CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fesoterodine fumarate Aristo, 4 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Fesoterodine fumarate Aristo, 8 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fesoterodine fumarate Aristo, 4 mg, tabletki
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 4 mg fezoterodyny fumaranu, co odpowiada 3,1 mg fezoterodyny.

Fesoterodine fumarate Aristo, 8 mg, tabletki
Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 8 mg fezoterodyny fumaranu, co odpowiada 6,2 mg fezoterodyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Fesoterodine fumarate Aristo, 4 mg, tabletki
Każda tabletka 4 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 127,125 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Fesoterodine fumarate Aristo, 8 mg, tabletki
Każda tabletka 8 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 124,125 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Fesoterodine fumarate Aristo, 4 mg, tabletki
Tabletki 4 mg są jasnoniebieskie, owalne, obustronnie wypukłe, powlekane, o wymiarach 13,1 mm x 6,6 mm, z wytłoczoną cyfrą “4” po jednej stronie.

Fesoterodine fumarate Aristo, 8 mg, tabletki
Tabletki 8 mg są niebieskie, owalne, obustronnie wypukłe, powlekane, o wymiarach 13,1 mm x 6,6 mm, z wytłoczoną cyfrą “8” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fesoterodine fumarate Aristo jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów do leczenia objawów (zwiększonej częstotliwości oddawania moczu i (lub) naglącego parcia na mocz i (lub) nietrzymania moczu z powodu naglącego parcia), które mogą występować w zespole pęcherza nadreaktywnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)
Zalecana dawka początkowa wynosi 4 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można zwiększyć do 8 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobowa wynosi 8 mg.

Pełny skutek terapeutyczny był obserwowany pomiędzy 2. a 8. tygodniem. Dlatego zaleca się ponowną ocenę skuteczności działania po 8 tygodniach leczenia pacjenta.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby otrzymujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4, maksymalna dawka dobowa produktu Fesoterodine fumarate Aristo powinna wynosić 4 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Poniższa tabela przedstawia zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, w przypadku stosowania lub braku stosowania inhibitorów CYP3A4 o średniej sile działania lub silnie działających (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.2).

		Inhibitory CYP3A4 o średniej sile działania (3) lub silne (4)		
		Brak	O średniej sile działania	Silne
Zaburzenia czynności nerek (1)	Niewielkie	4→8 mg (2)	4 mg	Należy unikać stosowania
	Umiarkowane	4→8 mg (2)	4 mg	Przeciwwskazane
	Ciężkie	4 mg	Należy unikać stosowania	Przeciwwskazane
Zaburzenia czynności wątroby	Niewielkie	4→8 mg (2)	4 mg	Należy unikać stosowania
	Umiarkowane	4 mg	Należy unikać stosowania	Przeciwwskazane

(1) Niewielkie: współczynnik GFR = 50-80 ml/min; Umiarkowane: współczynnik GFR = 30-50 ml/min; Ciężkie: współczynnik GFR <30 ml/min.
(2) Ostrożne zwiększanie dawki. Patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2.
(3) Inhibitory CYP3A4 o średniej sile działania. Patrz punkt 4.5.
(4) Silne inhibitory CYP3A4. Patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5.

Produkt leczniczy Fesoterodine fumarate Aristo jest przeciwwskazany u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Fesoterodine fumarate Aristo u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie ma dostępnych danych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Fesoterodine fumarate Aristo u dzieci w wieku od 6 do 17 roku życia. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
Tabletki należy stosować raz na dobę, połykając w całości i popijając płynem. Produkt leczniczy Fesoterodine fumarate Aristo można stosować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- zatrzymanie moczu;
- zatrzymanie treści żołądkowej;
- niekontrolowana jaskra z wąskim kątem przesączania;
- miastenia *(Myasthenia gravis);*
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Child-Pugh);
- jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby lub nerek;
- ciężkie wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- toksyczne rozszerzenie okrężnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Fesoterodine fumarate Aristo należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów:

