

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV 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 ⁽³⁾ ili jaki ⁽⁴⁾ inhibitori CYP3A4		
		ne uzimaju se	umjereno jaki	jaki
Oštećenje funkcije bubrega ⁽¹⁾	blago	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	potrebno je izbjegavati
	umjereno	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	kontraindicirano
	teško	4 mg	potrebno je izbjegavati	kontraindicirano
Oštećenje funkcije jetre	blago	4→8 mg ⁽²⁾	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 mlađe od 6 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost lijeka TOVIAZ u djece u dobi od 6 do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci navedeni su u dijelovima 5.1 i 5.2, ali se ne može dati preporuka za doziranje.

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 mokraće
- 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 mokraće (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. Neki slučajevi mogu biti povezani s oticanjem u gornjim dišnim putevima te mogu biti po život opasni. 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 mokraćne.

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 mokraćne ili volumen zaostale mokraćne 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.

Klasa organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
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 sredoprsta		suho grlo	faringolaringealna bol; kašalj; suhoća nosa	
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	bol u abdomenu; proljev; dispepsija; konstipacija; mučnina	nelagoda u abdomenu; flatulencija, gastroezofagealni refluks	oralna hipoestezija
Poremećaji jetre i žuči			povišena ALT; povišena GGT	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip; suha koža; svrbež	angioedem; urtikarija

Klasa organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija	retencija mokraće (uključujući osjećaj zaostajanja mokraće u mjehuru; poremećaj mokrenja); otežan početak mokrenja	
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 radnika 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 ≥ 65 godina, a 11% u dobi od ≥ 75 godina.

Fesoterodinom liječeni bolesnici su, na kraju liječenja, imali statistički značajno smanjenu srednju vrijednost broja mokrenja u 24 sata i broja 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 srednju vrijednost promjene volumena izmokrene mokraće po mokrenju i prosječnu promjenu broja kontinentnih dana tjedno (vidjeti niže tablicu 1).

Tablica 1: Srednje vrijednosti promjene od početka do završetka liječenja za primarne i odabrane sekundarne mjere ishoda

Parametar	Ispitivanje 1			Aktivni komparator	Ispitivanje 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg		Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
Broj mokrenja u 24 sata#							
	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
Stopa odgovora (odgovor na liječenje)#							
	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

Parametar	Ispitivanje 1			Aktivni komparator	Ispitivanje 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg		Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
Broj epizoda urgentne inkontinencije u 24 sata							
	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
Broj kontinentnih dana tjedno							
	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
P-vrijednost		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Izmokreni volumen po mokrenju (ml)							
	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

primarne mjere ishoda

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.

Pedijatrijska populacija

Fesoterodin je procijenjen u randomiziranom, otvorenom ispitivanju koje je obuhvaćalo 12-tjednu fazu ispitivanja djelotvornosti nakon koje je slijedila faza 12-tjednog produžetka ispitivanja sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora. Ispitane su dvije kohorte. U Kohorti 1 je 124 bolesnika tjelesne težine > 25 kg primalo fiksnu dozu tableta fesoterodina od 4 mg ili 8 mg jedanput na dan ili tablete aktivnog komparatora oksibutinina XL. U fazi produžetka ispitivanja sigurnosti primjene bolesnici randomizirani za primanje tableta aktivnog komparatora prešli su na tablete fesoterodina od 4 mg ili 8 mg (koje je odredio ispitivač). U Kohorti 2 je 57 bolesnika tjelesne težine ≤ 25 kg primalo fiksnu dozu fesoterodina od 2 mg ili 4 mg u obliku ispitivanih kuglica u kapsuli jedanput na dan. U fazi produžetka ispitivanja sigurnosti primjene bolesnici su nastavili primati dozu fesoterodina za koju su bili randomizirani. Za uključenje u ispitivanje bolesnici su trebali imati stabilnu neurološku bolest i klinički ili urodinamički dokazanu prekomjernu neurogenu aktivnost detrusora (vidjeti dio 4.2).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti za obje kohorte bila je srednja vrijednost promjene maksimalnog cistometrijskog kapaciteta mokraćnog mjehura (engl. *maximum cystometric bladder capacity*, MCBC) od početnih vrijednosti u 12. tjednu. Liječenje tabletama fesoterodina od 4 mg ili

