ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TOVIAZ 4 mg compresse a rilascio prolungato
TOVIAZ 8 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TOVIAZ 4 mg compresse
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di fesoterodina fumarato corrispondenti a 3,1 mg di fesoterodina.

TOVIAZ 8 mg compresse
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 8 mg di fesoterodina fumarato corrispondenti a 6,2 mg di fesoterodina.

Eccipienti con effetti noti

TOVIAZ 4 mg compresse
Ogni compressa a rilascio prolungato da 4 mg contiene 0,525 mg di lecitina di soia e 91,125 mg di lattosio.

TOVIAZ 8 mg compresse
Ogni compressa a rilascio prolungato da 8 mg contiene 0,525 mg di lecitina di soia e 58,125 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

TOVIAZ 4 mg compresse
Le compresse da 4 mg sono di colore azzurro, ovali, biconvesse, rivestite con film e con impressa la sigla 'FS' su un lato.

TOVIAZ 8 mg compresse
Le compresse da 8 mg sono di colore blu, ovali, biconvesse, rivestite con film e con impressa la sigla 'FT' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TOVIAZ è indicato negli adulti per il trattamento dei sintomi (aumento della frequenza urinaria e/o dell'urgenza della minzione e/o incontinenza da urgenza) che possono manifestarsi con la sindrome della vescica iperattiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani)
La dose iniziale raccomandata è di 4 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 8 mg una volta al giorno in base alla risposta individuale. La dose massima giornaliera è di 8 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'effetto completo del trattamento è stato osservato tra 2 e 8 settimane. Pertanto, si raccomanda di rivalutare l'efficacia per il singolo paziente dopo 8 settimane di terapia.

Nei soggetti con normale funzionalità renale ed epatica sottoposti ad un trattamento concomitante con inibitori potenti del CYP3A4, la dose massima giornaliera di TOVIAZ deve essere di 4 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica
Nella seguente tabella sono riportate le raccomandazioni posologiche giornaliere per i soggetti con compromissione renale ed epatica in assenza e in presenza di una terapia concomitante con inibitori moderati e potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.2).

		Inibitori moderati(3) o potenti(4) del CYP3A4		
		Nessuno	Moderati	Potenti
Compromissionerenale(1)	Lieve	4→8 mg(2)	4 mg	Deve essere evitata
	Moderata	4→8 mg(2)	4 mg	Controindicata
	Severa	4 mg	Deve essere evitata	Controindicata
Compromissioneepatica	Lieve	4→8 mg(2)	4 mg	Deve essere evitata
	Moderata	4 mg	Deve essere evitata	Controindicata

(1) VFG lieve = 50-80 mL/min; VFG moderato = 30-50 mL/min; VFG severa = <30 mL/min
(2) L'incremento della dose deve essere effettuato con cautela. Vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2
(3) Inibitori moderati del CYP3A4. Vedere paragrafo 4.5
(4) Inibitori potenti del CYP3A4. Vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5

TOVIAZ è controindicato in soggetti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di TOVIAZ nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di TOVIAZ nei bambini e adolescenti di età compresa tra 6 anni e 17 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione
Le compresse devono essere assunte una volta al giorno con un po' di liquido ed inghiottite intere. TOVIAZ può essere somministrato con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, alle arachidi o alla soia
- Ritenzione urinaria
- Ritenzione gastrica
- Glaucoma ad angolo chiuso non controllato
- Miastenia grave
- Compromissione epatica severa (Child Pugh C)
- Uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 in soggetti con compromissione epatica o renale da moderata a severa

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Colite ulcerosa severa
- Megacolon tossico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

TOVIAZ deve essere utilizzato con cautela in pazienti con:

- Ostruzione clinicamente significativa del deflusso vescicale a rischio di ritenzione urinaria (ad es. ingrossamento della prostata clinicamente significativo dovuto a iperplasia prostatica benigna, vedere paragrafo 4.3)
- Disturbi gastrointestinali ostruttivi (ad es. stenosi pilorica)
- Reflusso gastroesofageo e/o assunzione concomitante di medicinali (quali bisfosfonati orali) che possono causare o esacerbare l'esofagite
- Riduzione della motilità gastrointestinale
- Neuropatia autonomica
- Glaucoma ad angolo chiuso controllato