- z istotnym klinicznie zablokowaniem odpływu z pęcherza moczowego zagrażającym zatrzymaniem moczu (np. istotnym klinicznie powiększeniem prostaty spowodowanym łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, patrz punkt 4.3);
- z chorobami układu pokarmowego przebiegającymi ze zwężeniem światła (np. zwężenie odźwiernika);
- z refluksem żołądkowo-przełykowym i (lub) stosujących jednocześnie produkty lecznicze (takie jak doustne bisfosfoniany), które mogą wywoływać lub nasilać zapalenie przełyku;
- ze zmniejszoną perystaltyką układu pokarmowego;
- z neuropatią układu autonomicznego;
- z kontrolowaną jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania lub zwiększania dawki fezoterodyny u pacjentów, u których spodziewana jest zwiększona ekspozycja na aktywny metabolit (patrz punkt 5.1):

- zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2);
- zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2);
- jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 silnie działających lub o średniej sile działania (patrz punkty 4.2 i 4.5);
- jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP2D6 (patrz punkty 4.5 i 5.2).

<u>Zwiększanie dawki</u>
W przypadku pacjentów, u których występuje połączenie tych czynników, spodziewane jest dodatkowe zwiększenie ekspozycji. Mogą wystąpić zależne od dawki antymuskarynowe działania niepożądane.
U pacjentów, u których dawka może zostać zwiększona do 8 mg raz na dobę, zwiększenie dawki powinno być poprzedzone oceną indywidualnej reakcji na leczenie oraz tolerancji leku.

Przed rozważeniem jakiegokolwiek leczenia produktami leczniczymi o działaniu antymuskarynowym konieczne jest wykluczenie przyczyn organicznych choroby. Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania fezoterodyny u pacjentów z neurogenną przyczyną nadreaktywności mięśnia wypieracza.

Przed zastosowaniem fezoterodyny należy rozważyć inne przyczyny częstego oddawania moczu (leczenie niewydolności serca lub choroby nerek). W przypadku zakażenia układu moczowego należy podjąć właściwe leczenie lub włączyć leczenie przeciwbakteryjne.

<u>Obrzęk naczynioruchowy</u>
Podczas stosowania fezoterodyny zgłaszano obrzęk naczynioruchowy, który w niektórych przypadkach występował po podaniu pierwszej dawki.

W niektórych przypadkach obrzęk naczynioruchowy może wiązać się z obrzękiem górnych dróg oddechowych i może zagrażać życiu. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, należy przerwać stosowanie fezoterodyny i niezwłocznie zapewnić odpowiednie leczenie.

Silne induktory CYP3A4
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania fezoterodyny z lekami silnie indukującymi enzym CYP3A4 (tj. karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitalem, fenytoiną, dziurawcem zwyczajnym) (patrz punkt 4.5).

Wydłużenie odstępu QT
Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Fesoterodine fumarate Aristo u pacjentów, u których istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT (np. hipokaliemia, bradykardia i jednoczesne stosowanie produktów, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT) oraz w przypadku istotnych, wcześniej zdiagnozowanych chorób serca (np. choroba niedokrwienna serca, arytmia, zastoinowa niewydolność serca) (patrz punkt 4.8). Ma to szczególne znaczenie w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.2, 4.5, 5.1).

Laktoza i sód
Produkt Fesoterodine fumarate Aristo tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakologiczne
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania fezoterodyny z innymi produktami leczniczymi o właściwościach antymuskarynowych lub antycholinergicznych (np. z amantadyną, trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, niektórymi neuroleptykami), ponieważ może to prowadzić do nasilenia ich działania leczniczego, jak i działań niepożądanych (np. zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, senność, zatrzymanie moczu).
Fezoterodyna może zmniejszać działanie produktów leczniczych pobudzających perystaltykę układu pokarmowego, takich jak metoklopramid.

