

**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:

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos 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 con síndrome de vejiga hiperactiva.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### 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.

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

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). Durante la administración concomitante de un inhibidor moderado del CYP3A4, el aumento de la dosis a 8 mg deberá ir precedido de una evaluación de la respuesta individual y la tolerabilidad individual (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### 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 <sup>(3)</sup> o potentes <sup>(4)</sup>		
		Ninguno	Moderado	Potente
Insuficiencia renal <sup>(1)</sup>	Leve	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Debería evitarse
	Moderada	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Contraindicado
	Grave	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado
Insuficiencia hepática	Leve	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Debería evitarse
	Moderada	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado

<sup>(1)</sup> Leve: TFG=50-80 ml/min; Moderada: TFG=30-50 ml/min; Grave: TFG=<30 ml/min;  
<sup>(2)</sup> Se deberá tener cuidado al aumentar la dosis. Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2  
<sup>(3)</sup> No se han realizado estudios con inhibidores moderados del CYP3A4. Ver sección 4.5  
<sup>(4)</sup> 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

TOVIAZ no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o al cacahuete, la soja o a cualquiera de los excipientes
- 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 (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)

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.

Como ocurre con todos los medicamentos indicados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, se deberán descartar las causas orgánicas antes de considerar cualquier tratamiento con antimuscarínicos. No se ha establecido 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.

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).

Al igual que ocurre con otros antimuscarínicos, fesoterodina se deberá utilizar con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del QT (e.j. hipokalemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardíacas relevantes preexistentes (e.j. 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. No deben tomar este medicamento aquellos pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

### **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 para el 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*

No se ha realizado ningún estudio para evaluar el efecto de los inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo: amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de, pomelo verapamilo) sobre la farmacocinética de fesoterodina. Sin embargo, se espera un aumento en

la exposición al metabolito activo de fesoterodina, aunque menor que el observado con un inhibidor potente del CYP3A4 (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *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 comparado 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.

## **4.6 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.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Como ocurre con otros antimuscarínicos, 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**

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.

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 retención urinaria o con residuo post miccional superior a 200ml, lo cual puede ocurrir tras un tratamiento de larga duración y que fue más frecuente en varones que en mujeres.

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento con ensayos clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas incluidas en esta tabla se corresponden con aquellas reacciones adversas que fueron muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

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

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes*</b>
Trastornos cardíacos			Taquicardia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos; cefalea	Disgeusia; somnia
Trastornos oculares		Ojo seco	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
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
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Retención urinaria (que incluye sensación de orina residual; trastorno de la micción); dificultad para iniciar la micción
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea; piel seca
Infecciones e infestaciones			Infección del tracto urinario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la ALT; aumento de la GGT
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	

**\*5 o más casos**

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 cardíaca 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 4.8).

## 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: Antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04B D11

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

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  $\geq 65$  años y el 11% eran  $\geq 75$  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
<b>Número de micciones/24 horas #</b>							
	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
<b>Tasa de pacientes que responden al tratamiento (respuesta al tratamiento)#</b>							
	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
<b>Número de episodios de incontinencia de urgencia/24 horas</b>							
	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
<b>Número de días de continencia a la semana</b>							
	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
<b>Volumen eliminado en cada micción (ml)</b>							
	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 28 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.

#### Metabolismo

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.

#### Pacientes pediátricos

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<sup>+</sup> en los canales hERG *-human ether-â-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.

## **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 blísters de aluminio-aluminio, en cartones que contienen 7, 14, 28, 56, 84 ó 98 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

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

20/04/2007

**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 (EMA) <http://www.emea.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:

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos 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 con síndrome de vejiga hiperactiva.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### 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.