Si deve usare cautela nel prescrivere fesoterodina o nell'aumentarne la dose in pazienti in cui si prevede un aumento dell'esposizione al metabolita attivo (vedere paragrafo 5.1):

- Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2)
- Compromissione renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2)
- Somministrazione concomitante di inibitori potenti o moderati del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.5)
- Somministrazione concomitante di un inibitore potente del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

<u>Aumento della dose</u>
Nei pazienti con una combinazione di questi fattori, si prevedono ulteriori incrementi dell'esposizione al farmaco. È probabile che si verifichino reazioni avverse associate ad antimuscarinici, dose-dipendenti. Nelle popolazioni di pazienti in cui la dose può essere aumentata ad 8 mg una volta al giorno, l'aumento della dose deve essere preceduto da una valutazione della risposta individuale e della tollerabilità.

Prima di considerare qualsiasi trattamento con farmaci antimuscarinici devono essere escluse eventuali cause organiche. La sicurezza e l'efficacia del farmaco non sono state ancora accertate in pazienti con iperattività del detrusore di origine neurogena.

Altre cause di minzione frequente (trattamento dello scompenso cardiaco o malattia renale) devono essere valutate prima di iniziare il trattamento con fesoterodina. In presenza di infezione delle vie urinarie, deve essere adottato un approccio medico adeguato/deve essere avviata una terapia antibatterica.

<u>Angioedema</u>
Con fesoterodina è stato segnalato angioedema, che si è verificato in alcuni casi dopo la prima dose. Se si manifesta angioedema, deve essere interrotto il trattamento con fesoterodina e deve essere prontamente instaurata una terapia appropriata.

<u>Induttori potenti del CYP3A4</u>
L'uso concomitante di fesoterodina e di un induttore potente del CYP3A4 (ad es. carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoina, erba di S. Giovanni) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

<u>Prolungamento dell'intervallo QT</u>
TOVIAZ deve essere impiegato con cautela in pazienti a rischio di un prolungamento dell'intervallo QT (ad es. ipokaliemia, bradicardia e somministrazione concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT) e con storia di malattie cardiache pre-esistenti correlate (ad es. ischemia miocardica,

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

aritmia, scompenso cardiaco congestizio) (vedere paragrafo 4.8). Questo si applica in particolare in caso di assunzione di inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

Lattosio
Le compresse di TOVIAZ a rilascio prolungato contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacologiche
Si deve usare cautela in caso di somministrazione concomitante di fesoterodina con altri antimuscarinici e medicinali con proprietà anticolinergiche (ad es. amantadina, antidepressivi triciclici, alcuni neurolettici) poiché ciò può comportare effetti terapeutici ed effetti indesiderati più pronunciati (ad es. stipsi, bocca secca, sonnolenza, ritenzione urinaria).

Fesoterodina può ridurre l'effetto dei medicinali che stimolano la motilità del tratto gastrointestinale, come ad esempio la metoclopramide.

Interazioni farmacocinetiche
I dati *in vitro* dimostrano che, a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, il metabolita attivo di fesoterodina non inibisce il CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 e non induce il CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 o 3A4. È pertanto improbabile che fesoterodina alteri la clearance dei medicinali che vengono metabolizzati da questi enzimi.

Inibitori del CYP3A4

Inibitori potenti del CYP3A4
A seguito di inibizione del CYP3A4 per somministrazione concomitante di ketoconazolo 200 mg due volte al giorno, i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo di fesoterodina sono aumentati rispettivamente di 2,0 e 2,3 volte nei metabolizzatori rapidi del CYP2D6, e di 2,1 e 2,5 volte nei metabolizzatori lenti del CYP2D6. Pertanto la dose massima di fesoterodina deve essere limitata a 4 mg se somministrata contemporaneamente agli inibitori potenti del CYP3A4 (ad es. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir (e tutti i trattamenti con inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir), saquinavir e telitromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)).