Interakcje farmakokinetyczne
Dane z badań *in vitro* wykazują, że aktywny metabolit fezoterodyny nie hamuje CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 lub 3A4, ani nie indukuje CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 lub 3A4 przy istotnych klinicznie stężeniach w osoczu. Dlatego też jest mało prawdopodobne, żeby fezoterodyna zmieniała klirens innych produktów leczniczych metabolizowanych przez wymienione enzymy.

Inhibitory CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4
Po zahamowaniu enzymu CYP3A4 przez jednoczesne podanie ketokonazolu w dawce 200 mg dwa razy na dobę, wartości C_{max} i AUC dla aktywnego metabolitu fezoterodyny zwiększyły się odpowiednio 2-krotnie- i 2,3-krotnie u osób intensywnie metabolizujących przez CYP2D6 oraz 2,1- oraz 2,5-krotnie u pacjentów słabo metabolizujących przez CYP2D6. Z tego względu, należy ograniczyć maksymalną dawkę fezoterodyny do 4 mg, w przypadku jednoczesnego stosowania tego produktu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. atazanawirem, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem (i wszystkimi inhibitorami proteazy wzmacnianymi przez rytonawir), sakwinawirem i telitromycyną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory CYP3A4 o średniej sile działania
Po zahamowaniu enzymu CYP3A4 przez jednoczesne podanie flukonazolu - inhibitora CYP3A4 o średniej sile działania w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 2 dni, wartości C_{max} i AUC dla aktywnego metabolitu

fezoterodyny zwiększyły się odpowiednio o około 19% i 27%. Nie zaleca się dostosowania dawki w obecności inhibitorów CYP3A4 o średniej sile działania (np. erytromycyny, flukonazolu, diltiazemu, werapamilu i soku grejpfrutowego).

Słabe inhibitory CYP3A4
Nie oceniano wpływu słabych inhibitorów CYP3A4 (np. cymetydyna); nie oczekuje się, by był większy niż wpływ inhibitora o średniej sile działania.

Induktory CYP3A4
Po indukcji CYP3A4 przez jednoczesne podanie ryfampicyny w dawce 600 mg na dobę, wartości C_{max} i AUC dla aktywnego metabolitu fezoterodyny zmniejszyły się odpowiednio o około 70% i 75% po podaniu doustnym fezoterodyny 8 mg.

Indukcja enzymu CYP3A4 może prowadzić do osiągnięcia subterapeutycznego stężenia leku w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi indukującymi enzym CYP3A4 (tj. z karbamazepiną, ryfampicyną, fenobarbitalem, fenytoiną, dziurawcem zwyczajnym) (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2D6
Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji produktu z inhibitorami CYP2D6. Średnie wartości C_{max} i AUC dla aktywnego metabolitu są odpowiednio 1,7- i 2-krotnie większe u pacjentów słabo metabolizujących przez CYP2D6 w porównaniu do pacjentów intensywnie metabolizujących przez ten enzym. Jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP2D6 może powodować zwiększoną ekspozycję i działania niepożądane, dlatego też może być konieczne zmniejszenie dawki do 4 mg (patrz punkt 4.4).

Doustne środki antykoncepcyjne
Fezoterodyna nie zaburza hamowania owulacji przez doustne hormonalne środki antykoncepcyjne. Obecność fezoterodyny nie wpływa na stężenia w osoczu stosowanych jednocześnie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel.

Warfaryna
Badanie kliniczne na zdrowych ochotnikach wykazało, że fezoterodyna stosowana w dawce 8 mg na dobę nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę lub działanie przeciwzakrzepowe pojedynczej dawki warfaryny.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania fezoterodyny u kobiet w ciąży. Badania toksycznego wpływu fezoterodyny na reprodukcję u zwierząt wykazują niewielki toksyczny wpływ na zarodek.
W badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt, doustne podawanie fezoterodyny ciężarnym samicom myszy i królika w okresie organogenezy powodowało działanie toksyczne na płód przy ekspozycji matek odpowiednio 6 i 3 razy wyższej w porównaniu z maksymalną dawką zalecaną u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD), w oparciu o AUC (patrz punkt 5.3).
Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fesoterodine fumarate Aristo w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy fezoterodyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego; dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Fesoterodine fumarate Aristo.

