

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter

TOVIAZ 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

TOVIAZ 4 mg tabletter

Hver depottablett inneholder fesoterodinfumarat 4 mg som tilsvarer 3,1 mg fesoterodin.

TOVIAZ 8 mg tabletter

Hver depottablett inneholder fesoterodinfumarat 8 mg som tilsvarer 6,2 mg fesoterodin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

TOVIAZ 4 mg tabletter

Hver 4 mg depottablett inneholder 0,525 mg soyalecitin og 91,125 mg laktose.

TOVIAZ 8 mg tabletter

Hver 8 mg depottablett inneholder 0,525 mg soyalecitin og 58,125 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

TOVIAZ 4 mg tabletter

4 mg tabletter er lyseblå, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte og preget med bokstavene "FS" på den ene siden.

TOVIAZ 8 mg tabletter

8 mg tabletter er blå, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte og preget med bokstavene "FT" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TOVIAZ er indisert til voksne for symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme ved overaktiv blære.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (inkludert eldre)

Anbefalt startdose er 4 mg én gang daglig. Basert på individuell respons kan dosen økes til 8 mg én gang daglig. Maksimal daglig dose er 8 mg.

Fullstendig behandlingseffekt er sett etter 2 til 8 uker. Derfor bør virkningen hos den enkelte pasient evalueres etter 8 ukers behandling.

Hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon, og som får samtidig behandling med potent CYP3A4-hemmer, bør den maksimale daglige dosen av TOVIAZ være 4 mg én gang daglig (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Følgende tabell viser daglig doseringsanbefaling for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon under fravær og nærvær av moderate og potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.2).

		Moderate ⁽³⁾ eller potente ⁽⁴⁾ CYP3A4-hemmere		
		Ingen	Moderat	Potent
Nedsatt nyrefunksjon ⁽¹⁾	Mild	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Bør unngås
	Moderat	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Kontraindisert
	Kraftig	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert
Nedsatt leverfunksjon	Mild	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Bør unngås
	Moderat	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert
(1) Mild GFR = 50-80 ml/min; Moderat GFR = 30-50 ml/min; Kraftig GFR = <30 ml/min				
(2) Forsiktig doseøkning. Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2				
(3) Moderate CYP3A4-hemmere. Se pkt. 4.5				
(4) Potente CYP3A4-hemmere. Se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5				

TOVIAZ er kontraindisert hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av TOVIAZ hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av TOVIAZ hos barn i alderen 6 til 17 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas én gang daglig sammen med væske og svelges hele. TOVIAZ kan administreres med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, peanøtter eller soya eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Urinretensjon
- Ventrikkretensjon
- Ukontrollert trangvinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C)
- Samtidig bruk av potent CYP3A4-hemmer hos pasienter med moderat til kraftig nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- Alvorlig ulcerøs kolitt
- Toksisk megakolon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

TOVIAZ bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- Betydelig hindret blæretømming med fare for urinretensjon (f.eks. klinisk signifikant forstørret prostata på grunn av benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.3)
- Obstruktiv sykdom i mage-tarmkanalen (f.eks. pylorusstenose)
- Gastroøsofageal refluks og/eller samtidig bruk av legemidler (som for eksempel orale bisfosfonater) som kan føre til eller forverre en øsofagitt
- Nedsatt gastrointestinal motilitet
- Autonom nevropati
- Kontrollert trangvinkelglaukom

Forsiktighet må utvises når fesoterodin forskrives eller opptitreres til pasienter som forventes å ha en økt eksponering for den aktive metabolitten (se pkt. 5.1):

- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
- Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
- Samtidig administrering av potente eller moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5)
- Samtidig administrering av en potent CYP2D6-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2).

Doseøkninger

Hos pasienter som har en kombinasjon av disse faktorene forventes en ekstra økning i eksponeringen. Doseavhengige antimuskariske bivirkninger vil sannsynligvis oppstå. I populasjoner hvor dosen kan økes til 8 mg én gang om dagen, bør en evaluering av individuell respons og toleranse gjøres før doseøkningen.

Organiske årsaker må utelukkes før man vurderer behandling med antimuskariner. Sikkerhet og effekt er hittil ikke fastslått hos pasienter med en nevrologisk årsak til overaktiv detrusor.

Andre årsaker til hyppig vannlating (behandling av hjertesvikt eller nyresykdom) må vurderes før man begynner behandling med fesoterodin. Ved forekomst av urinveisinfeksjon må man behandle på passende medisinsk måte/sette i gang antibakteriell behandling.