Inibitori moderati del CYP3A4
A seguito del blocco del CYP3A4 per somministrazione concomitante di fluconazolo, inibitore moderato del CYP3A4, alla dose di 200 mg due volte al giorno per 2 giorni, i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo di fesoterodina sono aumentati rispettivamente di circa 19% e 27%. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in presenza degli inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. eritromicina, fluconazolo, diltiazem, verapamil e succo di pompelmo).

Inibitori deboli del CYP3A4
L'effetto degli inibitori deboli del CYP3A4 (ad es cimetidina), non è stato esaminato; non è previsto che ecceda quello degli inibitori moderati.

Induttori del CYP3A4
A seguito dell'induzione del CYP3A4 per somministrazione concomitante di rifampicina 600 mg una volta al giorno, i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo di fesoterodina sono diminuiti rispettivamente di circa il 70% e 75% dopo somministrazione orale di fesoterodina 8 mg.

L'induzione del CYP3A4 può portare a livelli plasmatici subterapeutici. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoina, erba di S. Giovanni) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Inibitori del CYP2D6
L'interazione con inibitori del CYP2D6 non è stata testata clinicamente. I valori medi di C_{max} e AUC del metabolita attivo sono rispettivamente 1,7 e 2,0 volte superiori nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 rispetto ai metabolizzatori rapidi. La somministrazione concomitante di un inibitore potente del CYP2D6 può portare ad un aumento dell'esposizione al farmaco e ad un incremento degli eventi avversi. Può essere necessaria una riduzione della dose a 4 mg (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi orali
Fesoterodina non pregiudica la soppressione dell'ovulazione indotta dalla contraccezione ormonale per uso orale. In presenza di fesoterodina non si verificano cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di contraccettivi orali di tipo combinato contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel.

Warfarin
Uno studio clinico su volontari sani ha evidenziato che la monosomministrazione giornaliera di fesoterodina 8 mg non ha alcun effetto significativo sulla farmacocinetica o sull'attività anticoagulante di una dose singola di warfarin.
Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di fesoterodina in donne in gravidanza. Gli studi sulla tossicità riproduttiva eseguiti con fesoterodina su animali evidenziano una embriotossicità minima. In studi di riproduzione su animali, la somministrazione orale di fesoterodina a topi e conigli in gravidanza durante l'organogenesi ha provocato fetotossicità a esposizioni materne, rispettivamente 6 e 3 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD) in base all'AUC (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. L'impiego di TOVIAZ non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se fesoterodina e i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano; pertanto, si raccomanda di non allattare durante il trattamento con TOVIAZ.

Fertilità
Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto di fesoterodina sulla fertilità nell'uomo. Nei topi con esposizioni superiori di circa 5 -19 volte rispetto alla MRHD è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile, tuttavia, le implicazioni cliniche di questi risultati sugli animali non sono note (vedere paragrafo 5.3). Le donne in età fertile devono essere messe a conoscenza della mancanza di dati sulla fertilità nell'uomo, e TOVIAZ deve essere prescritto solo dopo aver valutato i rischi e i benefici individuali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TOVIAZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Si deve usare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari perché potrebbero verificarsi effetti indesiderati come visione offuscata, capogiro e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La sicurezza di fesoterodina è stata valutata in studi clinici controllati con placebo su un totale di 2.859 pazienti con vescica iperattiva, 780 dei quali avevano assunto placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per effetto delle proprietà farmacologiche di fesoterodina, il trattamento può indurre effetti antimuscarinici da lievi a moderati, quali secchezza della bocca, secchezza oculare, dispepsia e stipsi. Episodi di ritenzione urinaria possono verificarsi con una frequenza non comune.