Płodność
Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych oceniających wpływ fezoterodyny na płodność u ludzi. Wyniki badań przeprowadzonych u myszy przy ekspozycji ogólnoustrojowej 5 do 19 razy wyższej

w porównaniu z maksymalną dawką zalecaną u ludzi, wykazują wpływ na płodność samic, jednak implikacje kliniczne tych wyników nie są znane (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o braku danych na temat wpływu na płodność człowieka, a produkt leczniczy Fesoterodine fumarate Aristo należy zalecać jedynie po rozważeniu indywidualnego ryzyka i korzyści.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Fesoterodine fumarate Aristo wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: niewyraźne widzenie, zawroty głowy i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Bezpieczeństwo fezoterodyny zostało ocenione w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych na łącznej grupie 2 859 pacjentów z nadreaktywnością pęcherza, z których 780 otrzymywało placebo.

Ze względu na właściwości farmakologiczne fezoterodyny, leczenie może powodować działania antymuskarynowe o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, suchość oczu, niestrawność i zaparcia. Niezbyt często może wystąpić zatrzymanie moczu.

Suchość błony śluzowej jamy ustnej, jedyne działanie niepożądane zaobserwowane bardzo często, występowało z częstością 28,8% w grupie leczonej fezoterodyną w porównaniu do 8,5% w grupie placebo. Większość działań niepożądanych wystąpiło podczas pierwszego miesiąca leczenia oprócz przypadków zaklasyfikowanych jako zatrzymanie moczu lub zaleganie moczu po opróżnieniu pęcherza moczowego przekraczające 200 ml, które występowały po długotrwałym leczeniu i były częstsze u mężczyzn niż u kobiet.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych
W poniższej tabeli przedstawiono częstości działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. W tabeli wymieniono działania niepożądane o następującej częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zakażenie dróg moczowych	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność		Dezorientcja
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Bóle głowy	Zaburzenia smaku Senność	
Zaburzenia oka		Suchość oczu	Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca			Tachykardia Kołatania serca	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Suchość w gardle	Ból gardła i krtani; Kaszel; Suchość w nosie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Ból w jamie brzusznej Biegunka Niestrawność Zaparcia Nudności	Dyskomfort w jamie brzusznej Wzdęcia Refluks żołądkowo-przełykowy	Niedoczulica jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności GGT	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Suchość skóry Świąd	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Zatrzymanie moczu (w tym uczucie zalegania moczu; zaburzenia oddawania moczu) Słaby strumień moczu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Uczucie zmęczenia	

Opis wybranych działań niepożądanych
W badaniach klinicznych z zastosowaniem fezoterodyny częstość zgłaszania przypadków istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych nie różniła się od częstości w grupie otrzymującej placebo. Związek z leczeniem fezoterodyną jest niejasny.

Badanie elektrokardiograficzne wykonano u 782 pacjentów leczonych fezoterodyną w dawce 4 mg, 785 pacjentów leczonych fezoterodyną w dawce 8 mg, 222 pacjentów leczonych fezoterodyną w dawce 12 mg i 780 pacjentów otrzymujących placebo. Odstęp QT skorygowany względem częstości pracy serca u pacjentów leczonych fezoterodyną nie różnił się od tego obserwowanego w grupie otrzymującej placebo. Częstość występowania odstępu QTc≥500 ms po rozpoczęciu leczenia lub wydłużenia QTc o ≥60 ms wynosiła 1,9%, 1,3%, 1,4% i 1,5% odpowiednio dla grupy otrzymującej fezoterodynę w dawce 4 mg, 8 mg, 12 mg i placebo. Znaczenie kliniczne powyższych wyników będzie zależeć od indywidualnych czynników ryzyka i wrażliwości pacjenta (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, opisywano przypadki zatrzymania moczu, wymagające cewnikowania, które występowały zwykle w ciągu pierwszego tygodnia leczenia fezoterodyną. Dotyczyły one głównie starszych mężczyzn (≥65 lat) z łagodnym rozrostem prostaty w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21-301, Faks: +48 22 49 21-309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktów o działaniu antymuskarynowym, w tym fezoterodyny może spowodować