8 mg dovelo je do poboljšanja u mjeri primarnog ishoda djelotvornosti, MCBC-u, od početka ispitivanja do 12. tjedna kod pedijatrijskih bolesnika u Kohorti 1, uz brojčano veće promjene od početnih vrijednosti zabilježene za tablete fesoterodina od 8 mg, u usporedbi s tabletama fesoterodina od 4 mg. Liječenje fesoterodinom u obliku kuglica u kapsuli od 2 mg i 4 mg dovelo je do poboljšanja od početnih vrijednosti do 12. tjedna u mjeri primarnog ishoda djelotvornosti, MCBC-u, kod pedijatrijskih bolesnika u Kohorti 2, uz brojčano veće promjene od početnih vrijednosti za fesoterodin u obliku kuglica u kapsuli od 4 mg, u usporedbi s fesoterodinom u obliku kuglica u kapsuli od 2 mg.

Tablica 2: Srednja početna vrijednost i promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u maksimalnom cistometrijskom kapacitetu mokraćnog mjehura (ml)

	Kohorta 1 (tjelesna težina > 25 kg)			Kohorta 2 (tjelesna težina ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg tableta	Feso 8 mg tableta	Oksibutinin XL	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Početna vrijednost	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Promjena od početne vrijednosti (95% CI) ^a	58,12 (28,84; 87,39)	83,36 (54,22; 112,49)	87,17 (56,82; 117,53)	23,49 (3,03; 43,95)	40,17 (20,84; 59,50)
p-vrijednost naspram početne vrijednosti ^a	0,0001	<0,0001	<0,0001	-- ^b	-- ^b

Kratice: BIC = kuglice u kapsuli (engl. *beads-in-capsule*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); Feso = fesoterodin, N = broj bolesnika s dostupnim početnim mjerenjima.

Početna vrijednost je definirana kao zadnje dostupno mjerenje prije početka liječenja.

- Na temelju analize modela kovarijance s elementima za ispitivanu skupinu, početni maksimalni cistometrijski kapacitet mokraćnog mjehura i početnu težinu. Zadnje provedeno opažanje/početno opažanje korišteno je za umetanje vrijednosti koje nedostaju.
- Nije bila planirana provjera hipoteze za Kohortu 2 te stoga nisu navedene p-vrijednosti.

Mjere sekundarnog ishoda

Liječenje tabletama fesoterodina od 4 mg ili 8 mg dovelo je do statistički značajnih poboljšanja u urodinamičkoj mjeri volumena mokraćnog mjehura kao mjere sekundarnog ishoda pri prvoj nevoljnoj kontrakciji detrusora.

Najčešće prijavljivane nuspojave u fazi ispitivanja djelotvornosti bile su: proljev, suha usta, zatvor, bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem abdomenu) i glavobolja. Te su blage do umjerene nuspojave u skladu s farmakološkim, antimuskarinskim svojstvima fesoterodina. Zabilježena su povećanja srčane frekvencije u bolesnika koji su primali lijek TOVIAZ koje nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Ukupno gledano, sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora bio je sličan onome zabilježenom u odraslih osoba sa sindromom pretjerano aktivnog mokraćnog mjehura.

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. Izloženosti zdravih odraslih ispitanika 5-HMT-u u stanju dinamičke ravnoteže nakon primljenih tableta fesoterodina od 4 mg i 8 mg jedanput na dan sažeto su prikazane u tablici 3.