La secchezza della bocca, l'unica reazione avversa molto comune, si è verificata con una frequenza del 28,8% nel gruppo di trattamento con fesoterodina rispetto all'8,5% nel gruppo placebo. La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata nel primo mese di trattamento ad eccezione di quei casi, classificati come ritenzione urinaria o volume residuo di urina maggiore di 200 mL, che possono verificarsi dopo trattamenti a lungo termine e che sono stati più frequenti nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sottostante riporta la frequenza delle reazioni avverse emerse in corso di trattamento in studi clinici controllati con placebo e nell'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in questa tabella con la seguente convenzione sulla frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), rara (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni			Infezioni delle vie urinarie	
Disturbi psichiatrici		Insonnia		Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso		Capogiro; Cefalea	Disgeusia; Sonnolenza	
Patologie dell'occhio		Occhio secco	Vista offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie cardiache			Tachicardia; Palpitazioni	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Gola secca	Dolore faringolaringeo; Tosse; Secchezza nasale	
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Dolore addominale; Diarrea; Dispepsia; Stipsi; Nausea	Fastidio addominale; Flatulenza, Reflusso gastroesofageo	
Patologie epatobiliari			ALT aumentata; GGT aumentata	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea; Cute secca; Prurito	Angioedema; Orticaria
Patologie renali e urinarie		Disuria	Ritenzione urinaria (inclusi sensazione di urina residua; disturbi della minzione); Esitazione minzionale	
Patologie generali e condizioni relative alla			Astenia	

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
sede di somministrazione				

Descrizione di reazioni avverse selezionate
In studi clinici condotti con fesoterodina, sono stati riportati aumenti elevati degli enzimi epatici con una frequenza di insorgenza non diversa da quella del gruppo trattato con placebo. La relazione con il trattamento a base di fesoterodina non è chiara.

Sono stati eseguiti elettrocardiogrammi su 782 pazienti trattati con 4 mg di fesoterodina, 785 con 8 mg di fesoterodina, 222 con 12 mg di fesoterodina e 780 con placebo. Nei pazienti trattati con fesoterodina, l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca non differiva da quello rilevato nei pazienti trattati con placebo. I tassi di incidenza di QTc ≥ 500 ms successivi al basale o di aumento di QTc ≥ 60 ms sono pari a 1,9%, 1,3%, 1,4% e 1,5% rispettivamente per fesoterodina 4 mg, 8 mg, 12 mg e placebo. La rilevanza clinica di questi dati dipenderà dai fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità del singolo paziente (vedere paragrafo 4.4.).

Nella fase post-marketing, sono stati descritti casi di ritenzione urinaria che hanno richiesto la cateterizzazione, generalmente nella prima settimana di trattamento con fesoterodina. Questi casi hanno interessato principalmente soggetti anziani (età ≥ 65 anni) di sesso maschile con un'anamnesi che riconduceva ad iperplasia prostatica benigna (vedere paragrafo 4.4.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con antimuscarinici, compresa la fesoterodina, può dare luogo a gravi effetti anticolinergici. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare l'ECG; devono inoltre essere adottate misure standard di supporto per gestire il prolungamento dell'intervallo QT. Fesoterodina è stata somministrata in condizioni di sicurezza in studi clinici a dosaggi fino a 28 mg/die.

In caso di sovradosaggio da fesoterodina, i pazienti devono essere trattati con lavanda gastrica e carbone attivo. I sintomi devono essere trattati come segue:

- Severi effetti anticolinergici centrali (ad es. allucinazioni, grave eccitazione): trattare con fisostigmina
- Convulsioni o marcata eccitazione: trattare con benzodiazepine
- Insufficienza respiratoria: trattare con respirazione artificiale
- Tachicardia: trattare con ß-bloccanti
- Ritenzione urinaria: trattare con utilizzo di cateterizzazione
- Midriasi: trattare con collirio a base di pilocarpina e/o portando il paziente in una stanza buia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici, antispastici urinari, codice ATC: G04B D11.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Meccanismo d'azione
Fesoterodina è uno specifico antagonista competitivo del recettore muscarinico. Esso viene rapidamente e ampiamente idrolizzato da esterasi plasmatiche non-specifiche nel derivato 5-idrossimetile, il suo metabolita attivo primario, che rappresenta il principale principio attivo farmacologico di fesoterodina.

Efficacia e sicurezza clinica
L'efficacia di dosi fisse di fesoterodina 4 mg e 8 mg è stata valutata in due studi randomizzati di fase 3 in doppio cieco e controllati verso placebo della durata di 12 settimane, in pazienti di sesso femminile (79%) e maschile (21%) e con età media di 58 anni (range compreso tra 19 e 91 anni). Il 33% dei pazienti era di età ≥ 65 anni e l'11% ≥ 75 anni.

