

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOVIAZ 4 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de fumarato de fesoterodina equivalentes a 3,1 mg de fesoterodina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada de 4 mg contiene 0,525 mg de lecitina de soja y 91,125 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Los comprimidos de 4 mg son de color azul claro, ovalados, biconvexos, recubiertos con película y con las letras "FS" grabadas en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas (aumento de la frecuencia urinaria y/o de la urgencia y/o de la incontinencia de urgencia) que pueden producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada)

La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual, la dosis puede aumentarse a 8 mg una vez al día. La dosis diaria máxima es de 8 mg.

El efecto total del tratamiento se observó entre 2 y 8 semanas. Por tanto, se recomienda reevaluar la eficacia en cada paciente individual tras 8 semanas de tratamiento.

En pacientes con función renal y hepática normal a los que se administre de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis máxima diaria de TOVIAZ deberá ser de 4 mg al día (ver sección 4.5).

Población especial

Insuficiencia renal y hepática

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.2).

		Inhibidores del CYP3A4 moderados ⁽³⁾ o potentes ⁽⁴⁾		
		Ninguno	Moderado	Potente
Insuficiencia renal ⁽¹⁾	Leve	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Debería evitarse
	Moderada	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Contraindicado
	Grave	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado
Insuficiencia hepática	Leve	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Debería evitarse
	Moderada	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado

⁽¹⁾ Leve: TFG=50-80 ml/min; Moderada: TFG=30-50 ml/min; Grave: TFG=<30 ml/min;
⁽²⁾ Se deberá tener cuidado al aumentar la dosis. Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2
⁽³⁾ Inhibidores moderados del CYP3A4. Ver sección 4.5
⁽⁴⁾ Inhibidores potentes del CYP3A4. Ver sección 4.3, 4.4 y 4.5

TOVIAZ esta contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3)

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de TOVIAZ en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse una vez al día y deben tragarse enteros con ayuda de algún líquido. TOVIAZ puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o al cacahuete, la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Retención urinaria
- Retención gástrica
- Glaucoma de ángulo cerrado no controlado
- Miastenia gravis
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C)
- Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave.
- Colitis ulcerosa grave
- Megacolon tóxico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

TOVIAZ debe emplearse con precaución en pacientes con:

- Obstrucción significativa del tracto de salida vesical, con riesgo de retención urinaria (p.ej. agrandamiento clínicamente significativo de la próstata debido a hiperplasia benigna prostática, ver sección 4.3).
- Trastornos obstructivos gastrointestinales (por ejemplo, estenosis pilórica).
- Reflujo gastroesofágico y/o aquellos que toman al mismo tiempo medicamentos (como bisfosfonatos orales) que pueden causar o empeorar la esofagitis.
- Disminución de la motilidad gastrointestinal.
- Neuropatía autónoma.
- Glaucoma de ángulo cerrado controlado.

Se deberá tener precaución al prescribir o ajustar la dosis de fesoterodina en pacientes en los que se espera una mayor exposición al metabolito activo (ver sección 5.1):

- Insuficiencia hepática (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2)
- Insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2)
- Administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (ver secciones 4.2 y 4.5)
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP2D6 (ver secciones 4.5 y 5.2).

Incrementos en la dosis

En pacientes que presenten varios de estos factores, se espera un incremento adicional en la exposición. Es posible que se produzcan reacciones adversas antimuscarínicas dosis-dependiente. En las poblaciones donde la dosis se aumente a 8 mg una vez al día, dicho aumento de dosis deberá ir precedido de una evaluación de la respuesta individual y de la tolerabilidad.

Se deberán descartar las causas orgánicas antes de considerar cualquier tratamiento con antimuscarínicos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor de origen neurogénico.

Antes del tratamiento con fesoterodina, deberán valorarse otras posibles causas de micción frecuente (tratamiento de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si hay infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento médico/tratamiento antibacteriano apropiado.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema durante el tratamiento con fesoterodina y en algunos casos han ocurrido tras la administración de la primera dosis. En caso de que aparezca un angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con fesoterodina y administrar inmediatamente un tratamiento adecuado.

Inductores potentes del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de fesoterodina con un inductor potente del CYP3A4 (es decir, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Prolongación del intervalo QT

TOVIAZ se deberá utilizar con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del QT (por ejemplo hipocaliemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardíacas relevantes preexistentes (por ejemplo isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva), (ver sección 4.8). Esto debe tenerse presente especialmente cuando se están administrando inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

Lactosa

Los comprimidos de liberación prolongada TOVIAZ contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas

Se debe tener cuidado cuando se administre fesoterodina conjuntamente con otros antimuscarínicos y medicamentos que presenten propiedades anticolinérgicas (por ejemplo, amantadina, antidepresivos tricíclicos, ciertos neurolépticos), ya que ello puede provocar un aumento del efecto terapéutico y las reacciones adversas (por ejemplo, estreñimiento, boca seca, somnolencia, retención urinaria). Fesoterodina puede reducir el efecto de medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida.

Interacciones farmacocinéticas

Los datos *in vitro* demuestran que el metabolito activo de la fesoterodina no inhibe el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, ni induce el CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 o 3A4, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Por lo tanto, es poco probable que fesoterodina altere el aclaramiento de medicamentos que sean metabolizados por estas enzimas.

Inhibidores del CYP3A4

Inhibidores potentes del CYP3A4

Después de la inhibición del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 200 mg de ketoconazol dos veces al día, la C_{max} y el AUC del metabolito activo de fesoterodina aumentaron 2,0 y 2,3 veces en metabolizadores rápidos del CYP2D6, y 2,1 y 2,5 veces en metabolizadores lentos del CYP2D6, respectivamente. Por lo tanto, la dosis máxima de fesoterodina se debe restringir a 4 mg si se utiliza en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir (incluyendo cualquier tratamiento con inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir), saquinavir, y telitromicina) (ver secciones 4.2 y 4.4)

Inhibidores moderados del CYP3A4

Después del bloqueo del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 200 mg de fluconazol, inhibidor moderado del CYP3A4, dos veces al día durante 2 días, la C_{max} y el AUC del metabolito activo de fesoterodina aumentaron aproximadamente 19% y 27%, respectivamente. No se recomiendan ajustes de dosis en presencia de inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, fluconazol, diltiazem, verapamilo y zumo de pomelo).

Inhibidores débiles del CYP3A4

No se ha estudiado el efecto de un inhibidor débil del CYP3A4 (por ejemplo, cimetidina); no se espera que sea superior al efecto del inhibidor moderado.