Angioødem

Angioødem har blitt rapportert med fesoterodin og har i noen tilfeller oppstått etter første dose. Noen tilfeller kan være assosiert med hevelse i øvre luftveier og kan være livstruende. Hvis angioødem forekommer, skal fesoterodin avsluttes og egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Potente CYP3A4-indusere

Samtidig bruk av fesoterodin med en potent CYP3A4-induser (dvs. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

QT-forlengelse

TOVIAZ bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for QT-forlengelse (f.eks. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet) og relevante tidligere hjertesykdommer (f.eks. myokardiell iskemi, arytmier, medfødt hjertesvikt), (se pkt. 4.8). Dette gjelder spesielt når man tar potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Laktose

TOVIAZ depottabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakologiske interaksjoner

Man bør være forsiktig med samtidig administrasjon av fesoterodin og andre legemidler som har antimuskariske eller antikolinerge egenskaper (f.eks. amantadin, trisykliske antidepressiva, enkelte nevroleptika) ettersom dette kan medføre uttalte terapeutiske følger og bivirkninger (f.eks. forstoppelse, munntørrehet, søvnighet, urinretensjon).

Fesoterodin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer motiliteten i mage-tarmkanalen, som for eksempel metoklopramid.

Farmakokinetiske interaksjoner

In vitro data viser at den aktive metabolitten i fesoterodin ikke hemmer CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, eller inducerer CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 eller 3A4 ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. Derfor er det lite sannsynlig at fesoterodin endrer clearance av legemidler som også metaboliseres av disse enzymerne.

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere

Etter hemming av CYP3A4 gjennom samtidig administrasjon av ketokonazol 200 mg to ganger daglig, økte C_{max} og AUC for den aktive metabolitten i fesoterodin med 2,0 og 2,3 ganger hos pasienter med rask CYP2D6-metabolisme og 2,1 og 2,5 ganger hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme. Derfor bør den maksimale dosen av fesoterodin begrenses til 4 mg når det brukes samtidig med en potent CYP3A4-hemmer (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (og alle ritonavirforsterkede PI-regimer) sakinavir og telitromycin) (se pkt. 4.2 og 4.4)).

Moderate CYP3A4-hemmere

Etter blokkade av CYP3A4 ved samtidig administrasjon av den moderate CYP3A4-hemmeren flukonazol 200 mg 2 ganger daglig i 2 dager økte C_{max} og AUC for den aktive metabolitten til fesoterodin med hhv. ca 19 % og 27 %. Det anbefales ingen dosejustering ved nærvær av moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, flukonazol, diltiazem, verapamil og grapefrukt juice).

Svake CYP3A4-hemmere

Effekten av svake CYP3A4-hemmere (f.eks. cimetidin), ble ikke undersøkt; den forventes ikke å være større enn effekten til moderate hemmere.

CYP3A4-induserere

Etter induksjon av CYP3A4 gjennom samtidig administrasjon av rifampicin 600 mg én gang daglig, avtok C_{max} og AUC for den aktive metabolitten i fesoterodin med henholdsvis ca. 70 % og 75 % etter oral administrasjon av fesoterodin 8 mg.

Induksjon av CYP3A4 kan føre til subterapeutiske plasmanivåer. Samtidig bruk med CYP3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke (se pkt. 4.4.).

CYP2D6-hemmere

Interaksjon med CYP2D6-hemmere ble ikke klinisk testet. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC for den aktive metabolitten er henholdsvis 1,7 og 2 ganger høyere hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme sammenliknet med pasienter med høy CYP2D6-metabolisme. Samtidig administrasjon av en potent CYP2D6-hemmer kan resultere i en økt eksponering og bivirkninger. En dosereduksjon til 4 mg kan være nødvendig (se pkt. 4.4.).

Orale prevensjonsmidler

Fesoterodin svekker ikke orale, hormonelle prevensjonsmidlers hemming av eggløsning. Det skjer ingen endringer i plasmakonsentrasjonen i kombinerte orale prevensjonsmidler som inneholder etinylestradiol og levonorgestrel ved bruk av fesoterodin.

Warfarin

En klinisk studie med friske frivillige har vist at fesoterodin 8 mg én gang daglig ikke har noen signifikant effekt på farmakokinetikk eller antikoagulerende effekt av en enkeltdose warfarin.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av fesoterodin hos gravide kvinner.

Reproduksjonstoksiske studier med fesoterodin hos dyr viser mindre embryotoksisitet. I reproduksjonsstudier hos dyr førte oral administrasjon av fesoterodin til drektige mus og kaniner under organogenese til føtotoksisitet ved maternale eksponeringer som var hhv. 6 og 3 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD), basert på AUC (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. TOVIAZ anbefales derfor ikke ved graviditet.

Amming

Det er ukjent om fesoterodin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker; derfor bør ikke TOVIAZ brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Det er ikke utført kliniske studier for å vurdere effekten av fesoterodin på human fertilitet. Funn hos mus ved eksponeringer på cirka 5 til 19 ganger MRHD viser en effekt på fertilitet hos hunner, men de kliniske implikasjonene av disse funnene hos dyr er ikke kjent (se pkt. 5.3). Kvinner i fertil alder bør gjøres oppmerksom på manglende fertilitetsdata for mennesker, og TOVIAZ bør bare gis etter en individuell vurdering av nytte og risiko.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TOVIAZ har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Forsiktighet må utvises når man kjører bil eller bruker maskiner på grunn av mulige bivirkninger som f.eks. uklart syn, svimmelhet og søvnighet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Fesoterodins sikkerhet ble evaluert i placebokontrollerte, kliniske studier som omfattet totalt 2 859 pasienter med overaktiv blære, hvorav 780 fikk placebo.