Al termine del trattamento, i pazienti trattati con fesoterodina presentavano, rispetto al placebo, riduzioni medie statisticamente significative del numero di minzioni nelle 24 ore e del numero di episodi di incontinenza da urgenza nelle 24 ore. Analogamente, la percentuale di risposta (% di pazienti che hanno riportato le proprie condizioni come "sensibilmente migliorate" o "migliorate" utilizzando una Scala di valutazione dei Benefici Terapeutici di 4 punti) è stata significativamente superiore con fesoterodina rispetto al placebo. Inoltre, fesoterodina ha migliorato la variazione media del volume urinario vuotato per minzione e la variazione media del numero di giorni con normale continenza a settimana (vedere di seguito la Tabella 1).

Tabella 1: Variazioni medie dal basale al termine del trattamento per gli endpoint primari e secondari selezionati

	Studio 1				**Studio 2**		
Parametro	**Placebo**	**Fesoterodina 4 mg**	**Fesoterodina 8 mg**	**Farmaco di confronto attivo**	**Placebo**	**Fesoterodina 4 mg**	**Fesoterodina 8 mg**
Numero di minzioni nelle 24 ore #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basale	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Variazione dal basale	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Valore p		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Percentuale di responder (risposta al trattamento) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Percentuale di risposta	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Valore p		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Numero di episodi di incontinenza da urgenza nelle 24 ore							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basale	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Variazione dal basale	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Valore p		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Numero di giorni con normale continenza a settimana							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basale	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Variazione dal basale	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valore p		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Volume urinario vuotato per minzione (mL)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basale	150	160	154	154	159	152	156
Variazione dal basale	10	27	33	24	8	17	33

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Studio 1				Studio 2		
Parametro	**Placebo**	**Fesoterodina 4 mg**	**Fesoterodina 8 mg**	**Farmaco di confronto attivo**	**Placebo**	**Fesoterodina 4 mg**	**Fesoterodina 8 mg**
Valore p		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

endpoint primari

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di fesoterodina 4 mg e 28 mg sull'intervallo QT è stato accuratamente valutato in uno studio in doppio cieco randomizzato condotto su gruppi paralleli controllato verso placebo e controllo positivo (moxifloxacina 400 mg) in 261 soggetti di sesso maschile e femminile di età compresa tra 45 e 65 anni con trattamento giornaliero per un periodo di 3 giorni. Le variazioni del QTc rispetto al basale valutate con il metodo di correzione di Fridericia non hanno evidenziato alcuna differenza tra il trattamento attivo ed il gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

~~La~~ Fesoterodina è stata valutata in uno studio in aperto randomizzato composto da una fase di valutazione dell'efficacia della durata di 12 settimane, seguita da una fase di estensione, ~~di sicurezza~~ della durata di 12 settimane, per valutare la sicurezza in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni con iperattività del detrusore di origine neurogena. Sono state studiate due coorti. Nella Coorte 1, 124 pazienti di peso > 25 kg hanno ricevuto una dose fissa ~~di compresse~~ di fesoterodina da 4 mg o 8 mg compresse una volta al giorno oppure ~~compresse di~~ ossibutinina XL compresse come comparatore attivo. Nella fase di estensione volta a valutare la sicurezza, i pazienti randomizzati al ~~alle compresse di~~ comparatore attivo sono passati a~~compresse d~~ fesoterodina da 4 mg o 8 mg (assegnazione effettuata dallo sperimentatore). Nella Coorte 2, 57 pazienti di peso ≤ 25 kg hanno ricevuto una dose fissa ~~di formulazione~~ di fesoterodina da 2 mg o 4 mg in capsule a rilascio controllato (microsfere in capsula [*beads-in-capsule*, BIC]) una volta al giorno. Nella fase di estensione volta a valutare la sicurezza, i pazienti hanno continuato la dose di fesoterodina a cui erano stati randomizzati. Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano avere una malattia neurologica stabile e iperattività del detrusore di origine neurogena dimostrata clinicamente o urodinamicamente (vedere paragrafo 4.2).