wystąpienie ciężkich działań antycholinergicznych. Należy wdrożyć leczenie objawowe i wspomagające. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie EKG oraz wdrożenie standardowych środków wspomagających, stosowanych w przypadku wydłużenia odstępu QT.
W badaniach klinicznych fezoterodyna była bezpiecznie podawana w dawkach do 28 mg na dobę.

W przypadku przedawkowania fezoterodyny należy wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywny. Objawy przedawkowania należy leczyć w następujący sposób:

- ciężkie ośrodkowe działania antycholinergiczne (np. omamy, silne pobudzenie): leczyć fizostygminą
- drgawki lub nasilone pobudzenie: leczyć benzodiazepinami
- niewydolność oddechowa: leczyć z zastosowaniem oddychania sztucznego
- tachykardia: leczyć lekami beta-adrenolitycznymi
- zatrzymanie moczu: leczyć przez cewnikowanie dróg moczowych
- rozszerzenie źrenic: leczyć pilokarpiną w kroplach do oczu i (lub) przez umieszczenie pacjenta w ciemnym pokoju.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, spazmolityki urologiczne, kod ATC: G04BD11.

Mechanizm działania
Fezoterodyna jest konkurencyjnym, swoistym antagonistą receptorów muskarynowych.
Podlega szybkiej i intensywnej hydrolizie w wyniku działania nieswoistych esteraz osoczowych do pochodnej 5-hydroksymetylowej, głównego aktywnego metabolitu, która jest główną farmakologicznie czynną podstawą działania fezoterodyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Skuteczność stałej dawki fezoterodyny 4 mg i 8 mg została oceniona w dwóch trwających 12 tygodni, randomizowanych badaniach fazy 3, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. Do badań włączono kobiety (79%) i mężczyzn (21%) w średnim wieku 58 lat (zakres 19-91 lat). Łącznie 33% pacjentów było w wieku ≥65 lat i 11% w wieku ≥75 lat.

U pacjentów leczonych fezoterodyną wystąpiło statystycznie istotne zmniejszenie częstości oddawania moczu w ciągu 24 godzin oraz ilości przypadków nietrzymania moczu z powodu naglącego parcia w ciągu 24 godzin po zakończeniu przeprowadzonych badań w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Podobnie, procent odpowiedzi na leczenie (% liczby pacjentów zgłaszających „wyraźną poprawę" lub „poprawę" swojego stanu przy użyciu 4-punktowej skali „Skala Korzyści Leczenia" (ang. *Treatment Benefit Scale*)) był istotnie większy w grupie fezoterodyny niż w grupie placebo. Ponadto, fezoterodyna poprawiała średnią zmianę objętości moczu oddawanego w trakcie jednego oddawania moczu i średnią zmianę ilości dni w tygodniu bez nietrzymania moczu (patrz tabela 1 poniżej).

Tabela 1: Średnie zmiany w okresie od początku do zakończenia leczenia w zakresie głównego i wybranych drugorzędowych punktów końcowych

	Badanie 1				**Badanie 2**		
Parametr	**Placebo**	**Fezoterodyna 4 mg**	**Fezoterodyna 8 mg**	**Porównawcza substancja czynna**	**Placebo**	**Fezoterodyna 4 mg**	**Fezoterodyna 8 mg**
Częstość oddawania moczu w ciągu 24 godzin#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Wyjściowo	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0