På grunn av fesoterodins farmakologiske egenskaper, kan behandling medføre svake til moderate antimuskulære bivirkninger som munntørrehet, tørre øyne, dyspepsi og forstoppelse. Urinretensjon kan oppstå i sjeldne tilfeller.

Munntørrehet, den vanligste bivirkningen, oppstod med en hyppighet på 28,8 % i fesoterodin-gruppen sammenlignet med 8,5 % i placebogruppen. Størstedelen av bivirkningene oppstod i løpet av den første måneden med behandling med unntak av urinretensjon eller mer enn 200 ml gjenstående urin i urinblæren, noe som kunne oppstå etter langtidsbehandling og var vanligere hos menn enn hos kvinner.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser hyppigheten av behandlingsutløste bivirkninger som oppstod under placebokontrollerte, kliniske forsøk og ved bruk etter markedsføring. Bivirkningene er rapportert i denne tabellen med følgende frekvenser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Svært vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sjelden
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon	
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet		Forvirrings-tilstand
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet; Hodepine	Smaksforstyrrelse; Somnolens	
Øyesykdommer		Tørre øyne	Uklart syn	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer			Takykardi; Palpitasjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Tørr hals	Smerte i faryngolarynks; Hoste; Nesetørhet	
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet	Abdominale smerter; Diaré; Dyspepsi; Forstoppelse; Kvalme	Abdominalt ubehag; Flatulens, Gastroesofageal refluks	Oral hypoestesi
Sykdommer i lever og galleveier			Økning i ALAT; Økning i GGT	
Hud- og underhudssykdommer			Utslett; Tørr hud; Kløe	Angioødem; Urticaria
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri	Urinretensjon (inkludert følelse av resturin; sykkelig trang til vannlating); Forsinket vannlating	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Fatigue	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske forsøk med fesoterodin, skilte ikke hyppigheten av rapporterte kasus med forhøyede leverenzymers seg fra placebogruppen. Forbindelsen til behandling med fesoterodin er uklar.

Man tok elektrokardiogram av 782 pasienter som ble behandlet med 4 mg, 785 som ble behandlet med 8 mg, 222 som ble behandlet med 12 mg fesoterodin og 780 med placebo. Det korrigerte QT-intervallet i hjerterefrekvens hos pasienter som ble behandlet med fesoterodin avvok ikke fra det man så hos pasienter behandlet med placebo. Forekomstgraden av $QTc \geq 500$ ms etter behandlingsstart eller QTc -økning på ≥ 60 ms er henholdsvis 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % og 1,5 % for

fesoterodin 4 mg, 8 mg, 12 mg og placebo. Den kliniske relevansen av disse funnene vil avhenge av individuelle pasientrisikofaktorer og deres mottakelighet (se pkt. 4.4).

Etter markedsføring er det sett tilfeller av urinretensjon hvor kateterisering har vært nødvendig, vanligvis iløpet av den første behandlingsuken med fesoterodin. Dette er i hovedsak sett hos eldre mannlige pasienter (>65 år) som tidligere har hatt benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Overdosering med antimuskarine midler, inkludert fesoterodin, kan føre til alvorlige antikolinerge virkninger. Behandling bør være symptomatisk og støttende. Det anbefales EKG-overvåkning ved overdosering; man bør ta i bruk standard støttetiltak for styring av QT-forlengelse. Fesoterodin har i kliniske studier blitt sikkert administrert i doser opptil 28 mg/dag.

Hvis det skulle skje en overdosering av fesoterodin, bør pasienter behandles med ventrikkelskylling og medisinsk kull. Symptomer bør behandles på følgende måte:

- Alvorlige antikolinerge sentralnervøse effekter (f.eks. hallusinasjoner, uttalt eksitasjon): behandle med fysostigmin.
- Krampetrekninger eller utpreget eksitasjon: Behandle med benzodiazepiner
- Respirasjonsproblemer: Behandle med kunstig åndedrett
- Takykardi: Behandle med betablokkere
- Urinretensjon: Behandle med kateterisering
- Mydriasis: Behandle med pilokarpin øyedråper og/eller pasienten bør plasseres i et mørkt rom.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, urologiske spasmolytika, ATC-kode: G04B D11.

Virkningsmekanisme

Fesoterodin er en kompetitiv, spesifikk muskarinreseptorantagonist. Den blir raskt og i stor utstrekning hydrolysert av uspesifikke plasmaesteraser til 5-hydroksymetyl-derivatet, dens primære aktive metabolitt, som er det dominante aktive farmakologiske prinsippet i fesoterodin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av fastsatte doser av fesoterodin 4 mg og 8 mg ble evaluert i to randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte fase 3-studier av 12-ukers varighet. Kvinnelige (79 %) og mannlige (21 %) pasienter med en gjennomsnittsalder på 58 år (fra 19-91 år) var med i studien. I alt var 33 % av pasientene ≥ 65 år og 11 % var ≥ 75 år.