L'endpoint primario di efficacia per entrambe le coorti era la variazione media rispetto al basale della capacità cistometrica massima della vescica (*maximum cystometric bladder capacity* - MCBC) alla Settimana 12. Il trattamento con compresse di fesoterodina da 4 mg o 8 mg ha comportato miglioramenti dal basale alla Settimana 12 dell'endpoint primario di efficacia, MCBC, per i pazienti pediatrici nella Coorte 1, con variazioni numericamente più elevate rispetto al basale per le compresse di fesoterodina da 8 mg rispetto a quelle da 4 mg. Il trattamento con la formulazione BIC di fesoterodina da 2 mg e 4 mg ha comportato miglioramenti dal basale alla Settimana 12 dell'endpoint primario di efficacia, MCBC, per i pazienti pediatrici nella Coorte 2, con variazioni numericamente più elevate rispetto al basale per la formulazione BIC di fesoterodina da 4 mg rispetto a quella da 2 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 2: Valore basale medio e variazione dal basale alla Settimana 12 nella capacità cistometrica massima della vescica (mL)

	Coorte 1 (peso corporeo > 25 kg)			Coorte 2 (peso corporeo ≤ 25 kg)	
	Compressa di feso da 4 mg	**Compressa di feso da 8 mg**	**Ossibutinina XL**	**BIC di feso da 2 mg**	**BIC di feso da 4 mg**
	N = 41	**N = 41**	**N = 38**	**N = 25**	**N = 28**
Basale	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Variazione dal basale (IC 95%)[a]	58,12 (28,84; 87,39)	83,36 (54,22; 112,49)	87,17 (56,82; 117,53)	23,49 (3,03; 43,95)	40,17 (20,84; 59,50)
valore p vs basale[a]	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	--[b]	--[b]

Abbreviazioni: BIC = microsfere in capsula; IC = intervallo di confidenza; feso = fesoterodina, N = numero di pazienti con una misurazione basale non mancante; vs = rispetto a.
Il valore basale è definito come l'ultima misurazione disponibile prima dell'inizio del trattamento.

a. In base a un modello di analisi della covarianza ~~con termini~~ per gruppo di trattamento, capacità cistometrica massima della vescica al basale e peso al basale. L'ultima osservazione riportata/osservazione al basale è stata utilizzata per imputare i valori mancanti.
b. Nessun test di ipotesi è stato pianificato per la Coorte 2; pertanto, non vengono riportati ~~presentati~~ valori p.

Endpoint secondari
Il trattamento con ~~compresse di~~fesoterodina da 4 mg o 8 mg compresse ha determinato miglioramenti statisticamente significativi nell'endpoint secondario della misura urodinamica del volume vescicale alla prima contrazione involontaria del detrusore.

Le reazioni avverse riportate più comunemente nella fase di efficacia sono state diarrea, bocca secca ~~bocca secca~~, stipsi, dolore addominale (incluso dolore addominale superiore) e cefalea. Queste reazioni avverse da lievi a moderate sono coerenti con le proprietà farmacologiche e antimuscariniche di fesoterodina. Nei pazienti che hanno ricevuto TOVIAZ sono stati osservati aumenti della frequenza cardiaca non associati a sintomi clinici. Nel complesso, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici con iperattività del detrusore di origine neurogena è risultato simile a quello osservato negli adulti con sindrome della vescica iperattiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
A causa della rapida ed ampia idrolisi da parte delle esterasi plasmatiche non-specifiche, non è stata rilevata la presenza di fesoterodina nel plasma dopo somministrazione orale.

La biodisponibilità del metabolita attivo è del 52%. Dopo somministrazione orale di dosi singole o multiple da 4 mg a 28 mg di fesoterodina, le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo sono proporzionali alla dose. Le esposizioni allo stato stazionario di 5-HMT in soggetti adulti sani dopo l'assunzione di compresse di fesoterodina da 4 mg e 8 mg una volta al giorno sono riassunte nella Tabella 3.