Inductores del CYP3A4

Después de la inducción del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 600 mg de rifampicina una vez al día, la C_{max} y el AUC del metabolito activo de fesoterodina disminuyeron aproximadamente en un 70% y un 75%, respectivamente, después de la administración por vía oral de 8 mg de fesoterodina.

La inducción del CYP3A4 puede llevar a niveles plasmáticos subterapéuticos. No se recomienda el uso concomitante con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan) (ver sección 4.4).

Inhibidores del CYP2D6

No se ha evaluado clínicamente la interacción con inhibidores del CYP2D6. La C_{max} y el AUC medios del metabolito activo son del orden de 1,7 y 2 veces mayores, respectivamente, en los metabolizadores lentos del CYP 2D6 en comparación con los metabolizadores rápidos. La administración concomitante de un inhibidor potente del CYP2D6 puede provocar un aumento en la exposición y las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis a 4 mg (ver sección 4.4)

Anticonceptivos orales

La fesoterodina no afecta a la supresión de la ovulación producida por los anticonceptivos hormonales orales. En presencia de fesoterodina, no hay ningún cambio en la concentración plasmática de combinaciones de anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol y levonorgestrel.

Warfarina

En un ensayo clínico con voluntarios sanos se ha demostrado que fesoterodina 8 mg una vez al día no produce un efecto significativo en la farmacocinética, ni en la actividad anticoagulante de una dosis única de warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fesoterodina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva con fesoterodina en animales muestran una baja embriotoxicidad (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. No se recomienda utilizar TOVIAZ durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la fesoterodina se excreta en la leche materna humana; por lo tanto, no se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con TOVIAZ.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de fesoterodina sobre la fertilidad en humanos. Fumarato de fesoterodina no ha tenido efectos sobre la fertilidad de ratones hembras y machos, o cualquier efecto sobre la función reproductora, o el desarrollo embrionario del feto en ratones (ver sección 5.3). Las mujeres en edad fértil deben ser informadas acerca de la ausencia de datos de fertilidad, y TOVIAZ debe ser administrado una vez considerados los riesgos y beneficios individuales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TOVIAZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Se debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas, debido a la posible aparición de efectos adversos como visión borrosa, mareos y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de fesoterodina en ensayos clínicos, controlados con placebo, en un total de 2.859 pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva, de los cuales 780 recibieron placebo.

Debido a las propiedades farmacológicas de fesoterodina, el tratamiento puede producir efectos antimuscarínicos de leves a moderados como boca seca, ojo seco, dispepsia y estreñimiento. Con poca frecuencia puede producirse retención urinaria.

La única reacción adversa muy frecuente fue boca seca y se produjo con una frecuencia del 28,8% en el grupo de fesoterodina, en comparación con un 8,5% en el grupo placebo. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron durante el primer mes de tratamiento con la excepción de los casos considerados como retención urinaria o con residuo post miccional superior a 200 ml, lo cual puede ocurrir tras un tratamiento de larga duración y que fue más frecuente en varones que en mujeres.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento con ensayos clínicos controlados con placebo y durante la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se incluyen en esta tabla con la siguiente frecuencia según lo establecido: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones			Infección del tracto urinario	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso		Mareos; cefalea	Disgeusia; somnolencia	
Trastornos oculares		Ojo seco	Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia; palpitaciones	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Garganta seca	Dolor faringolaríngeo; tos; sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dolor abdominal; diarrea; dispepsia; estreñimiento; náuseas	Molestia abdominal, flatulencia, reflujo gastroesofágico	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la ALT; aumento de la GGT	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea; piel seca; prurito	Angioedema; urticaria
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Retención urinaria (que incluye sensación de orina residual; trastorno de la micción); dificultad para iniciar la micción	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga	

Descripción de determinadas reacciones adversas

En los ensayos clínicos con fesoterodina, se notificaron casos de marcada elevación de las enzimas hepáticas, pero su frecuencia de aparición no fue diferente con respecto a la del grupo placebo. No está clara la relación con el tratamiento con fesoterodina.

Se obtuvieron electrocardiogramas de 782 pacientes tratados con 4 mg de fesoterodina, de 785 tratados con 8 mg fesoterodina, de 222 tratados con 12 mg de fesoterodina y de 780 con placebo. El intervalo QT corregido según la frecuencia cardiaca en los pacientes tratados con fesoterodina no fue diferente del observado en los pacientes tratados con placebo. Las tasas de incidencia de QTc \geq 500 ms post basal o el aumento del intervalo QTc de \geq 60 ms es 1,9%, 1,3%, 1,4% y 1,5%, para 4 mg, 8 mg y 12 mg de fesoterodina, y para placebo, respectivamente. La relevancia clínica de estos hallazgos dependerá de los factores de riesgo y susceptibilidad presentes en cada paciente individual (ver sección 4.4).

Se han descrito casos post-comercialización de retención urinaria que requieren cateterización, generalmente durante la primera semana de tratamiento con fesoterodina. Principalmente han afectado a pacientes varones de edad avanzada (\geq 65 años) con historia de hiperplasia benigna prostática (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

La sobredosis con antimuscarínicos, incluyendo fesoterodina puede provocar efectos anticolinérgicos graves. El tratamiento deberá ser sintomático y de soporte. En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización electrocardiográfica; se deben adoptar las medidas de soporte habituales para el manejo de la prolongación del intervalo QT. La fesoterodina se ha administrado de forma segura en ensayos clínicos con dosis de hasta 28 mg/día.

En caso de sobredosis de fesoterodina se debe realizar un lavado gástrico y administrar carbón activado. Los síntomas se tratarán como se indica a continuación:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves (por ejemplo, alucinaciones, excitación grave): administrar fisostigmina.

- Convulsiones o excitación marcada: administrar benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria: tratamiento con respiración artificial.
- Taquicardia: administrar betabloqueantes.
- Retención urinaria: efectuar sondaje.
- Midriasis: administrar pilocarpina en gotas oftálmicas y/o colocar al paciente en una habitación oscura.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, Antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04B D11

Mecanismo de acción

Fesoterodina es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos. Se hidroliza rápida y extensamente por esterases plasmáticas inespecíficas dando lugar al derivado 5-hidroximetil, que es el metabolito activo mayoritario y principal responsable de la acción farmacológica de fesoterodina.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de las dosis fijas de fesoterodina 4 mg y 8 mg se evaluó en dos ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de 12 semanas de duración. Se incluyeron pacientes de ambos sexos (79% mujeres, 21% varones) con una edad media de 58 años (rango de edad: 19-91 años). Un 33% de los pacientes eran ≥ 65 años y el 11% eran ≥ 75 años.