Pasienter som ble behandlet med fesoterodin hadde en statistisk signifikant gjennomsnittsreduksjon av antall vannlatinger pr. 24 timer og i antall episoder av urgeinkontinens pr. 24 timer sammenlignet med placebo ved slutten av behandlingen. Likeledes var responsprosenten (% av pasienter som rapporterte at tilstanden deres hadde "forbedret seg betydelig" eller "forbedret seg" på en 4-punkts behandlingsnytteskala) signifikant høyere med fesoterodin sammenlignet med placebo. Dessuten forbedret fesoterodin gjennomsnittsendringen i tømningsevolumet pr. tilfelle av vannlating, og gjennomsnittendringen i antall kontinensdager pr. uke (se Tabell 1 nedenfor).

Tabell 1: Gjennomsnittendringer fra behandlingsstart til -slutt for primære og utvalgte sekundære endepunkt

Parameter	Studie 1				Studie 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg	Aktiv komparator	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
Antall vannlatinger pr. 24 timer #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Behandlingsstart	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Endringer fra behandlingsstart	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-verdi		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Responder rate (behandlingsreaksjon) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Svarprosent	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p-verdi		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Antall episoder av urgeinkontinens pr. 24 timer							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Behandlingsstart	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Endringer fra behandlingsstart	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-verdi		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Antall kontinensdager pr. uke							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Behandlingsstart	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Endringer fra behandlingsstart	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-verdi		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Tømningsvolum pr. vannlating (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Behandlingsstart	150	160	154	154	159	152	156
Endringer fra behandlingsstart	10	27	33	24	8	17	33
p-verdi		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primære endepunkt

Hjertets elektrofysiologi

Effekten av fesoterodin 4 mg og 28 mg på QT-intervallet ble grundig evaluert i en dobbeltblind, randomisert, placebo- og positivkontrollert (moksifloksacin 400 mg) parallellgruppestudie med behandling én gang daglig over en periode på 3 dager på 261 menn og kvinner i alderen 45 til 65 år. Endring fra baseline i QTc basert på Fridericia korreksjonsmetode viste ikke noen forskjell mellom gruppen som fikk aktiv behandling og placebogruppen.

Pediatrik populasjon

Fesoterodin ble evaluert i en randomisert, åpen studie bestående av en 12-ukers effektfasestudie etterfulgt av en 12-ukers sikkerhetsforlengelsesfase hos pediatrike pasienter fra 6 til 17 år med en nevrologisk årsak til overaktiv detrusor. Studien besto av to kohorter. I kohort 1 fikk 124 pasienter som veide > 25 kg, en fast dose fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter én gang daglig eller tabletter av

aktiv komparator oksybutynin XL. I sikkerhetsforlengelsesfasen ble pasienter randomisert til tabletter av aktiv komparator byttet til fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter (utprøverbestemt). I kohort 2 fikk 57 pasienter som veide ≤ 25 kg, en fast dose fesoterodin 2 mg eller 4 mg av utprøvningslegemidlet med kuler-i-kapsel-formulering (beads-in-capsule; BIC) én gang daglig. I sikkerhetsforlengelsesfasen fortsatte pasientene på dosen av fesoterodin som de hadde blitt randomisert til. For å kunne delta i studien måtte pasientene ha stabil nevrologisk sykdom og klinisk eller urodynamisk påvist nevrologisk årsak til overaktiv detrusor (se pkt. 4.2).

Det primære effektendepunktet for begge kohortene var gjennomsnittlig endring fra baseline i maksimal cystometrisk blærekapasitet (MCBC) ved uke 12. Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter resulterte i forbedringer fra baseline til uke 12 i det primære effektendepunktet, MCBC, for pediatriske pasienter i kohort 1, med numerisk høyere endringer fra baseline for fesoterodin 8 mg tabletter enn for fesoterodin 4 mg tabletter. Behandling med fesoterodin 2 mg og 4 mg BIC resulterte i forbedringer fra baseline til uke 12 i det primære effektendepunktet, MCBC, for pediatriske pasienter i kohort 2, med numerisk høyere endringer fra baseline for fesoterodin 4 mg BIC enn for fesoterodin 2 mg BIC.

Tabell 2: Gjennomsnitt ved baseline og endring fra baseline til uke 12 i maksimal cystometrisk blærekapasitet (ml)

	Kohort 1 (kroppsvikt > 25 kg)			Kohort 2 (kroppsvikt ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg tablett	Feso 8 mg tablett	Oksybutynin XL	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Baseline	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Endring fra baseline (95 % KI) ^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-verdi vs. baseline ^a	0,0001	<0,0001	<0,0001	-- ^b	-- ^b

Forkortelser: BIC = beads-in-capsule (kuler-i-kapsel); KI = konfidensintervall; Feso = fesoterodin, N = antall pasienter som har en baseline-måling; vs. = versus.

Baseline er definert som den siste tilgjengelige målingen før behandlingsstart.