Zmiana od wartości wyjściowej	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Wartość p		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Procent odpowiedzi (odpowiedź na leczenie)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Procent odpowiedzi	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Wartość p		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Liczba przypadków nietrzymania moczu z powodu parć naglących w ciągu 24 godzin							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Wyjściowo	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Zmiana od wartości wyjściowej	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Wartość p		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Liczba dni w tygodniu bez nietrzymania moczu							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Wyjściowo	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Zmiana od wartości wyjściowej	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Wartość p		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Objętość wydalonego moczu w trakcie oddawania moczu (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Wyjściowo	150	160	154	154	159	152	156
Zmiana od wartości wyjściowej	10	27	33	24	8	17	33
Wartość p		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

główne punkty końcowe

Elektrofizjologia serca

Wpływ fezoterodyny w dawce 4 mg i 28 mg na odstęp QT został dokładnie zbadany w randomizowanym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo i kontrolowanym pozytywnie (moksyfloksacyną 400 mg) w grupach równoległych z leczeniem stosowanym raz na dobę przez okres 3 dni u 261 mężczyzn i kobiet w wieku od 45 do 65 lat. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupą otrzymującą lek badany a grupą placebo w zmianie odstępu QTc w stosunku do stanu wyjściowego badania, ocenionej na podstawie korekty metodą Fridericia.

Dzieci i młodzież

Fezoterodynę oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza. Badanie to składało się z 12-tygodniowej fazy oceny skuteczności leczenia oraz, następującej po niej, 12-tygodniowej fazy kontynuacji, podczas której oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego. Uczestników badania podzielono na dwie grupy. W pierwszej grupie 124 pacjentów o masie ciała >25 kg otrzymywało stałą dawkę fezoterodyny w tabletkach 4 mg lub 8 mg raz na dobę albo aktywny lek porównawczy (komparator) w postaci tabletek oksybutyniny XL. W fazie kontynuacji, podczas której oceniano bezpieczeństwo, u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej komparator w postaci tabletek, zmieniono schemat leczenia na fezoterodynę w postaci tabletek 4 mg lub 8 mg (przydzielonych przez badacza). W drugiej grupie 57 pacjentów o masie ciała ≤25 kg otrzymywało fezoterodynę w stałej dawce 2 mg lub 4 mg w postaci eksperymentalnych kuleczek w kapsułkach (BIC, ang. *beads in capsules*) raz na dobę. W fazie kontynuacji oceniającej bezpieczeństwo pacjenci kontynuowali przyjmowanie dawki fezoterodyny, która została im przydzielona podczas randomizacji.

Warunkiem przyjęcia do badania była stabilna choroba neurologiczna oraz neurogenna nadreaktywność

wypieracza potwierdzona klinicznie lub urodynamicznie (patrz punkt 4.2).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w obu grupach była średnia zmiana, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, maksymalnej cystometrycznej pojemności pęcherza moczowego (MCBC, ang. *maximum cystometric bladder capacity*) w 12. tygodniu. U pacjentów pediatrycznych w pierwszej grupie leczenie przez 12 tygodni fezoterodyną w postaci tabletek 4 mg lub 8 mg dało poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności, MCBC, przy czym zmiany były liczbowo większe, względem wartości wyjściowych, dla fezoterodyny w tabletkach 8 mg niż dla fezoterodyny w tabletkach 4 mg. U pacjentów pediatrycznych w drugiej grupie leczenie przez 12 tygodni fezoterodyną w postaci kuleczek w kapsułkach (BIC) 2 mg i 4 mg dało poprawę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności, MCBC, przy czym zmiany były liczbowo większe, względem wartości wyjściowych, dla fezoterodyny w postaci BIC 4 mg niż dla fezoterodyny w postaci BIC 2 mg.