Los pacientes tratados con fesoterodina presentaron una reducción media estadísticamente significativa en el número de micciones en 24 horas y en el número de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas al final del tratamiento, en comparación con placebo. De manera similar, la tasa de respuesta (% de pacientes que manifiestan que su situación ha “mejorado enormemente” o “mejorado”, usando una Escala de 4 puntos de Beneficio del Tratamiento) fue significativamente mayor para fesoterodina en comparación con placebo. Además, la fesoterodina mejoró el valor medio del cambio en el volumen eliminado en cada micción, y del número de días de continencia a la semana (ver tabla 1 a continuación).

Tabla 1: Cambios medios desde el inicio hasta el final del tratamiento para las variables principales y secundarias seleccionadas.

Variable	Estudio 1			Comparador activo	Estudio 2		
	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg		Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg
Número de micciones/24 horas #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basal	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Cambio respecto al basal	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Valor de p		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Tasa de pacientes que responden al tratamiento (respuesta al tratamiento)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Tasa de pacientes que responden	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Valor de p		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001

Número de episodios de incontinencia de urgencia/24 horas							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basal	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Cambio respecto al basal	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Valor de p		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Número de días de continencia a la semana							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basal	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Cambio respecto al basal	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valor de p		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Volumen eliminado en cada micción (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basal	150	160	154	154	159	152	156
Cambio respecto al basal	10	27	33	24	8	17	33
Valor de p		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

Variables principales

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó exhaustivamente el efecto de 4 mg y de 8 mg de fesoterodina sobre el intervalo QT, en un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con control positivo (400 mg de moxifloxacino), de grupos paralelos, con tratamiento una vez al día, durante un período de tres días, en 261 sujetos varones y mujeres de edades comprendidas entre 45 y los 65 años. El cambio en el intervalo QTc respecto al valor basal, según el método de corrección de Friedericia, no mostró diferencias entre los grupos de tratamiento y el grupo placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No se detectó fesoterodina en plasma tras su administración por vía oral, debido a su rápida y extensa hidrólisis por esterasas plasmáticas inespecíficas.

La biodisponibilidad del metabolito activo es del 52%. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, tras la administración de dosis únicas o múltiples de fesoterodina en dosis comprendidas entre 4 mg y 28 mg, son proporcionales a la dosis. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan después de aproximadamente 5 horas. Se alcanzan niveles plasmáticos terapéuticos tras la primera administración de fesoterodina. No se produce acumulación después de la administración de dosis múltiples.

Distribución

La unión del metabolito activo a las proteínas plasmáticas es baja; aproximadamente el 50% se une a la albúmina y a la alfa-1 glucoproteína ácida. El volumen de distribución medio en el estado estacionario tras infusión intravenosa del metabolito activo es de 169 l.

Biotransformación

Tras su administración por vía oral, fesoterodina se hidroliza rápida y extensamente a su metabolito activo. El metabolito activo se metaboliza posteriormente en el hígado a su metabolito carboxi, carboxi-N-desisopropilo y N-desisopropilo, con participación del CYP2D6 y del CYP3A4. Ninguno de estos metabolitos contribuye significativamente a la actividad antimuscarínica de la fesoterodina. Los valores medios de C_{max} y AUC del metabolito activo son superiores en 1,7 y 2 veces,

respectivamente, en metabolizadores lentos del CYP2D6, en comparación con los metabolizadores rápidos.

Eliminación

El metabolismo hepático y la excreción renal contribuyen significativamente a la eliminación del metabolito activo. Tras la administración de fesoterodina por vía oral, aproximadamente el 70% de la dosis administrada se recuperó en la orina, como metabolito activo (16%), metabolito carboxi (34%), metabolito carboxi-N-desisopropilo (18%) o metabolito N-desisopropilo (1%), y una cantidad menor (7%) se recuperó en las heces. La vida media terminal del metabolito activo tras administración oral es de aproximadamente 7 horas y su absorción está limitada por la velocidad.

Edad y sexo

En estas subpoblaciones no se recomienda ningún ajuste de la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de la fesoterodina no se afectan de manera significativa por la edad ni por el sexo.

Población pediátrica

No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la fesoterodina en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFG 30-80 ml/min), la C_{max} y el AUC del metabolito activo aumentó hasta 1,5 y 1,8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), la C_{max} y el AUC aumentaron hasta 2,0 y 2,3 veces, respectivamente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Chile-Pugh grado B), la C_{max} y el AUC del metabolito activo aumentaron 1,4 y 2,1 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la fesoterodina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos de farmacología de seguridad, toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad, no se han observado efectos clínicamente relevantes, excepto los relacionados con el efecto farmacológico del principio activo.

Los estudios de reproducción han demostrado embriotoxicidad baja para dosis cercanas a las dosis tóxicas para la maternidad (aumento en el número de resorciones y de pérdidas pre-implantación y post-implantación).

Se ha observado que concentraciones supratrapéuticas del metabolito activo de la fesoterodina inhiben la corriente de K^+ en los canales hERG *-human ether- α -go-go-related gene-* y prolongan la duración del potencial de acción (repolarización del 70 y 90%) en las fibras de Purkinje caninas aisladas. Sin embargo, en perros no anestesiados, el metabolito activo no tuvo ningún efecto sobre el intervalo QT ni sobre el intervalo QTc, a exposiciones plasmáticas por lo menos 33 veces más altas que la media de la concentración plasmática libre máxima en los humanos que son metabolizadores rápidos, y 21 veces más altas que la determinada en los metabolizadores lentos para el CYP2D6, tras la administración de 8 mg de fesoterodina una vez al día.

En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratones, fesoterodina no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina y femenina a la dosis más elevada evaluada, 45 mg/kg/día. Fesoterodina no tuvo efecto sobre la función reproductora, o el desarrollo embrionario temprano del feto en ratones a dosis no tóxicas para la madre, aunque se observó una ligera disminución de los cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables a la dosis tóxica para la madre de 45 mg/kg/día. El nivel sin efecto observable (NOEL) maternal y el NOEL para los efectos sobre la reproducción y desarrollo embrionario temprano fueron ambos 15 mg/kg/día. En base al área bajo la curva (AUC), la exposición sistémica fue de 0,6 a 1,5 veces superior en ratones que en humanos en el MRHD, mientras que en base al pico de concentración plasmática, la exposición en ratones fue de 5 a 9 veces superior.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Xilitol

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Dibehenato de glicerol

Talco

Recubrimiento pelicular

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol (3350)

Talco

Lecitina de soja

Laca de aluminio carmín índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

TOVIAZ comprimidos de 4 mg están acondicionados en blisters de aluminio-aluminio, en cartones que contienen 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 ó 100 comprimidos. Adicionalmente, los comprimidos de TOVIAZ 4 mg se acondicionan en frascos de HDPE conteniendo 30 ó 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

Ramsgate Road

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 abril 2007
Fecha de la última renovación: 20 abril 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Día/mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOVIAZ 8 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 8 mg de fumarato de fesoterodina equivalentes a 6,2 mg de fesoterodina .