- Basert på en analyse av kovariansmodell med termer for behandlingsgruppe, maksimal cystometrisk blærekapasitet ved baseline og vekt ved baseline. Siste observasjon videreført / observasjon ved baseline ble brukt for å beregne manglende verdier.
- Ingen hypotesetesting var planlagt for kohort 2, derfor presenteres det ingen p-verdier.

Sekundære endepunkter

Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter resulterte i statistisk signifikante forbedringer i det urodynamiske målet for sekundært endepunkt, som var blærevolum ved første ufrivillige detrusorkontraksjon.

De vanligst rapporterte bivirkningene i effektfasen var diaré, munntørrehet, forstoppelse, magesmerter (inkludert smerter i øvre del av magen) og hodepine. Disse milde til moderate bivirkningene stemmer overens med de farmakologiske, antimuskarine egenskapene til fesoterodin. Økning i hjertefrekvens ble observert hos pasienter som fikk TOVIAZ, men dette var ikke assosiert med kliniske symptomer. Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter med nevrologisk årsak til overaktiv detrusor lik den som ble observert hos voksne med overaktiv blære-syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon, på grunn av hurtig og ekstensiv hydrolyse av uspesifikke plasmaesteraser, ble ikke fesoterodin påvist i plasma.

Den aktive metabolittens biotilgjengelighet er 52 %. Etter oral administrasjon av én eller flere doser av fesoterodin i doser fra 4 mg til 28 mg, er plasmakonsentrasjonene av den aktive metabolitten proporsjonale med dosen. Eksponeringen ved steady-state av 5-HMT hos friske voksne personer etter fesoterodin 4 mg og 8 mg tabletter én gang daglig er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Sammendrag av geometriske gjennomsnittlige [% VK] farmakokinetiske parametere for den aktive metabolitten etter steady-state-dosering av fesoterodin hos friske voksne personer, 18 år til 50 år

Dosering/formulering	N	$C_{max,ss}$ (nanog/ml)	$AUC_{tau,ss}$ (nanog*t/ml)
4 mg én gang daglig/tablett	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg én gang daglig/tablett	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Forkortelser: $AUC_{tau,ss}$ = areal under konsentrasjon/tid-kurven ved steady-state over 24-timers doseringsintervall; $C_{max,ss}$ = maksimal plasmakonsentrasjon ved steady-state; VK = variasjonskoeffisient; N = antall pasienter med PK-data.

Det maksimale plasmanivået nås etter ca. 5 timer. Terapeutiske plasmanivåer oppnås etter den første administrasjonen av fesoterodin. Det skjer ingen akkumulering etter administrasjon av flere doser.

Distribusjon

Den aktive metabolittens plasmaproteinbinding er lav med ca. 50 % bundet til albumin og alfa-1-syre glykoprotein. Det gjennomsnittlige steady-state fordelingsvolumet etter intravenøs infusjon av den aktive metabolitten er 169 l.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon hydrolyseres fesoterodin raskt og i stor utstrekning til sin aktive metabolitt. Den aktive metabolitten metaboliseres ytterligere i leveren til sin karboksy-, karboksy-N-desisopropyl- og N-desisopropylmetabolitt med innblanding av CYP2D6 og CYP3A4. Ingen av disse metabolittene bidrar betydelig til fesoterodins antimuskarine aktivitet. Den aktive metabolittens gjennomsnittlige C_{max} og AUC øker opptil henholdsvis 1,7 ganger og 2 ganger hos personer med langsom metabolisme for CYP2D6 sammenlignet med personer med rask metabolisme.

Eliminasjon

Levermetabolisme og nyreutskilling bidrar i betydelig grad til å utskille den aktive metabolitten. Etter oral administrasjon av fesoterodin, ble ca. 70 % av den administrerte dosen funnet igjen i urinen i form av den aktive metabolitten (16 %), karboksymetabolitt (34 %), karboksy-N-desisopropylmetabolitt (18 %) eller N-desisopropylmetabolitt (1 %), i tillegg til at en mindre mengde (7 %) ble funnet igjen i avføringen. Den terminale halveringstiden for den aktive metabolitten etter oral administrasjon er ca. 7 timer og er begrenset av absorpsjonshastigheten.

Alder og kjønn

Det anbefales ingen dosejusteringer i disse undergruppene. Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper påvirkes ikke i betydelig grad av alder og kjønn.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år som veier 35 kg, har nevrologisk årsak til overaktiv detrusor, er raske omsettere (extensive metabolisers) via CYP2D6 og får fesoterodintabletter, er gjennomsnittsverdiene for tilsynelatende oral clearance, distribusjonsvolum og absorpsjonshastighetskonstant for 5-HMT estimert til å være henholdsvis ca. 72 l/t, 68 l og 0,09 t⁻¹. T_{max} og halveringstid for 5-HMT er estimert til å være henholdsvis ca. 2,55 timer og 7,73 timer. Som for voksne ble 5-HMT-eksponeringen hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme estimert til å være omtrent 2 ganger høyere sammenliknet med pasienter med rask metabolisme.