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

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). Durante la administración concomitante de un inhibidor moderado del CYP3A4, el aumento de la dosis a 8 mg deberá ir precedido de una evaluación de la respuesta individual y la tolerabilidad (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### 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 <sup>(3)</sup> o potentes <sup>(4)</sup>		
		Ninguno	Moderado	Potente
Insuficiencia renal <sup>(1)</sup>	Leve	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Debería evitarse
	Moderada	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Contraindicado
	Grave	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado
Insuficiencia hepática	Leve	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Debería evitarse
	Moderada	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado

<sup>(1)</sup> Leve: TFG=50-80 ml/min; Moderada: TFG=30-50 ml/min; Grave: TFG=<30 ml/min;  
<sup>(2)</sup> Se deberá tener cuidado al aumentar la dosis. Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2  
<sup>(3)</sup> No se han realizado estudios con inhibidores moderados del CYP3A4. Ver sección 4.5  
<sup>(4)</sup> 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

TOVIAZ no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o al cacahuete, la soja o a cualquiera de los excipientes
- 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 (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)

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.

Como ocurre con todos los medicamentos indicados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, se deberán descartar las causas orgánicas antes de considerar cualquier tratamiento con antimuscarínicos. No se ha establecido 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.

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).

Al igual que ocurre con otros antimuscarínicos, fesoterodina se deberá utilizar con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del QT (e.j. hipokalemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT) y enfermedades cardíacas relevantes preexistentes (e.j. 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. No deben tomar este medicamento aquellos pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

### **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 para el 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*

No se ha realizado ningún estudio para evaluar el efecto de los inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo: amprenavir, aprepitant, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, zumo de pomelo verapamilo) sobre la farmacocinética de fesoterodina. Sin embargo, se espera un aumento en

la exposición al metabolito activo de fesoterodina, aunque menor que el observado con un inhibidor potente del CYP3A4 (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *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 comparado 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.

## **4.6 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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Como ocurre con otros antimuscarínicos, 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**

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.

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 200ml, lo cual puede ocurrir tras un tratamiento de larga duración y que fue más frecuente en varones que en mujeres.

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento con ensayos clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas incluidas en esta tabla se corresponden con aquellas reacciones adversas que fueron muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

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

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes*</b>
Trastornos cardíacos			Taquicardia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos; cefalea	Disgeusia; somnia
Trastornos oculares		Ojo seco	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
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
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Retención urinaria (que incluye sensación de orina residual; trastorno de la micción); dificultad para iniciar la micción
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea; piel seca
Infecciones e infestaciones			Infección del tracto urinario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la ALT; aumento de la GGT
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	

**\*5 o más casos**

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 cardíaca 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 4.8).

## 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: Antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04B D11

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

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  $\geq 65$  años y el 11% eran  $\geq 75$  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
<b>Número de micciones/24 horas #</b>							
	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
<b>Tasa de pacientes que responden al tratamiento (respuesta al tratamiento)#</b>							
	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
<b>Número de episodios de incontinencia de urgencia/24 horas</b>							
	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
<b>Número de días de continencia a la semana</b>							
	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
<b>Volumen eliminado en cada micción (ml)</b>							
	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 28 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 Friederica, 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.

### Metabolismo

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.

### Pacientes pediátricos

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.

## 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, 56, 84 ó 98 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

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

20/04/2007

#### **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 (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

**ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

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

Heinrich Mack Nachf. GmbH und Co KG  
Heinrich Mack Str. 35  
89257, Illertissen  
Alemania

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El TAC debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia está operativo antes de comercializar el medicamento y mientras el producto comercializado permanezca en uso.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartón exterior 4 mg**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

TOVIAZ 4 mg comprimidos de liberación prolongada  
Fumarato de fesoterodina

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 comprimido contiene 4 mg de fumarato de fesoterodina

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y lecitina de soja: ver información adicional en el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

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

### **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**

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  
EU/1/07/386/002 14 comprimidos  
EU/1/07/386/003 28 comprimidos  
EU/1/07/386/004 56 comprimidos  
EU/1/07/386/005 98 comprimidos  
EU/1/07/386/011 84 comprimidos

**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**

**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

**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 EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartón exterior 8 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

TOVIAZ 8 mg comprimidos de liberación prolongada  
Fumarato de fesoterodina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

1 comprimido contiene 8 mg de fumarato de fesoterodina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa y lecitina de soja: ver información adicional en el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