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de liberación prolongada de 8 mg contiene 0,525 mg de lecitina de soja y 58,125 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Los comprimidos de 8 mg son de color azul, ovalados, biconvexos, recubiertos con película y con las letras "FT" grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los síntomas (aumento de la frecuencia urinaria y/o de la urgencia y/o de la incontinencia de urgencia) que pueden producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluidos los pacientes de edad avanzada)

La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual, la dosis puede aumentarse a 8 mg una vez al día. La dosis diaria máxima es de 8 mg.

El efecto total del tratamiento se observó entre 2 y 8 semanas. Por tanto, se recomienda reevaluar la eficacia en cada paciente individual tras 8 semanas de tratamiento.

En pacientes con función renal y hepática normal a los que se administre de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis máxima diaria de TOVIAZ deberá ser de 4 mg al día (ver sección 4.5)..

Población especial

Insuficiencia renal y hepática

En la siguiente tabla se incluye las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.2).

		Inhibidores del CYP3A4 moderados ⁽³⁾ o potentes ⁽⁴⁾		
		Ninguno	Moderado	Potente
Insuficiencia renal ⁽¹⁾	Leve	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Debería evitarse
	Moderada	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Contraindicado
	Grave	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado
Insuficiencia hepática	Leve	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Debería evitarse
	Moderada	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado

⁽¹⁾ Leve: TFG=50-80 ml/min; Moderada: TFG=30-50 ml/min; Grave: TFG=<30 ml/min;
⁽²⁾ Se deberá tener cuidado al aumentar la dosis. Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2
⁽³⁾ Inhibidores moderados del CYP3A4. Ver sección 4.5
⁽⁴⁾ Inhibidores potentes del CYP3A4. Ver sección 4.3, 4.4 y 4.5

TOVIAZ está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3)

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de TOVIAZ en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse una vez al día y deben tragarse enteros con ayuda de algún líquido. TOVIAZ puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o al cacahuete, la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Retención urinaria
- Retención gástrica
- Glaucoma de ángulo cerrado no controlado
- Miastenia gravis
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C)
- Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave.
- Colitis ulcerosa grave
- Megacolon tóxico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

TOVIAZ debe emplearse con precaución en pacientes con:

- Obstrucción significativa del tracto de salida vesical, con riesgo de retención urinaria (p.ej. agrandamiento clínicamente significativo de la próstata debido a hiperplasia benigna prostática, ver sección 4.3).
- Trastornos obstructivos gastrointestinales (por ejemplo, estenosis pilórica).
- Reflujo gastroesofágico y/o aquellos que toman al mismo tiempo medicamentos (como bisfosfonatos orales) que pueden causar o empeorar la esofagitis.
- Disminución de la motilidad gastrointestinal.
- Neuropatía autónoma.
- Glaucoma de ángulo cerrado controlado.

Se deberá tener precaución al prescribir o ajustar la dosis de fesoterodina en pacientes en los que se espera una mayor exposición al metabolito activo (ver sección 5.1):

- Insuficiencia hepática (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2)
- Insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2)
- Administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (ver secciones 4.2 y 4.5)

- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP2D6 (ver secciones 4.5 y 5.2)

Incrementos en la dosis

En pacientes que presenten varios de estos factores, se espera un incremento adicional en la exposición. Es posible que se produzcan reacciones adversas antimuscarínicas dosis-dependiente. En las poblaciones donde la dosis se aumente a 8 mg una vez al día, dicho aumento de dosis deberá ir precedido de una evaluación de la respuesta individual y de la tolerabilidad.

Se deberán descartar las causas orgánicas antes de considerar cualquier tratamiento con antimuscarínicos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor de origen neurogénico.

Antes del tratamiento con fesoterodina, deberán valorarse otras posibles causas de micción frecuente (tratamiento de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si hay infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento médico/tratamiento antibacteriano apropiado.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema durante el tratamiento con fesoterodina y en algunos casos han ocurrido tras la administración de la primera dosis. En caso de que aparezca un angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con fesoterodina y administrar inmediatamente un tratamiento adecuado.

Inductores potentes del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de fesoterodina con un inductor potente del CYP3A4 (es decir, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Prolongación del intervalo QT

TOVIAZ se deberá utilizar con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del QT (por ejemplo hipocaliemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardíacas relevantes preexistentes (por ejemplo isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva) (ver sección 4.8). Esto debe tenerse presente especialmente cuando se están administrando inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

Lactosa

Los comprimidos de liberación prolongada TOVIAZ contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas

Se debe tener cuidado cuando se administre fesoterodina conjuntamente con otros antimuscarínicos y medicamentos que presenten propiedades anticolinérgicas (por ejemplo, amantadina, antidepresivos tricíclicos, ciertos neurolépticos), ya que ello puede provocar un aumento del efecto terapéutico y las reacciones adversas (por ejemplo, estreñimiento, boca seca, somnolencia, retención urinaria). Fesoterodina puede reducir el efecto de medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida.

Interacciones farmacocinéticas

Los datos *in vitro* demuestran que el metabolito activo de la fesoterodina no inhibe el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, ni induce el CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 o 3A4, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Por lo tanto, es poco probable que fesoterodina altere el aclaramiento de medicamentos que sean metabolizados por estas enzimas.

Inhibidores del CYP3A4

Inhibidores potentes del CYP3A4

Después de la inhibición del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 200 mg de ketoconazol dos veces al día, la C_{max} y el AUC del metabolito activo de fesoterodina aumentaron 2,0 y 2,3 veces en metabolizadores rápidos del CYP2D6, y 2,1 y 2,5 veces en metabolizadores lentos del CYP2D6, respectivamente. Por lo tanto, la dosis máxima de fesoterodina se debe restringir a 4 mg si se utiliza en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir (incluyendo cualquier tratamiento con inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir), saquinavir, y telitromicina) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inhibidores moderados del CYP3A4

Después del bloqueo del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 200 mg de fluconazol, inhibidor moderado del CYP3A4, dos veces al día durante 2 días, la C_{max} y el AUC del metabolito activo de fesoterodina aumentaron aproximadamente 19% y 27%, respectivamente. No se recomiendan ajustes de dosis en presencia de inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, fluconazol, diltiazem, verapamilo y zumo de pomelo).