Post-hoc-estimatene av steady-state-eksponeringer av 5-HMT hos pediatriske pasienter etter fesoterodin 4 mg og 8 mg tablettér én gang daglig er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Sammendrag av geometriske gjennomsnittlige [% VK] farmakokinetiske parametere for den aktive metabolitten etter steady-state-dosering av fesoterodin hos pediatriske pasienter som veier > 25 kg og har NDO eller OAB

Alder	Dosering/formulering	N	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*t/ml)
6 til 17 år (pasienter med NDO)	4 mg én gang daglig/tablett	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg én gang daglig/tablett	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 til 17 år (pasienter med NDO eller OAB)	8 mg én gang daglig/tablett ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹ Dosering startet med 4 mg daglig i 4 uker og ble økt til 8 mg daglig i de neste 4 ukene.

Forkortelser: AUC_{tau,ss} = areal under konsentrasjon/tids-kurven ved steady-state over 24-timers doseringsintervall; C_{max,ss} = maksimal plasmakonsentrasjon ved steady-state; VK = variasjonskoeffisient; N = antall pasienter med PK-data.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med svakt eller moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30 – 80 ml/min), økte den aktive metabolittens C_{max} og AUC med opptil henholdsvis 1,5 ganger og 1,8 ganger sammenlignet med friske personer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), økte C_{max} og AUC med henholdsvis 2,0 og 2,3 ganger.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B), økte den aktive metabolittens C_{max} og AUC med henholdsvis 1,4 ganger og 2,1 ganger sammenlignet med friske personer. Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper har ikke blitt studert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier av farmakologi, generell toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet har man ikke observert noen relevante kliniske effekter, unntatt de forbundet med legemidlets farmakologiske effekt.

Reproduksjonsstudier har minimal embryotoksisitet (fosterskade) ved tilnærmet toksiske maternelle doser (økt antall resorpsjoner, preimplantasjons- og postimplantasjonstap).

Supraterapeutiske konsentrasjoner av fesoterodins aktive metabolitt har vist seg å hemme K⁺-spenning i klonede hERG- (human ether-à-go-go-related gener) kanaler og forlenge aksjonspotensialets varighet (70 % og 90 % repolarisering) i isolerte Purkinje-fibre fra hunder. Men hos hunder ved bevissthet hadde den aktive metabolitten ingen effekt på QT og QTc-intervallet ved plasmaeksponeringer på minst 33 ganger høyere enn gjennomsnittstoppen for fri plasmakonsentrasjon hos mennesker som har omfattende metabolisme, og 21 ganger høyere enn målt hos personer som hadde langsommere CYP2D6-metabolisme etter fesoterodin 8 mg én gang daglig.

I en studie på fertilitet og tidlig utvikling av embryo hos mus hadde fesoterodin ingen effekt på reproduksjonsfunksjon eller fertilitet hos hanner ved doser opptil 45 mg/kg/dag. Ved 45 mg/kg/dag ble et lavere antall corpus lutea, implantasjonssteder og levedyktige fostre observert hos hunnmus som fikk administrert fesoterodin i 2 uker før paring og til og med dag 7 i drektighetsperioden. Morens ”No-Observed-Effect-Level” (NOEL) og NOEL for effekter på reproduksjonen og tidlig utvikling av embryo var begge 15 mg/kg/dag. Basert på AUC, var systemisk eksponering 0,6 til 1,5 ganger høyere hos mus enn hos mennesker ved MRHD, mens eksponeringen hos mus basert på maksimal plasmakonsentrasjon var 5 til 9 ganger høyere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Xylitol

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Hypromellose

Glyseroldibehenat

Talkum

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol

Titaniumdioksid (E171)

Makrogol (3350)

Talkum

Soyalecitin

Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

TOVIAZ 4 mg og 8 mg tabletter er pakket i aluminium-aluminium blistere i esker som inneholder 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 eller 100 tabletter. I tillegg er TOVIAZ 4 mg og 8 mg tabletter tilgjengelig i bokser av HDPE som inneholder 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

TOVIAZ 4 mg tabletter

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 tabletter

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. april 2007

Dato for siste fornyelse: 15. mars 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong 4 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 4 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og soyalecitin: se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Forseglet pakning
Skal ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TOVIAZ 4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisteretikett 4 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Indre emballasje boks av HDPE - 4 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 4 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 4 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og soyalecitin: se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
<NN>

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong 8 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 8 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og soyalecitin: se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Forseglet pakning
Skal ikke brukes hvis pakningen har vært åpnet

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

TOVIAZ 8 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

<NN>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blisteretikett 8 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

Indre emballasje boks av HDPE - 8 mg

1. LEGEMIDLETS NAVN

TOVIAZ 8 mg depottabletter
fesoterodinfumarat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 8 mg fesoterodinfumarat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og soyalecitin: se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 depottabletter
90 depottabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
<NN>

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

TOVIAZ 4 mg depottabletter

TOVIAZ 8 mg depottabletter

fesoterodinfumarat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TOVIAZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TOVIAZ
3. Hvordan du bruker TOVIAZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TOVIAZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TOVIAZ er og hva det brukes mot

TOVIAZ inneholder et aktivt virkestoff kalt fesoterodinfumarat, og er en såkalt antimuskarin behandling som reduserer aktiviteten til en overaktiv blære og det brukes til å behandle symptomene hos voksne.