Tabella 3: ~~Riassunto della~~ Media geometrica [% CV] dei parametri farmacocinetici per il metabolita attivo allo stato stazionario dopo somministrazione ~~allo stato stazionario~~ di fesoterodina in soggetti adulti sani, di età compresa tra 18 e 50 anni

Dosaggio/formulazione	N	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)
4 mg QD/compressa	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/compressa	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Abbreviazioni: $AUC_{tau,ss}$ = area sotto la curva concentrazione/tempo allo stato stazionario nell'intervallo di somministrazione di 24 ore; $C_{max,ss}$ = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario; CV = coefficiente di variazione; N = numero di pazienti con dati farmacocinetici; QD = una volta al giorno.

I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti dopo circa 5 ore. I livelli plasmatici terapeutici si raggiungono dopo la prima somministrazione di fesoterodina. Dopo la somministrazione di dosi multiple non si verifica alcun accumulo.

Distribuzione
Il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo è basso, con circa il 50% legato all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume medio di distribuzione allo steady-state a seguito di infusione per via endovenosa del metabolita attivo è pari a 169 l.

Biotrasformazione
Dopo somministrazione orale, fesoterodina viene rapidamente ed ampiamente idrolizzata nel suo metabolita attivo, a sua volta ulteriormente metabolizzato nel fegato nel proprio metabolita carbossile, carbossil-N-desisopropile e N-desisopropile, con coinvolgimento di CYP2D6 e CYP3A4. Nessuno di questi metaboliti contribuisce in misura significativa all'attività antimuscarinica di fesoterodina. I valori medi di C_{max} e AUC del metabolita attivo sono rispettivamente 1,7 e 2,0 volte superiori nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 rispetto ai metabolizzatori rapidi.

Eliminazione
Il metabolismo epatico e l'escrezione renale contribuiscono in misura significativa all'eliminazione del metabolita attivo. Dopo somministrazione orale di fesoterodina, il 70% circa della dose somministrata è stato rinvenuto nelle urine sotto forma di metabolita attivo (16%), metabolita carbossile (34%), metabolita carbossil-N-desisopropile (18%) o metabolita N-desisopropile (1%), e una quantità minore (7%) è stata rinvenuta nelle feci. A seguito di somministrazione orale l'emivita terminale del metabolita attivo è di circa 7 ore ed è limitata dalla velocità di assorbimento.

Età e sesso
Non si raccomanda alcun adeguamento di dosaggio in queste sottopopolazioni. La farmacocinetica di fesoterodina non è significativamente influenzata dall'età e dal sesso.

Popolazione pediatrica
Nei pazienti pediatrici, di età compresa tra 6 e 17 anni con iperattività del detrusore di origine neurogena, peso pari a 35 kg, con status di ~~o dei~~ metabolizzatori rapidi ~~estensivi~~ per CYP2D6 che ricevono compresse di fesoterodina, i valori medi di clearance orale apparente, volume di distribuzione e costante del tasso di assorbimento di 5-HMT sono stimati in circa 72 L/h, 68 L e 0,09 h^{-1}, rispettivamente. La T_{max} e l'emivita di 5-HMT sono stimate rispettivamente pari a circa 2,55 h e 7,73 h. Come per gli adulti, si stima che l'esposizione a 5-HMT nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 sia circa 2 volte superiore rispetto ai metabolizzatori rapidi~~estensivi~~.

Le stime post-hoc delle esposizioni allo stato stazionario di 5-HMT in soggetti pediatrici dopo l'assunzione di compresse di fesoterodina da 4 mg e 8 mg una volta al giorno sono riassunte nella Tabella 4.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4: ~~Riassunto della~~ Media geometrica [% CV] dei parametri farmacocinetici per il metabolita attivo allo stato stazionario dopo somministrazione ~~allo stato stazionario~~ di fesoterodina in pazienti pediatrici con NDO od OAB, di peso > 25 kg

Età	Dosaggio/formulazione	N	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)
Da 6 a 17 anni (pazienti con NDO)	4 mg QD/compressa	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD/compressa	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
Da 8 a 17 anni (pazienti con NDO od OAB)	8 mg QD/compressa[1]	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

[1] La dose iniziale era 4 mg QD per 4 settimane ed è stata aumentata a 8 mg QD per le 4 settimane successive.
Abbreviazioni: $AUC_{tau,ss}$ = area sotto la curva concentrazione/tempo allo stato stazionario nell'intervallo di somministrazione di 24 ore; $C_{max,ss}$ = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario; CV = coefficiente di variazione; N = numero di pazienti con dati farmacocinetici; QD = una volta al giorno.