Inhibidores débiles del CYP3A4

No se ha estudiado el efecto de un inhibidor débil del CYP3A4 (por ejemplo, cimetidina); no se espera que sea superior al efecto del inhibidor moderado.

Inductores del CYP3A4

Después de la inducción del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 600 mg de rifampicina una vez al día, la C_{max} y el AUC del metabolito activo de fesoterodina disminuyeron aproximadamente en un 70% y un 75%, respectivamente, después de la administración por vía oral de 8mg de fesoterodina.

La inducción del CYP3A4 puede llevar a niveles plasmáticos subterapéuticos. No se recomienda el uso concomitante con inductores del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan) (ver sección 4.4).

Inhibidores del CYP2D6

No se ha evaluado clínicamente la interacción con inhibidores del CYP2D6. La C_{max} y el AUC medios del metabolito activo son del orden de 1,7 y 2 veces mayores, respectivamente, en los metabolizadores lentos del CYP 2D6 en comparación con los metabolizadores rápidos. La administración concomitante de un inhibidor potente del CYP2D6 puede provocar un aumento en la exposición y las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis a 4 mg (ver sección 4.4).

Anticonceptivos orales

La fesoterodina no afecta a la supresión de la ovulación producida por los anticonceptivos hormonales orales. En presencia de fesoterodina, no hay ningún cambio en la concentración plasmática de combinaciones de anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol y levonorgestrel.

Warfarina

En un ensayo clínico con voluntarios sanos se ha demostrado que fesoterodina 8 mg una vez al día no produce un efecto significativo en la farmacocinética, ni en la actividad anticoagulante de una dosis única de warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fesoterodina en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva con fesoterodina en animales muestran una baja embriotoxicidad (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. No se recomienda utilizar TOVIAZ durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la fesoterodina se excreta en la leche materna humana; por lo tanto, no se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con TOVIAZ

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de fesoterodina sobre la fertilidad en humanos. Fumarato de fesoterodina no ha tenido efectos sobre la fertilidad de ratones hembras y machos, o cualquier efecto sobre la función reproductora, o el desarrollo embrionario del feto en ratones (ver sección 5.3). Las mujeres en edad fértil deben ser informadas acerca de la ausencia de datos de fertilidad, y TOVIAZ debe ser administrado una vez considerados los riesgos y beneficios individuales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TOVIAZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas, debido a la posible aparición de efectos adversos como visión borrosa, mareos y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de fesoterodina en ensayos clínicos, controlados con placebo, en un total de 2.859 pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva, de los cuales 780 recibieron placebo.

Debido a las propiedades farmacológicas de fesoterodina, el tratamiento puede producir efectos antimuscarínicos de leves a moderados como boca seca, ojo seco, dispepsia y estreñimiento. Con poca frecuencia puede producirse retención urinaria.

La única reacción adversa muy frecuente fue boca seca y se produjo con una frecuencia del 28,8% en el grupo de fesoterodina, en comparación con un 8,5% en el grupo placebo. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron durante el primer mes de tratamiento con la excepción de los casos considerados como retención urinaria o con residuo post miccional superior a 200 ml, lo cual puede ocurrir tras un tratamiento de larga duración y que fue más frecuente en varones que en mujeres.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento con ensayos clínicos controlados con placebo y durante la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se incluyen en esta tabla con la siguiente frecuencia según lo establecido : muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones			Infección del tracto urinario	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso		Mareos; cefalea	Disgeusia; somnolencia	
Trastornos oculares		Ojo seco	Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardíacos			Taquicardia; palpitaciones	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Garganta seca	Dolor faringolaríngeo; tos; sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dolor abdominal; diarrea; dispepsia; estreñimiento; náuseas	Molestia abdominal, flatulencia, reflujo gastroesofágico	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la ALT; aumento de la GGT	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea; piel seca; prurito	Angioedema; urticaria
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Retención urinaria (que incluye sensación de orina residual; trastorno de la micción); dificultad para iniciar la micción	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga	

Descripción de determinadas reacciones adversas

En los ensayos clínicos con fesoterodina, se notificaron casos de marcada elevación de las enzimas hepáticas, pero su frecuencia de aparición no fue diferente con respecto a la del grupo placebo. No está clara la relación con el tratamiento con fesoterodina.

Se obtuvieron electrocardiogramas de 782 pacientes tratados con 4 mg de fesoterodina, de 785 tratados con 8 mg fesoterodina, de 222 tratados con 12 mg de fesoterodina y de 780 con placebo. El intervalo QT corregido según la frecuencia cardiaca en los pacientes tratados con fesoterodina no fue diferente del observado en los pacientes tratados con placebo. Las tasas de incidencia de $QTc \geq 500$ ms post basal o el aumento del intervalo QTc de ≥ 60 ms es 1,9%, 1,3%, 1,4% y 1,5%, para 4 mg, 8 mg y 12 mg de fesoterodina, y para placebo, respectivamente. La relevancia clínica de estos hallazgos dependerá de los factores de riesgo y susceptibilidad presentes en cada paciente individual (ver sección 4.4).

Se han descrito casos post-comercialización de retención urinaria que requieren cateterización, generalmente durante la primera semana de tratamiento con fesoterodina. Principalmente han afectado a pacientes varones de edad avanzada (≥ 65 años) con historia de hiperplasia benigna prostática (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

La sobredosis con antimuscarínicos, incluyendo fesoterodina puede provocar efectos anticolinérgicos graves. El tratamiento deberá ser sintomático y de soporte. En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización electrocardiográfica; se deben adoptar las medidas de soporte habituales para el manejo de la prolongación del intervalo QT. La fesoterodina se ha administrado de forma segura en ensayos clínicos con dosis de hasta 28 mg/día.

En caso de sobredosis de fesoterodina se debe realizar un lavado gástrico y administrar carbón activado. Los síntomas se tratarán como se indica a continuación:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves (por ejemplo, alucinaciones, excitación grave): administrar fisostigmina.
- Convulsiones o excitación marcada: administrar benzodiazepinas.

- Insuficiencia respiratoria: tratamiento con respiración artificial.
- Taquicardia: administrar betabloqueantes.
- Retención urinaria: efectuar sondaje.
- Midriasis: administrar pilocarpina en gotas oftálmicas y/o colocar al paciente en una habitación oscura.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, Antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04B D11

Mecanismo de acción

Fesoterodina es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos. Se hidroliza rápida y extensamente por esterases plasmáticas inespecíficas dando lugar al derivado 5-hidroximetil, que es el metabolito activo mayoritario y principal responsable de la acción farmacológica de fesoterodina.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de las dosis fijas de fesoterodina 4 mg y 8 mg se evaluó en dos ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de 12 semanas de duración. Se incluyeron pacientes de ambos sexos (79% mujeres, 21% varones) con una edad media de 58 años (rango de edad: 19-91 años). Un 33% de los pacientes eran ≥ 65 años y el 11% eran ≥ 75 años.

Los pacientes tratados con fesoterodina presentaron una reducción media estadísticamente significativa en el número de micciones en 24 horas y en el número de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas al final del tratamiento, en comparación con placebo. De manera similar, la tasa de respuesta (% de pacientes que manifiestan que su situación ha “mejorado enormemente” o “mejorado”, usando una Escala de 4 puntos de Beneficio del Tratamiento) fue significativamente mayor para fesoterodina en comparación con placebo. Además, la fesoterodina mejoró el valor medio del cambio en el volumen eliminado en cada micción, y del número de días de continencia a la semana (ver tabla 1 a continuación).

Tabla 1: Cambios medios desde el inicio hasta el final del tratamiento para las variables principales y secundarias seleccionadas.

Variable	Estudio 1				Estudio 2		
	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg	Comparador activo	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg
Número de micciones/24 horas #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basal	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Cambio respecto al basal	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Valor de p		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Tasa de pacientes que responden al tratamiento (respuesta al tratamiento)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Tasa de pacientes que responden	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Valor de p		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001

Número de episodios de incontinencia de urgencia/24 horas							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basal	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Cambio respecto al basal	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Valor de p		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Número de días de continencia a la semana							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basal	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Cambio respecto al basal	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valor de p		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Volumen eliminado en cada micción (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basal	150	160	154	154	159	152	156
Cambio respecto al basal	10	27	33	24	8	17	33
Valor de p		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

Variables principales

Electrofisiología cardiaca

Se evaluó exhaustivamente el efecto de 4 mg y de 8 mg de fesoterodina sobre el intervalo QT, en un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con control positivo (400 mg de moxifloxacino), de grupos paralelos, con tratamiento una vez al día, durante un período de tres días, en 261 sujetos varones y mujeres de edades comprendidas entre 45 y los 65 años. El cambio en el intervaloQTc respecto al valor basal, según el método de corrección de Friedericia, no mostró diferencias entre los grupos de tratamiento y el grupo placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No se detectó fesoterodina en plasma tras su administración por vía oral, debido a su rápida y extensa hidrólisis por esterases plasmáticas inespecíficas.

La biodisponibilidad del metabolito activo es del 52%. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, tras la administración de dosis únicas o múltiples de fesoterodina en dosis comprendidas entre 4 mg y 28 mg, son proporcionales a la dosis. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan después de aproximadamente 5 horas. Se alcanzan niveles plasmáticos terapéuticos tras la primera administración de fesoterodina. No se produce acumulación después de la administración de dosis múltiples.

Distribución

La unión del metabolito activo a las proteínas plasmáticas es baja; aproximadamente el 50% se une a la albúmina y a la alfa-1 glucoproteína ácida. El volumen de distribución medio en el estado estacionario tras infusión intravenosa del metabolito activo es de 169 l.

Biotransformación

Tras su administración por vía oral, fesoterodina se hidroliza rápida y extensamente a su metabolito activo. El metabolito activo se metaboliza posteriormente en el hígado a su metabolito carboxi, carboxi-N-desisopropilo y N-desisopropilo, con participación del CYP2D6 y del CYP3A4. Ninguno

de estos metabolitos contribuye significativamente a la actividad antimuscarínica de la fesoterodina. Los valores medios de C_{max} y AUC del metabolito activo son superiores en 1,7 y 2 veces, respectivamente, en metabolizadores lentos del CYP2D6, en comparación con los metabolizadores rápidos.

Eliminación

El metabolismo hepático y la excreción renal contribuyen significativamente a la eliminación del metabolito activo. Tras la administración de fesoterodina por vía oral, aproximadamente el 70% de la dosis administrada se recuperó en la orina, como metabolito activo (16%), metabolito carboxi (34%), metabolito carboxi-N-desisopropilo (18%) o metabolito N-desisopropilo (1%), y una cantidad menor (7%) se recuperó en las heces. La vida media terminal del metabolito activo tras administración oral es de aproximadamente 7 horas y su absorción está limitada por la velocidad.

Edad y sexo

En estas subpoblaciones no se recomienda ningún ajuste de la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de la fesoterodina no se ven afectadas de manera significativa por la edad ni por el sexo.

Población pediátrica

No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la fesoterodina en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFG 30-80 ml/min), la C_{max} y el AUC del metabolito activo aumentó hasta 1,5 y 1,8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), la C_{max} y el AUC aumentaron hasta 2,0 y 2,3 veces, respectivamente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Chile-Pugh grado B), la C_{max} y el AUC del metabolito activo aumentaron 1,4 y 2,1 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la fesoterodina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos de farmacología de seguridad, toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad, no se han observado efectos clínicamente relevantes, excepto los relacionados con el efecto farmacológico del principio activo.

Los estudios de reproducción han demostrado embriotoxicidad baja para dosis cercanas a las dosis tóxicas para la maternidad (aumento en el número de resorciones y de pérdidas pre-implantación y post-implantación).

Se ha observado que concentraciones supratrapéuticas del metabolito activo de la fesoterodina inhiben la corriente de K^+ en los canales hERG *-human ether-à-go-go-related gene-* y prolongan la duración del potencial de acción (repolarización del 70 y 90%) en las fibras de Purkinje caninas aisladas. Sin embargo, en perros no anestesiados, el metabolito activo no tuvo ningún efecto sobre el intervalo QT ni sobre el intervalo QTc, a exposiciones plasmáticas por lo menos 33 veces más altas que la media de la concentración plasmática libre máxima en los humanos que son metabolizadores rápidos, y 21 veces más altas que la determinada en los metabolizadores lentos para el CYP2D6, tras la administración de 8 mg de fesoterodina una vez al día.