TOVIAZ brukes ved behandling av symptomer på overaktiv blære slik som

- at du ikke har evne til å kontrollere når du later vannet (kalt urgeinkontinens)
- at du må løpe til toalettet uten forvarsel (kalt økt vannlatingstrang)
- at du må gå på toalettet oftere enn vanlig (kalt forhøyet urinfrekvens).

2. Hva du må vite før du bruker TOVIAZ

Bruk ikke TOVIAZ:

- dersom du er allergisk overfor fesoterodin, peanøtter eller soya, eller noen av de andre innholdsstoffene i TOVIAZ (listet opp i avsnitt 6) (se pkt. 2, "TOVIAZ inneholder laktose og soya")
- dersom du ikke greier å tømme blæren fullstendig (urinretensjon)
- dersom magen din tømmer seg sakte (ventrikelretensjon)
- dersom du har ubehandlet trangvinkelglaukom (høyt trykk i øynene)
- dersom du har uttalt muskelsvakhhet (myasthenia gravis)
- dersom du har sårdannelse og betennelse i tykktarmen (alvorlig ulcerøs kolitt)
- dersom du har akutt utspiling av tykktarmen (toksisk megakolon)
- dersom du har alvorlige leverproblemer
- dersom du har nyreproblemer eller moderate til alvorlige leverproblemer og bruker legemidler som inneholder noen av følgende virkestoff: itraconazol eller ketokonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner), ritonavir, atazanavir, indinavir, sakonavir eller nelfinavir (antivirale legemidler til behandling av hiv), klaritromycin eller telitromycin (brukes til behandling av bakterielle infeksjoner) og nefazodon (brukt til behandling av depresjon).

Advarsler og forsiktighetsregler

Fesoterodin er kanskje ikke alltid egnet for deg. Dersom noe av det nedenstående gjelder deg, må du snakke med lege før du tar TOVIAZ:

- dersom du har problemer med å tømme urinblæren fullstendig (for eksempel som følge av forstørret prostata)
- dersom du har opplevd nedsatt fordøyelse eller lider av alvorlig forstoppelse
- dersom du er under behandling for en øyelidelse som heter trangvinkelglaukom
- dersom du har alvorlig nyre- eller leversykdom kan det være nødvendig at legen tilpasser dosen din
- dersom du har en sykdom som kalles autonom nevropati som påvirker blodtrykket, eller sykdom i tarmsystemet eller seksualfunksjonen
- dersom du har en mage-tarmsykdom som påvirker passasje og/eller fordøyelse av mat
- dersom du sliter med halsbrann eller raping
- dersom du har en urinveisinfeksjon, kan legen din måtte forskrive antibiotika.

Hjertesykdommer: Snakk med legen din hvis du lider av noen av følgende sykdommer

- du har unormalt EKG (elektrokardiogram) kjent som forlenget QT-intervall eller du tar noen legemidler som kan forårsake dette
- du har langsom hjerterytme (bradykardi)
- du lider av en hjertesykdom så som myokardiell iskemi (reduisert blodstrøm til hjertemuskelen), uregelmessige hjerteslag eller hjertesvikt
- du har hypokalemi, noe som gir unormalt lave nivåer av kalium i blodet.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, fordi det enda ikke er fastslått hvorvidt det virker hos dem og om det er sikkert.

Andre legemidler og TOVIAZ

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Legen vil fortelle deg om du kan bruke TOVIAZ sammen med andre legemidler.

Snakk med lege dersom du tar legemidler i henhold til følgende liste. Å ta dem på samme tid som fesoterodin kan føre til at bivirkninger som munntørrehet, forstoppelse, problemer med å tømme urinblæren fullstendig eller søvnighet, blir mer alvorlige eller opptrer oftere.

- legemidler som inneholder virkestoffet amantadin (brukes til behandling av Parkinsons sykdom).
- visse legemidler som øker bevegeligheten i mage-tarmkanalen eller lindrer magekramper eller spasmer og forebygger reisesyke, som legemidler som inneholder metoklopramid.
- visse legemidler som brukes i behandling av psykiatriske sykdommer, som antidepressiva og nevroleptika.

Vennligst informer også legen din dersom du tar ett eller flere av følgende legemidler:

- legemidler som inneholder ett eller flere virkestoffer som kan øke nedbrytingen av fesoterodin og dermed minske fesoterodins effekt: Johannesurt (naturlegemiddel), rifampicin (brukes for å behandle bakterieinfeksjoner), karbamazepin, fenytoin og fenobarbital (brukes bl.a. til behandling av epilepsi).
- legemidler som inneholder ett eller flere av de følgende virkestoffene som kan øke blodnivåene av fesoterodin: Itrakonazol, eller ketokonazol (brukes til behandling av soppinfeksjoner), ritonavir, atazanavir, indinavir, sakinavir eller nelfinavir (antivirale legemidler til behandling av HIV), klaritromycin eller telitromycin (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner), nefazodon (brukes til behandling av depresjon), fluoksetin eller paroksetin (brukes til behandling av depresjon eller angst), bupropion (brukes til røykeavvenning og for å behandle depresjon), kinidin (brukes til å behandle arrytmier) og cinacalcet (brukes til å behandle hyperparatyreoidisme).
- legemidler som inneholder virkestoffet metadon (brukes til behandling av sterk smerte og misbruksproblemer).

Graviditet og amming

Du bør ikke ta TOVIAZ hvis du er gravid, ettersom effektene av fesoterodin på graviditet og det ufødte barnet er ukjent.

Det er ukjent om fesoterodin utskilles i brystmelk; derfor anbefales det ikke å amme under behandling med TOVIAZ.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

TOVIAZ kan forårsake uklart syn, svimmelhet og søvnighet. Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

TOVIAZ inneholder laktose og soyaolje

TOVIAZ inneholder laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

TOVIAZ inneholder soyaolje. Ikke bruk dette legemidlet hvis du er allergisk mot peanøtter eller soya.

3. Hvordan du bruker TOVIAZ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Anbefalt startdose av TOVIAZ er én 4 mg tablett daglig. Basert på hvordan du reagerer på legemidlet kan legen din forskrive en høyere dose; én 8 mg tablett daglig.

Tabletten skal svelges hel sammen med et glass vann. Ikke tygg tabletten. TOVIAZ kan tas med eller uten mat.

Ta gjerne legemidlet på samme tid hver dag for å gjøre det enklere å huske tabletten.

Dersom du tar for mye av TOVIAZ

Kontakt lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis andre har fått i seg ditt legemiddel ved et uhell. Ta med og vis frem pakken med tablettene.

Dersom du har glemt å ta TOVIAZ

Hvis du har glemt å ta en tablett, ta tabletten med en gang du husker det, men ikke ta mer enn én tablett daglig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med TOVIAZ

Ikke avbryt behandlingen med TOVIAZ uten å snakke med legen, ettersom symptomene forbundet med overaktiv urinblære kan vende tilbake eller forverres når du slutter å ta TOVIAZ.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert angioødem, forekommer sjelden. Du må slutte å ta TOVIAZ og kontakte legen din umiddelbart dersom du utvikler hevelser i ansiktet, munnen eller halsen, da dette kan være livstruende.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

Du kan oppleve munntørrehet. Denne bivirkningen er som regel mild eller moderat. Dette kan føre til en høyere risiko for hull i tennene (karies). Du bør derfor pusse tennene regelmessig to ganger daglig og oppsøke tannlege hvis du er usikker.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- tørre øyne
- forstoppelse
- problemer med å fordøye mat (dyspepsi)
- ansenhet eller smerte under vannlating (dysuri)
- svimmelhet
- hodepine
- magesmerter
- diaré
- kvalmefølelse
- søvnproblemer (insomni)
- tørr hals

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- urinveisinfeksjon
- søvnighet (somnolens)
- tap av smakssans (dysgeusi)
- svimmelhet som kalles vertigo
- utslett
- tørr hud
- kløe
- en følelse av ubehag i magen
- luft i magen (flatulens)
- problemer med å tømme blæren fullstendig (urinretensjon)
- utsatt vannlating (urinhesitasjon)
- ekstrem tretthet (utmattelse)
- økt hjerterefrekvens (takykardi)
- hjertebank
- leverproblemer
- hoste
- nesetørrehet
- vondt i halsen
- sure oppstøt (av magesyre)
- uklart syn

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer)

- elveblest (urtikaria)
- forvirring
- nummenhet i munnen (oral hypoestesi)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TOVIAZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisteret etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TOVIAZ

- Virkestoffet er fesoterodinfumarat.

TOVIAZ 4 mg

Hver depottablett inneholder 4 mg fesoterodinfumarat, tilsvarende 3,1 mg fesoterodin.

TOVIAZ 8 mg

Hver depottablett inneholder 8 mg fesoterodinfumarat, tilsvarende 6,2 mg fesoterodin.

- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjernen: xylitol, laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, glyseroldebehenat, talkum.

Drasjeringen: polyvinylalkohol, titaniumdioksid (E171), makrogol (3350), talkum, soyalecitin, indigokarmin aluminiumlakk (E132).

Hvordan TOVIAZ ser ut og innholdet i pakningen

TOVIAZ 4 mg depottabletter er lyseblå, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte og preget med bokstavene "FS" på den ene siden.

TOVIAZ 8 mg depottabletter er blå, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte og preget med bokstavene "FT" på den ene siden.

TOVIAZ er tilgjengelig i blisterpakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 og 100 depottabletter. I tillegg er TOVIAZ tilgjengelig i bokser av HDPE med 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.