Compromissione renale
In pazienti con compromissione renale lieve o moderata (VFG 30-80 mL/min), i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo sono rispettivamente aumentati fino a 1,5 e 1,8 volte rispetto ai soggetti sani. In pazienti con compromissione renale severa (VFG < 30 mL/min), i valori di C_{max} e AUC sono rispettivamente aumentati di 2,0 e 2,3 volte.

Compromissione epatica
In pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B), i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo sono rispettivamente aumentati di 1,4 e 2,1 volte rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di fesoterodina in pazienti con compromissione epatica severa non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici di *safety pharmacology*, tossicità generale, genotossicità e di carcinogenicità non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti, ad esclusione di quelli correlati all'effetto farmacologico del principio attivo.

Studi sulla riproduzione hanno evidenziato embriotossicità di entità minima a dosi simili a quelle tossiche per la madre (aumento dei casi di riassorbimento, perdite pre-impianto e post-impianto).

Concentrazioni del metabolita attivo di fesoterodina superiori a quelle terapeutiche hanno mostrato una inibizione della corrente di ioni K^+ in canali clonati del gene umano ether-à-go-go-correlato (hERG) e un prolungamento della durata del potenziale d'azione (70% e 90% di ripolarizzazione) in fibre isolate del Purkinje di cane. Tuttavia, in cani coscienti dopo assunzione di fesoterodina 8 mg una volta al giorno il metabolita attivo non ha prodotto alcun effetto sugli intervalli QT e QTc a esposizioni plasmatiche di almeno 33 volte superiori rispetto al picco medio di concentrazione plasmatica libera rilevata in soggetti umani riconosciuti come metabolizzatori rapidi, e di 21 volte superiori rispetto a quelle misurate in soggetti riconosciuti come metabolizzatori lenti del CYP2D6.

In uno studio sulla fertilità e sulle prime fasi dello sviluppo embrionale nei topi, fesoterodina non ha avuto effetti sulla funzione riproduttiva o sulla fertilità maschile, a dosi fino a 45 mg/kg/die. A 45 mg/kg/die, è stato osservato un numero inferiore dei corpi lutei, dei siti d'impianto e dei feti vitali in topi femmine ai quali è stata somministrata fesoterodina per 2 settimane prima dell'accoppiamento, continuata fino al giorno 7 di gestazione. Sia la dose senza effetto (*No-Observed-Effect Level* - NOEL) materna sia il valore NOEL per gli effetti sulla riproduzione e sulle prime fasi dello sviluppo embrionale sono risultati entrambi di 15 mg/kg/die. Sulla base dell'AUC, l'esposizione sistemica è risultata da 0,6 a 1,5 volte più elevata nei topi rispetto all'uomo, alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD), mentre considerando il picco delle concentrazioni plasmatiche l'esposizione nei topi è risultata da 5 a 9 volte più elevata.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Xilitolo
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Dibeenato di glicerina
Talco

Film di rivestimento
Alcol polivinilico
Diossido di titanio (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Lecitina di soia
Lacca di alluminio, contenente indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di TOVIAZ da 4 mg e 8 mg sono confezionate in blister alluminio-alluminio in astucci di cartone contenenti 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 o 100 compresse. Inoltre, le compresse di TOVIAZ da 4 mg e 8 mg sono confezionate in flaconi HDPE contenenti 30 o 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità con la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TOVIAZ 4 mg compresse
EU/1/07/386/001-005
EU/1/07/386/011
EU/1/07/386/013-014
EU/1/07/386/017
EU/1/07/386/019

TOVIAZ 8 mg compresse
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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 aprile 2007
Data del rinnovo più recente: 15 marzo 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
  ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 14/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco