

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TOVIAZ 4 mg depottabletti

TOVIAZ 8 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

TOVIAZ 4 mg tabletit

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

TOVIAZ 8 mg tabletit

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

TOVIAZ 4 mg tabletit

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

TOVIAZ 8 mg tabletit

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

TOVIAZ 4 mg tabletit

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

TOVIAZ 8 mg tabletit

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien vanhuks)

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

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

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

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

TOVIAZ-valmistetta ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville henkilöille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

TOVIAZ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

TOVIAZ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 6–17 vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta sen perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

- Toksinen paksusuolen laajentuma (megakoolon).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

TOVIAZ-valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, joilla on

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

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

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

Annoksen suurentaminen

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

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

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

Angioedeema

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

Vahvat CYP3A4:n indusoiijat

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

QT-ajan pidentyminen

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

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakologiset yhteisvaikutukset

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

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

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

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

CYP3A4:n estäjät

Vahvat CYP3A4:n estäjät

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

Kohtalaisen vahvat CYP3A4:n estäjät

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

Heikot CYP3A4:n estäjät

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

CYP3A4:n indusoijat

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

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

CYP2D6:n estäjät

Yhteisvaikutusta CYP2D6:n estäjien kanssa ei ole tutkittu kliinisesti. CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla aktiivisen metaboliitin keskimääräinen $C_{\max}$ -arvo 1,7-kertaistui ja AUC-arvo 2-kertaistui

verrattuna nopeisiin metaboliiniin. Vahvan CYP2D6:n estäjän samanaikainen anto voi johtaa altistuksen suurenemiseen ja haittatapahtumiin. Annos on ehkä pienennettävä 4 mg:aan (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Fesoterodiini ei heikennä suun kautta otettavien hormoniehkäisyvalmisteiden aikaansaamaa ovulaation suppressiota. Fesoterodiinin käytön yhteydessä ei esiinny muutoksia etinyyliestradiolia ja levonorgestreeliä sisältävien suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden pitoisuuksissa plasmassa.

Varfariini

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Sydänfilmi otettiin 782:lta 4 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta, 785:ltä 8 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta, 222:lta 12 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta ja 780:ltä lumelääkettä saaneelta potilaalta. Fesoterodiinilla hoidettujen potilaiden sydämensykkeen suhteen korjattu QT-aika oli sama kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. QTc oli ≥ 500 ms lähtötilanteen jälkeen tai QTc-aika oli pidentynyt ≥ 60 ms eri hoitoryhmissä seuraavasti: 1,9 %/4 mg fesoterodiinia, 1,3 %/8 mg fesoterodiinia, 1,4 %/12 mg fesoterodiinia ja 1,5 %/lumelääke. Näiden löydösten kliininen merkitys riippuu yksittäisen potilaan riskitekijöistä ja senhetkisistä alttiuksista (ks. kohta 4.4).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Lumelääkkeeseen verrattuna keskimääräiset virtsaamiskerrat / 24 h ja pakkoinkontinenssikerrat / 24 h hoidon lopussa vähenivät fesoterodiinilla hoidetuilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi. Samoin hoitovaste (kuinka monta %:a potilaista ilmoitti tilansa "parantuneen huomattavasti" tai "parantuneen" 4-portaisella hoitoyhödyn asteikolla mitattuna) oli fesoterodiinilla merkitsevästi parempi kuin lumelääkkeellä. Lisäksi fesoterodiini paransi keskimääräistä muutosta, joka tapahtui virtsamäärässä virtsaamiskertaa kohti sekä niiden päivien lukumäärässä viikkoa kohti, jolloin virtsankarkailua ei tapahtunut (katso seuraava taulukko 1).

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

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

Eritetty virtsamäärä (ml) / virtsaamiskerta							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Lähtö-tilanne	150	160	154	154	159	152	156
Muutos lähtötilanteesta	10	27	33	24	8	17	33
p-arvo		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001
# ensisijaiset päätetapahtumat							

Sydämen elektrofysiologia

4 mg ja 28 mg fesoterodiiniannosten vaikutusta QT-aikaan on arvioitu perusteellisesti fesoterodiinia lumelääkkeeseen ja vaikuttavaan vertailuaineeseen (moksifloksasiini 400 mg) vertaillessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa käytettiin rinnakkaisryhmiä. Tutkimuksessa 261:lle 45–65-vuotiaalle mies- ja naispotilaalle annettiin hoitoa kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Aktiivisia hoitoja ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä ei todettu eroja Fridericia-kaavalla korjatun QT-ajan muuttumisessa lähtötilanteesta.