Tabela 2: Średnie wartości wyjściowe maksymalnej pojemności cystometrycznej pęcherza moczowego (ml) oraz ich zmiana w ciągu 12. Tygodni

	Grupa 1 (masa ciała >25 kg)			**Grupa 2 (masa ciała ≤25 kg)**	
	Fezoterodyna w tabletkach 4 mg	**Fezoterodyna w tabletkach 8 mg**	**Oksybutynina XL**	**Fezoterodyna w postaci BIC 2 mg**	**Fezoterodyna w postaci BIC 4 mg**
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Wartość wyjściowa	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (95% CI)[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)
Wartość *p* w stosunku do wartości wyjściowej	0,0001	<0,0001	<0,0001	--[b]	--[b]

Skróty: BIC = kuleczki w kapsułkach (ang. *beads-in-capsule*); CI = przedział ufności (ang. c*onfidence interval*); N = liczba pacjentów, u których wykonano pomiar wartości wyjściowych
Wartość wyjściowa definiowana jest jako ostatni dostępny pomiar przed rozpoczęciem leczenia.

a. Na podstawie modelu analizy kowariancji z parametrami dla grupy badania, wyjściowej maksymalnej pojemności cystometrycznej pęcherza moczowego i wyjściowej masy ciała. Do imputacji brakujących wartości zastosowano ostatnią przeniesioną obserwację/obserwację wyjściową.
b. Dla drugiej grupy nie zaplanowano testowania hipotez i w związku z tym nie przedstawiono wartości *p*.

Drugorzędowe punkty końcowe
Leczenie fezoterodyną w tabletkach 4 mg lub 8 mg spowodowało statystycznie istotną poprawę wyników badania urodynamicznego w zakresie drugorzędowego punktu końcowego – objętości pęcherza przy pierwszym mimowolnym skurczu wypieracza.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w fazie oceny skuteczności leczenia były: biegunka, suchość w ustach, zaparcie, ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu) i ból głowy. Te działania niepożądane o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego są zgodne z farmakologicznymi, antymuskarynowymi właściwościami fezoterodyny. U pacjentów otrzymujących fezoferodynę obserwowano zwiększenie częstości akcji serca, które nie wiązało się z objawami klinicznymi. Ogólnie profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z neurogenną nadreaktywnością wypieracza był podobny do obserwowanego u dorosłych z zespołem nadreaktywnego pęcherza moczowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ze względu na szybką i intensywną hydrolizę w wyniku działania nieswoistych esteraz osoczowych fezoterodyna nie została oznaczona w osoczu po podaniu doustnym.

Biodostępność czynnego metabolitu wynosi 52%. Po jednorazowym lub wielokrotnym podaniu doustnym fezoterodyny w dawkach od 4 mg do 28 mg, stężenia czynnego metabolitu w osoczu są proporcjonalne do dawki.
Dane dotyczące ekspozycji na 5-HMT w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych po podaniu fezoterodyny w tabletkach 4 mg i 8 mg raz na dobę przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3: Zestawienie średnich geometrycznych [% CV] parametrów farmakokinetycznych aktywnego metabolitu po podaniu fezoterodyny w stanie stacjonarnym zdrowym dorosłym w wieku od 18 do 50 lat

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

Skróty: $AUC_{tau,ss}$ = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w 24-godzinnym przedziale dawkowania; $C_{max,ss}$ = maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym; CV = współczynnik zmienności (*coefficient of variation*); N = liczba pacjentów z danymi farmakokinetycznymi; QD = raz na dobę

Maksymalne stężenia w osoczu są osiągane po około 5 godzinach. Terapeutyczne stężenia w osoczu są osiągane po pierwszym podaniu fezoterodyny. Nie zaobserwowano kumulacji produktu po podaniu wielokrotnym.

Dystrybucja
Czynny metabolit wiąże się z białkami osocza w małym stopniu, w przybliżeniu 50% czynnego metabolitu wiąże się z albuminą i alfa-1-kwaśną glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu w infuzji dożylnej aktywnego metabolitu wynosi 169 l.