Tablica 3: Sažeti prikaz geometrijske srednje vrijednosti [% CV] farmakokinetičkih parametara za aktivni metabolit nakon doziranja fesoterodina u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih ispitanika u dobi od 18 do 50 godina

Doza/formulacija	N	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/ml)
4 mg jednom dnevno/tableta	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg jednom dnevno/tableta	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Kratice: $AUC_{tau,ss}$ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže tijekom 24-satnog intervala doziranja; $C_{max,ss}$ = najviša koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže; CV = koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*); N = broj bolesnika s farmakokinetičkim podacima.

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

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora, tjelesnom težinom od 35 kg i statusom ekstenzivnog metabolizatora putem enzima CYP2D6, koji primaju tablete fesoterodina, procjenjuje se da srednje vrijednosti prividnog peroralnog klirensa, volumena distribucije i konstante brzine apsorpcije 5-HMT-a iznose približno 72 l/h, 68 l odnosno 0,09 h⁻¹. Procjenjuje se da vrijednost T_{max} i poluvijek 5-HMT-a iznose približno 2,55 h odnosno 7,73 h. Kao i kod odraslih osoba, procjenjuje se da je izloženost 5-HMT-u kod slabih metabolizatora putem enzima CYP2D6 približno 2 puta veća u usporedbi s ekstenzivnim metabolizatorima.

Post-hoc procjene izloženosti pedijatrijskih bolesnika 5-HMT-u u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene tableta fesoterodina od 4 mg i 8 mg jedanput na dan sažeto su prikazane u tablici 4.

Tablica 4: Sažeti prikaz geometrijske srednje vrijednosti [% CV] farmakokinetičkih parametara za aktivni metabolit nakon doziranja fesoterodina u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora ili pretjerano aktivnim mokraćnim mjehurom, tjelesne težine > 25 kg

Dob	Doza/formulacija	N	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
6 do 17 godina (bolesnici s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora)	4 mg jednom dnevno/tableta	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg jednom dnevno/tableta	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 do 17 godina (bolesnici s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora ili pretjerano aktivnim mokraćnim mjehurom)	8 mg jednom dnevno/tableta ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹ doziranje je započeto s 4 mg jedanput na dan tijekom 4 tjedna te je povećano na 8 mg jedanput na dan tijekom sljedeća 4 tjedna.

Kratice: AUC_{tau,ss} = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže tijekom 24-satnog intervala doziranja; C_{max,ss} = najviša koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže; CV = koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*); N = broj bolesnika s farmakokinetičkim podacima.

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
gliceroldibehenat
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 potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim 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>.

PRILOG II.

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

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

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

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 LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva 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).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

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. NAZIV 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

Serijski

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

Označivanje na blisteru 4 mg

1. NAZIV LIJEKA

TOVIAZ 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem
fesoterodinfumarat

2. NAZIV 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 – 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. NAZIV 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

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

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. NAZIV 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

Označivanje na blisteru 8 mg

1. NAZIV LIJEKA

TOVIAZ 8 mg tablete s produljenim oslobađanjem
fesoterodinfumarat

2. NAZIV 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 – 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. NAZIV 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: Informacije 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 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. Pogledajte 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 pakiranja 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) (pogledajte 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 ishemija 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 kretnji 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 hiperparatireoze).
- 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 otiđite u bolnicu po savjet. Pokažite im pakiranje 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 one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Ozbiljne alergijske reakcije uključujući angioedem rijetko su se javljale. Ako dobijete oticanje lica, usta ili grla, trebate odmah prestati uzimati TOVIAZ i obratiti se svom liječniku budući da to može biti po život opasno.

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 (somnia) (somnolencija)
- promjene osjeta okusa (disgeuzija)
- vrtoglavica
- osip
- 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
- utrnulost oko ustiju (oralna hipoestezija)

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 pakiranju radi zaštite od vlage.

Nemojte nikakve lijekove baciti 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 pakiranja 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 pakiranja

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

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

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

Česká republika
Pfizer, spol. sr.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 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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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 22817690

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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