En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratones, fesoterodina no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina y femenina a la dosis más elevada evaluada, 45 mg/kg/día. Fesoterodina no tuvo efecto sobre la función reproductora, o el desarrollo embrionario temprano del feto en ratones a dosis no tóxicas para la madre, aunque se observó una ligera disminución de los cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables a la dosis tóxica para la madre de 45 mg/kg/día. El nivel sin efecto observable (NOEL) maternal y el NOEL para los efectos sobre la reproducción y desarrollo embrionario temprano fueron ambos 15 mg/kg/día. En base al área bajo la curva (AUC), la

exposición sistémica fue de 0,6 a 1,5 veces superior en ratones que en humanos en el MRHD, mientras que en base al pico de concentración plasmática, la exposición en ratones fue de 5 a 9 veces superior.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Xilitol

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Dibehenato de glicerol

Talco

Recubrimiento pelicular

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol (3350)

Talco

Lecitina de soja

Laca de aluminio carmín índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

TOVIAZ comprimidos de 8 mg están acondicionados en blísters de aluminio-aluminio, en cartones que contienen 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 ó 100 comprimidos. Adicionalmente, los comprimidos de Toviaz 8 mg se acondicionan en frascos de HDPE conteniendo 30 o 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 abril 2007

Fecha de la última renovación: 20 abril 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Día/mes/año}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de Farmacovigilancia

El TAC debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o las actividades de minimización de riesgos
 - Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos) A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche exterior 4 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOVIAZ 4 mg comprimidos de liberación prolongada
Fumarato de fesoterodina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 4 mg de fumarato de fesoterodina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos de liberación prolongada
14 comprimidos de liberación prolongada
28 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
56 comprimidos de liberación prolongada
84 comprimidos de liberación prolongada
98 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Estuche precintado.
No utilizar si el estuche ha sido abierto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TOVIAZ 4 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Etiqueta del blíster 4 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOVIAZ 4 mg comprimidos de liberación prolongada
Fumarato de fesoterodina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd (logo del TAC)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Acondicionamiento primario frascos HDPE - 4 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOVIAZ 4 mg comprimidos de liberación prolongada
Fumarato de fesoterodina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 4 mg de fumarato de fesoterodina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/386/013 30 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/014 90 comprimidos de liberación prolongada

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche exterior 8 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOVIAZ 8 mg comprimidos de liberación prolongada
Fumarato de fesoterodina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 8 mg de fumarato de fesoterodina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos de liberación prolongada
14 comprimidos de liberación prolongada
28 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
56 comprimidos de liberación prolongada
84 comprimidos de liberación prolongada
98 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Estuche precintado.
No utilizar si el estuche ha sido abierto.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/386/006 7 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/007 14 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/008 28 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/020 30 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/009 56 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/0010 98 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/0012 84 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/018 100 comprimidos de liberación prolongada

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

TOVIAZ 8 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Etiqueta del blíster 8 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOVIAZ 8 mg comprimidos de liberación prolongada
Fumarato de fesoterodina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Ltd (logo del TAC)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Lunes
Martes
Miércoles
Jueves
Viernes
Sábado
Domingo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Acondicionamiento primario frascos HDPE - 8 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOVIAZ 8 mg comprimidos de liberación prolongada
Fumarato de fesoterodina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 8 mg de fumarato de fesoterodina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y lecitina de soja: para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/386/015 30 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/07/386/016 90 comprimidos de liberación prolongada

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

TOVIAZ 4 mg comprimidos de liberación prolongada TOVIAZ 8 mg comprimidos de liberación prolongada

Fumarato de fesoterodina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es TOVIAZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TOVIAZ
3. Cómo tomar TOVIAZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TOVIAZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TOVIAZ y para qué se utiliza

TOVIAZ contiene un principio activo denominado fumarato de fesoterodina y es un tratamiento de los denominados antimuscarínicos, que reducen la actividad de la vejiga hiperactiva y se utiliza en adultos para tratar los síntomas.

TOVIAZ trata los síntomas de la vejiga hiperactiva, como son:

- no poder controlar cuándo orinar (incontinencia de urgencia)
- la necesidad repentina de orinar (urgencia)
- tener que orinar con mayor frecuencia de lo habitual (aumento de la frecuencia urinaria).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TOVIAZ

No tome TOVIAZ si:

- es alérgico a la fesoterodina, al cacahuete, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de TOVIAZ (incluidos en la sección 6) (ver sección 2, “TOVIAZ contiene lactosa y aceite de soja”)
- no puede vaciar completamente la vejiga urinaria (retención urinaria)
- su estómago se vacía lentamente (retención gástrica)
- padece una enfermedad ocular llamada glaucoma (aumento de la presión ocular) de ángulo estrecho, que no está controlada (tratada adecuadamente)
- padece una excesiva debilidad de los músculos (miastenia gravis)
- padece ulceración e inflamación del colon (colitis ulcerosa grave)
- tiene un colon anormalmente largo o dilatado (megacolon tóxico)
- tiene algún problema grave del hígado
- tiene algún problema en los riñones o problema moderado o grave del hígado y está tomando medicamentos que contengan alguna de las siguientes sustancias activas: itraconazol o ketoconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir o nelfinavir (medicamentos antivirales para tratar la infección por el VIH), claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas) y nefazodona (utilizada para tratar la depresión)

Advertencias y precauciones

Fesoterodina puede no ser siempre adecuada para usted. Hable con su médico antes de tomar TOVIAZ en cualquiera de los siguientes casos:

- si usted tiene dificultad para vaciar completamente la vejiga urinaria (por ejemplo, debido al agrandamiento de la próstata)
- si usted ha sufrido alguna vez disminución de los movimientos intestinales o si padece estreñimiento grave
- si usted recibe tratamiento por una enfermedad ocular llamada glaucoma de ángulo estrecho
- si usted tiene problemas graves de riñón o hígado ya que su médico podría tener que ajustar la dosis que recibe
- si usted tiene una enfermedad llamada neuropatía autónoma que le produce síntomas como cambios en su tensión arterial o alteraciones en el intestino o en su función sexual
- si usted sufre una enfermedad gastrointestinal que afecte al paso y/o a la digestión de los alimentos
- si usted sufre ardor de estómago o eructos
- si tiene una infección del tracto urinario, su médico puede necesitar prescribirle antibióticos

Problemas cardiacos: Informe a su médico si padece cualquiera de las siguientes condiciones:

- tiene una anomalía del ECG (registro de la actividad del corazón) conocida como prolongación del intervalo QT o si está tomando algún medicamento que se sabe que produce este efecto
- su ritmo cardiaco es lento (bradicardia)
- padece una enfermedad del corazón como isquemia miocárdica (reducción del riego de sangre al corazón), latidos irregulares o insuficiencia cardiaca
- tiene hipocaliemia, que es una manifestación de niveles anormalmente bajos de potasio en la sangre

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad porque aún no se ha establecido si puede funcionar y si sería seguro para ellos.

Toma de TOVIAZ con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. Su médico le dirá si puede utilizar TOVIAZ junto con otros medicamentos.

Por favor, informe a su médico si está tomando medicamentos de la lista que se detalla a continuación. La toma de estos medicamentos al mismo tiempo que fesoterodina puede producir efectos adversos como boca seca, estreñimiento, dificultad para vaciar completamente la vejiga urinaria o somnolencia más grave o más frecuente de lo habitual.

- medicamentos que contienen el principio activo amantadina (utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson).
- ciertos medicamentos utilizados para aumentar la motilidad gastrointestinal o para aliviarlos calambres o espasmos del estómago y los que evitan los mareos en los viajes como los medicamentos que contienen metoclopramida.
- ciertos medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos, como los antidepresivos y los neurolépticos.

Por favor, indique a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que contienen cualquiera de los siguientes principios activos que pueden aumentar el metabolismo de fesoterodina y, por tanto, disminuir su efecto: Hierba de San Juan (hipérico), rifampicina (utilizada para el tratamiento de infecciones bacterianas), carbamazepina, fenitoina y fenobarbital (utilizados, entre otros, para tratar la epilepsia)
- medicamentos que contienen cualquiera de los siguientes principios activos que pueden aumentar los niveles de fesoterodina en la sangre: Itraconazol o ketoconazol (utilizados para tratar infecciones por hongos), ritonavir, atazanavir, indinavir, saquinavir o nelfinavir (medicamentos antiviral utilizado para tratar la infección por el VIH), claritromicina o

- telitromicina (utilizados para tratar infecciones por bacterias), nefazodona (utilizado para tratar la depresión), fluoxetina o paroxetina (utilizados para tratar la depresión o la ansiedad), bupropion (utilizado para dejar de fumar o para tratar la depresión), quinidina (utilizado para tratar las arritmias) y cinacalcet (utilizado para tratar el hipotiroidismo).
- medicamentos que contienen el principio activo metadona (utilizado para el tratamiento del dolor intenso y en problemas de drogodependencia).

Embarazo y lactancia

Usted no debe tomar TOVIAZ si está embarazada, ya que se desconocen los efectos de la fesoterodina en el embarazo y en el neonato. Informe a su médico si está embarazada o si planea quedarse embarazada.

Se desconoce si fesoterodina se excreta en la leche materna; por lo tanto, no de el pecho durante el tratamiento con TOVIAZ.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

TOVIAZ puede causar visión borrosa, mareos y somnolencia. Si sufre alguno de estos efectos, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas.

TOVIAZ contiene lactosa y aceite de soja

TOVIAZ contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

TOVIAZ contiene aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

3. Cómo tomar TOVIAZ

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis inicial recomendada de TOVIAZ es de un comprimido de 4 mg al día. Según como responda al medicamento, su médico puede recetarle una dosis más alta; un comprimido de 8 mg al día.

Deberá tragar el comprimido entero con un vaso de agua. No mastique el comprimido. TOVIAZ se puede tomar con o sin alimentos

Para ayudarle a recordar que tiene que tomar su medicamento, le puede resultar más fácil tomarlo a la misma hora todos los días.

Si toma más TOVIAZ del que debiera

Si ha tomado más comprimidos de los que le han indicado que tome o si alguna otra persona toma accidentalmente sus comprimidos, contacte inmediatamente con su médico u hospital. Muéstreles el envase de los comprimidos.

Si olvidó tomar TOVIAZ

Si ha olvidado tomar un comprimido, tómelo nada más recordarlo, pero no tome más de un comprimido en un día. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con TOVIAZ

No interrumpa el tratamiento con TOVIAZ sin hablar antes con su médico, ya que los síntomas de vejiga hiperactiva pueden volver o empeorar cuando interrumpa el tratamiento con TOVIAZ.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

En raras ocasiones pueden producirse reacciones alérgicas graves incluyendo angioedema. Debe dejar de tomar TOVIAZ y contactar inmediatamente con su médico si desarrolla hinchazón en la cara, boca o garganta.

Otros efectos adversos

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de uno de cada 10 personas):

Puede notar la boca seca. Este efecto suele ser leve o moderado. Esto puede producir un mayor riesgo de caries dentales. Por tanto, debe cepillarse los dientes de forma habitual dos veces al día y visitar a un dentista en caso de duda.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta uno de cada 10 personas)

- sequedad de ojos
- estreñimiento
- trastornos de la digestión (dispepsia)
- dolor o molestia al orinar (disuria)
- mareos
- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- diarrea
- malestar (náuseas)
- dificultad para dormir (insomnio)
- sequedad de garganta

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- infección del tracto urinario
- somnolencia
- dificultad para saborear (disgeusia)
- vértigo
- erupción cutánea
- piel seca
- picazón
- sensación de molestia en el estómago
- gases (flatulencia)
- dificultad para vaciar completamente la vejiga urinaria (retención urinaria)
- retraso para orinar (retardo)
- cansancio intenso (fatiga)
- aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- palpitaciones
- problemas en el hígado
- tos
- sequedad en la nariz
- dolor de garganta
- reflujo ácido del estómago
- visión borrosa

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas)

- urticaria
- confusión

Si sufre algún efecto adverso, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

5. Conservación de TOVIAZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en el blíster, después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TOVIAZ

- El principio activo es fumarato de fesoterodina.

TOVIAZ 4 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de fumarato de fesoterodina, equivalentes a 3,1 mg de fesoterodina.

TOVIAZ 8 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 8 mg de fumarato de fesoterodina, equivalentes a 6,2 mg de fesoterodina.

- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: xilitol, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hipromelosa, dibehenato de glicerol, talco.

Cubierta del comprimido: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, lecitina de soja, laca de aluminio carmín índigo (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de liberación prolongada de TOVIAZ 4 mg son de color azul claro, ovalados, curvados hacia fuera en ambas caras, con cubierta pelicular y con las letras “FS” grabadas en una cara..

Los comprimidos de liberación prolongada de TOVIAZ 8 mg son de color azul, ovalados, curvados hacia fuera en ambas caras, con cubierta pelicular y con las letras “FT” grabadas en una cara.

TOVIAZ está disponible en envases blíster de 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 y 100 comprimidos de liberación prolongada. TOVIAZ también está disponible en frascos de HDPE conteniendo 30 o 90 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Reino Unido

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización

België / Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

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 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
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 România 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 Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD
Τηλ: +35722818087

Latvija

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento : <http://www.ema.europa.eu>