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

**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**

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  
EU/1/07/386/007 14 comprimidos  
EU/1/07/386/008 28 comprimidos  
EU/1/07/386/009 56 comprimidos  
EU/1/07/386/0010 98 comprimidos  
EU/1/07/386/0012 84 comprimidos

**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**

**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

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Lunes  
Martes  
Miércoles  
Jueves  
Viernes  
Sábado  
Domingo

## **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.**

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es TOVIAZ y para qué se utiliza
2. Antes de tomar TOVIAZ
3. Cómo tomar TOVIAZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TOVIAZ
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES TOVIAZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

TOVIAZ es un medicamento de los denominados antimuscarínicos, que reducen la actividad de la vejiga hiperactiva y tratan 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. ANTES DE TOMAR TOVIAZ**

#### **No tome TOVIAZ si:**

- es alérgico (hipersensible) a la fesoterodina, al cacahuete, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de fesoterodina (ver sección 2, "Información importante sobre algunos de los componentes de fesoterodina")
- 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.

#### **Tenga especial cuidado con TOVIAZ**

Fesoterodina puede no ser siempre adecuado 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.

- 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.

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 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 niveles anormalmente bajos de potasio en la sangre.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. 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. El tratamiento simultáneo con 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 aliviar los calambres o espasmos del estómago y los que evitan los mareos en los viajes..
- ciertos medicamentos utilizados para tratar trastornos psiquiátricos.

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 (medicación antiviral utilizada para tratar el sida), claritromicina o telitromicina (utilizados para tratar infecciones por bacterias) o nefazodona (utilizado para tratar la depresión).
- medicamentos que contienen cualquiera de los siguientes principios activos que pueden aumentar ligeramente los niveles de fesoterodina en la sangre: amprenavir o fosfamprenavir (medicación antiretroviral para el tratamiento del sida), fluconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos), eritromicina (utilizada para tratar infecciones por bacterias), aprepitant (medicamento utilizado para prevenir las náuseas), diltiazem y verapamilo (medicamentos utilizados para tratar la angina de pecho y la tensión arterial alta).
- medicamentos que contienen el principio activo metadona (utilizado para el tratamiento del dolor intenso y en problemas de drogodependencia).

### **Toma de TOVIAZ con los alimentos y bebidas**

TOVIAZ se puede tomar con o sin alimentos. Sin embargo, debe evitarse el zumo de pomelo, ya que el zumo de pomelo puede alterar el efecto de este medicamento.

### **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 se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con TOVIAZ .

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier 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.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de TOVIAZ**

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

TOVIAZ contiene aceite de soja. No utilice este medicamento si es alérgico al cacahuete o a la soja.

## **3. CÓMO TOMAR TOVIAZ**

Siga exactamente las instrucciones de administración de TOVIAZ indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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.

Para ayudarle a recordar que tiene que tomar TOVIAZ, 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. Muéstrelas 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 producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

**Efectos adversos muy frecuentes** (se producen en al menos uno de cada 10 pacientes):

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 con dentífrico fluorado de forma habitual dos veces al día.

**Efectos adversos frecuentes** (se producen en al menos uno de cada 100 pacientes)

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

**Efectos adversos poco frecuentes** (se producen en al menos 1 de cada 1.000 pacientes)

- infección del tracto urinario
- somnolencia
- dificultad para saborear (disgeusia)
- vértigo
- erupción cutánea
- piel seca
- 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)
- problemas en el hígado
- tos
- sequedad en la nariz
- dolor de garganta

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE TOVIAZ**

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

No utilice TOVIAZ 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. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de TOVIAZ

- El principio activo es fumarato de fesoterodina.

#### *TOVIAZ 4 mg*

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

#### *TOVIAZ 8 mg*

1 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 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 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, 56, 84 y 98 comprimidos de liberación prolongada.

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

Heinrich Mack Nachf. GmbH und Co KG  
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)721 6101 9000

**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.A.  
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

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD  
Τηλ: +35722818087

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1737 331111

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

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