul. TOVIAZ poate fi luat cu sau fără alimente.

Pentru a vă aminti mai ușor să vă luați medicamentul, ați putea încerca să-l luați în fiecare zi la aceeași oră.

Dacă luați mai mult TOVIAZ decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât v-au fost recomandate sau dacă altcineva ia din greșeală comprimatele dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la spital. Arătați-le ambalajul comprimatelor.

Dacă uitați să luați TOVIAZ

Dacă uitați să luați un comprimat, administrați-l imediat ce vă amintiți, dar nu luați mai mult de un comprimat pe zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați TOVIAZ

Nu încetați să luați TOVIAZ fără a discuta cu medicul dumneavoastră, deoarece simptomele de vezică urinară hiperactivă pot reapărea sau se pot agrava odată ce încetați să luați TOVIAZ.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Au apărut rar reacții adverse grave, între care este inclus și agioedemul. Trebuie să încetați să luați TOVIAZ și să-l contactați imediat pe medicul dumneavoastră dacă începe să vi se umfle fața, gura sau gâtul.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Este posibil să apară uscăciunea gurii. De regulă, această reacție este ușoară sau moderată. Aceasta poate duce la o creștere a riscului de apariție a cariilor dentare. De aceea, trebuie să vă spălați pe dinți în mod regulat, de două ori pe zi, și să mergeți la medicul dentist dacă nu sunteți siguri.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- uscăciune a ochilor
- constipație
- probleme în digerarea alimentelor (dispepsie)
- eforturi sau dureri în timpul urinării (disurie)
- amețeli
- dureri de cap
- dureri de stomac
- diaree
- senzație de rău (greață)
- tulburări ale somnului (insomnie)
- uscăciune a gâtului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecții la nivelul tractului urinar
- somnolență
- dificultăți de percepere a gustului (disgeuzie)
- vertij
- erupție pe piele
- piele uscată
- mâncărime
- senzație de disconfort la nivelul stomacului
- gaze intestinale (flatulență)
- dificultate în a vă goli complet vezica urinară (retenție urinară)
- întârziere la eliminarea urinei (dificultate la inițierea jetului urinar)
- oboseală extremă
- creștere a frecvenței bătăilor inimii (tahicardie)
- palpitații
- probleme ale ficatului
- tuse
- uscăciune a nasului
- durere de gât
- reflux gastric acid
- vedere încețoșată

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- urticarie
- confuzie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează TOVIAZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține TOVIAZ

- Substanța activă este fumarat de fesoterodină.

TOVIAZ 4 mg

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține fumarat de fesoterodină 4 mg, echivalent cu fesoterodină 3,1 mg.

TOVIAZ 8 mg

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține fumarat de fesoterodină 8 mg, echivalent cu fesoterodină 6,2 mg.

- Celelalte componente sunt:

Nucleu: xilitol, lactoză monohidrat, celuloză monocristalină, hipromeloză, dibehenat de glicerol, talc.
Film: alcool polivinilic, dioxid de titan (E171), macrogol (3350), talc, lecitină de soia, lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Cum arată TOVIAZ și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate cu eliberare prelungită TOVIAZ 4 mg sunt ovale, cu ambele fețe curbate spre exterior, de culoare albastru deschis și sunt marcate pe una dintre fețe cu literele „FS”.

Comprimatele filmate cu eliberare prelungită TOVIAZ 8 mg sunt ovale, cu ambele fețe curbate spre exterior, de culoare albastră, și sunt marcate pe una dintre fețe cu literele „FT”.

TOVIAZ este disponibil în cutii cu blistere conținând 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 și 100 comprimate cu eliberare prelungită. Suplimentar, TOVIAZ este disponibil în flacoane din PEÎD conținând 30 sau 90 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

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

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

Česká Republika
Pfizer PFE, SPOL. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161