Pediatriset potilaat

Fesoterodiinia arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa, joka käsitti 12 viikkoa kestäneen tehoa koskeneen tutkimusvaiheen ja sen jälkeen 12 viikkoa kestäneen turvallisuutta koskeneen jatkovaiheen. Tutkimuksessa oli mukana 6–17-vuotiaita pediatria potilaita, joilla oli virtsarakon seinämälihaksen neurogeeninen yliaktiivisuus. Kahta kohorttia tutkittiin. Kohortissa 1 oli 124 potilasta, jotka painoivat > 25 kg ja jotka saivat kiinteän fesoterodiiniannoksen 4 mg tai 8 mg tabletteina kerran päivässä tai aktiivisena vertailuaineena pitkävaikutteisia oksibutyiniinitabletteja. Aktiivista vertailuainetta sisältäviä tabletteja saamaan satunnaistettujen potilaiden hoidoksi vaihdettiin turvallisuutta koskeneessa jatkovaiheessa 4 mg:n tai 8 mg:n fesoterodiinitabletti (tutkijan kohdentamana). Kohortissa 2 oli 57 potilasta, jotka painoivat ≤ 25 kg ja jotka saivat kiinteän 2 mg tai 4 mg fesoterodiiniannoksen kerran päivässä kokeellisenaläkemuoitona (kapseliin pakatut rakeet, beads-in-capsule, BIC). Turvallisuutta koskeneessa jatkovaiheessa potilaat jatkoivat heille satunnaistetun fesoterodiiniannoksen käyttöä. Tutkimukseen mukaan tulo edellytti, että potilailla oli vakaa neurologinen sairaus ja kliinisesti tai urodynaamisesti osoitettu virtsarakon seinämälihaksen neurogeeninen yliaktiivisuus (ks. kohta 4.2).

Kummassakin kohortissa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli virtsarakon maksimaalisen kystometrisen kapasiteetin keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 12. Hoito 4 mg:n tai 8 mg:n fesoterodiinitableteilla paransi kohortin 1 pediatria potilailla ensisijaista tehon päätetapahtumaa (virtsarakon maksimaalinen kystometrinen kapasiteetti) lähtötilanteesta viikkoon 12 siten, että lähtötilanteesta todettu muutos oli 8 mg:n fesoterodiinitableteilla numeerisesti suurempi kuin 4 mg:n fesoterodiinitableteilla. Hoito 2 mg:n ja 4 mg:n fesoterodiinirakeita sisältäneillä kapseleilla (BIC) paransi kohortin 2 potilailla ensisijaista tehon päätetapahtumaa (virtsarakon maksimaalinen kystometrinen kapasiteetti) lähtötilanteesta viikkoon 12 siten, että lähtötilanteesta todettu muutos oli 4 mg fesoterodiinirakeita sisältävillä kapseleilla numeerisesti suurempi kuin 2 mg fesoterodiinirakeita sisältävillä kapseleilla.

Taulukko 2: Virtsarakon maksimaalisen kystometrisen kapasiteetin (ml) keskimääräinen lähtötilanne ja muutos lähtötilanteesta viikkoon 12

	Kohortti 1 (paino > 25 kg)			Kohortti 2 (paino ≤ 25 kg)	
	Fesoterodiinitabletti 4 mg	Fesoterodiinitabletti 8 mg	Pitkävaikutteinen oksibutyiniini	Fesoterodiini 2 mg, BIC	Fesoterodiini 4 mg, BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Lähtötilanne	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Muutos lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli) ^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-arvo vs. lähtötilanne ^a	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-- ^b	-- ^b

Lyhenteet: BIC = kapseliin pakatut rakeet, beads-in-capsule; N = niiden potilaiden lukumäärä, joiden lähtötilanteen mittaustulos ei puutu; vs. = versus.

Lähtötilanteeksi määriteltiin viimeinen saatavissa oleva mittaus ennen hoidon aloittamista.

- Perustuu kovarianssimallin analyysiin, jossa mukana hoitoryhmä, virtsarakon maksimaalinen kystometrinen kapasiteetti lähtötilanteessa ja paino lähtötilanteessa. Puuttuvat arvot korvattiin viimeisimmästä havainnosta lasketulla arviolla (last observation carried forward) / lähtötilanteen havainnolla.
- Kohortin 2 osalta ei suunniteltu hypoteesin testausta, joten p-arvoja ei esitetä.

Toissijaiset päätetapahtumat

Hoito 4 mg:n tai 8 mg:n fesoterodiinitableteilla paransi tilastollisesti merkitsevästi toissijaisena päätetapahtumana ollutta urodynaamista mittaria eli virtsarakon tilavuutta virtsarakon seinämälihaksen ensimmäisen tahattoman supistuksen yhteydessä.

Tehoa koskeneessa vaiheessa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli, suun kuivuminen, ummetus, vatsakipu (mukaan lukien ylävatsakipu) ja päänsärky. Nämä lievät tai keskivaikeat haittavaikutukset sopivat fesoterodiinin farmakologisiin, antimuskariinisiin ominaisuuksiin. TOVIAZ-valmistetta saaneilla potilailla havaittiin sydämensykkeen tihenemistä, johon ei liittynyt kliinisiä oireita. Pediatriisilla potilailla, joilla oli virtsarakon seinämälihaksen neurogeeninen yliaktiivisuus, oli samankaltainen kokonaisturvallisuusprofiili kuin aikuisilla, joilla oli yliaktiivinen rakko.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Aktiivisen metaboliitin biologinen hyötyosuus on 52 %. Kun fesoterodiinia annetaan suun kautta 4–28 mg kerta-annoksena tai toistuvasti, aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annokseen. Taulukossa 3 on yhteenveto vakaan tilan 5-hydroksimetyylitolterodiinialtistuksesta (5-HMT), kun terveille aikuisille annettiin 4 mg:n ja 8 mg:n fesoterodiinitabletti kerran päivässä.

Taulukko 3: Yhteenveto aktiivisen metaboliitin farmakokineettisten parametrien geometrisestä keskiarvosta [% , variaatiokerroin] annettaessa fesoterodiinia vakaassa tilassa 18–50-vuotiaille terveille aikuisille

Annos/lääkemuoto	N	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
4 mg kerran päivässä / tabletti	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg kerran päivässä / tabletti	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Lyhenteet: AUC_{tau,ss} = vakaan tilan pitoisuus -aikakuvaajan pinta-ala 24 tunnin antovälin aikana; C_{max,ss} = vakaan tilan maksimipitoisuus plasmassa; N = niiden potilaiden lukumäärä, joista on farmakokineettisiä tietoja.

Enimmäistasot plasmassa saavutetaan noin 5 tunnin kuluttua. Hoitotasot plasmassa saavutetaan fesoterodiinin ensimmäisen antokerran jälkeen. Toistuvassa annossa ei esiinny kertymistä elimistöön.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Ikä ja sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla (6–17 vuotta, paino 35 kg), joilla on virtsarakon seinämälihaksen neurogeeninen yliaktiivisuus, jotka ovat nopeita CYP2D6-metaboloijia ja jotka saivat fesoterodiinitabletteja, 5-HMT:n laskennalliseksi oraaliseksi puhdistumaksi arvioitiin keskimäärin 72 l/h, jakautumistilavuudeksi keskimäärin 68 l ja imeytymisnopeuden vakioksi arvioitiin keskimäärin 0,09 h⁻¹. 5-HMT:n T_{max} -arvoksi arvioitiin noin 2,55 h ja puoliintumisaikaksi noin 7,73 h. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla 5-HMT:n altistuksen arvioitiin olevan aikuisten tavoin noin kaksinkertainen nopeisiin metaboloijiin verrattuna.

Taulukossa 4 esitetään yhteenveto pediatrien potilaiden vakaan tilan 5-HMT-altistusten *post-hoc*-estimaateista annoksilla 4 mg:n ja 8 mg:n fesoterodiinitabletti kerran päivässä.

Taulukko 4: Yhteenveto aktiivisen metaboliitin farmakokineettisten parametrien geometrisestä keskiarvosta [% , variaatiokerroin] annettaessa fesoterodiinia vakaassa tilassa > 25 kg:n painoisille pediatrialle potilaille, joilla oli virtsarakon seinämälihaksen neurogeeninen yliaktiivisuus tai yliaktiivinen rakko

Ikä	Annos/lääkemuoto	N	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
6–17 vuotta (potilailla virtsarakon seinämälihaksen neurogeeninen yliaktiivisuus)	4 mg kerran päivässä / tabletti	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg kerran päivässä / tabletti	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8–17 vuotta (potilailla virtsarakon seinämälihaksen)	8 mg kerran päivässä / tabletti ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

neurogeeninen yliaktiivisuus tai yliaktiivinen rakko)				
---	--	--	--	--

¹ Hoito aloitettiin annoksella 4 mg kerran päivässä 4 viikon ajan, joka suurennettiin seuraavien 4 viikon ajaksi annokseen 8 mg kerran päivässä.

Lyhenteet: $AUC_{\tau,ss}$ = vakaan tilan pitoisuus -aikakuvaajan pinta-ala 24 tunnin antovälin aikana; $C_{max,ss}$ = vakaan tilan maksimipitoisuus plasmassa; N = niiden potilaiden lukumäärä, joista on farmakokineettisiä tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Ksylitoli

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Hypromelloosi

Glyserolidibehenaatti
Talkki

Kalvopäällyste

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

TOVIAZ 4 mg tabletit

EU/1/07/386/001-005
EU/1/07/386/011
EU/1/07/386/013-014
EU/1/07/386/017
EU/1/07/386/019

TOVIAZ 8 mg tabletit

EU/1/07/386/006-010
EU/1/07/386/012

EU/1/07/386/015-016
EU/1/07/386/018
EU/1/07/386/020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20. huhtikuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. maaliskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.10.2022

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