Metabolizm
Po podaniu doustnym fezoterodyna podlega szybkiej i intensywnej hydrolizie do jej aktywnego metabolitu. Aktywny metabolit podlega dalszym przemianom w wątrobie do metabolitów karboksylowych, karboksy-N-deizopropylowych i N-deizopropylowych przy udziale enzymów CYP2D6 i CYP3A4. Żaden z tych metabolitów nie wpływa istotnie na aktywność antymuskarynową fezoterodyny. Średnie wartości C_{max} i AUC dla aktywnego metabolitu są odpowiednio 1,7- i 2-krotnie większe u osób słabo metabolizujących przez CYP2D6 w porównaniu do osób intensywnie metabolizujących przez ten enzym.

Eliminacja
Wydalanie aktywnego metabolitu odbywa się w znacznym stopniu przez metabolizm wątrobowy i wydalanie nerkowe. Po podaniu doustnym fezoterodyny około 70% podanej dawki odzyskano w moczu w postaci aktywnego metabolitu (16%), metabolitu karboksylowego (34%), metabolitu karboksy-N-deizopropylowego (18%) lub metabolitu N-deizopropylowego (1%), a mniejsza ilość (7%) została oznaczona w kale. Końcowy okres półtrwania aktywnego metabolitu po podaniu doustnym wynosi około 7 godzin i zależy od szybkości wchłaniania.

Wiek i płeć
Nie zaleca się dostosowania dawki w zależności od wieku i płci. Wiek i płeć nie wpływają istotnie na farmakokinetykę fezoterodyny.

Dzieci i młodzież
U dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza, ważących 35 kg, z ekstensywnym metabolizmem CYP2D6, otrzymujących fezoterodynę w postaci tabletek szacuje się, że

średnie wartości pozornego klirensu po podaniu doustnym, jak również objętości dystrybucji i stałej szybkości wchłaniania 5-HMT wynoszą odpowiednio około 72 l/h, 68 l i 0,09 h^{-1}. Szacuje się, że T_{max} i okres półtrwania 5-HMT wynoszą odpowiednio około 2,55 godziny i 7,73 godziny. Podobnie jak u dorosłych, ekspozycję na 5-HMT u dzieci słabo metabolizujących CYP2D6 oszacowano na około dwukrotnie większą w porównaniu z dziećmi metabolizującymi ekstensywnie.

Szacunki *post hoc* dotyczące ekspozycji na 5-HMT w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży po podaniu fezoterodyny w tabletkach 4 mg i 8 mg raz na dobę podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4: Zestawienie średnich geometrycznych [% CV] parametrów farmakokinetycznych aktywnego metabolitu po podaniu fezoterodyny w stanie stacjonarnym dzieciom i młodzieży z NDO lub OAB, o masie ciała >25 kg

Wiek	Dawka / postać	N	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/ml)
Od 6 do 17 lat (pacjenci z NDO)	4 mg QD / tabletka	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD / tabletka	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
Od 8 do 17 lat (pacjenci z NDO lub OAB)	8 mg QD/tabletka[1]	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

[1] Dawkowanie rozpoczęto od 4 mg na dobę przez 4 tygodnie i zwiększono do 8 mg na dobę przez kolejne 4 tygodnie.
Skróty: $AUC_{tau,ss}$ = pole pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie stacjonarnym w 24-godzinnym przedziale dawkowania; $C_{max,ss}$ = maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym; CV = współczynnik zmienności (*coefficient of variation*); N = liczba pacjentów z danymi farmakokinetycznymi; QD = raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR 30-80 ml/min) wartości C_{max} i AUC dla aktywnego metabolitu zwiększyły się odpowiednio do 1,5 razy i 1,8 razy w porównaniu do osób zdrowych. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min) wartości C_{max} i AUC zwiększyły się odpowiednio 2-krotnie i 2,3-krotnie.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh) wartości C_{max} i AUC dla aktywnego metabolitu zwiększyły się odpowiednio 1,4-krotnie i 2,1-krotnie w porównaniu do osób zdrowych. Nie badano farmakokinetyki fezoterodyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności ogólnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie zaobserwowano istotnych klinicznie działań poza działaniami związanymi z farmakologicznymi właściwościami substancji czynnej.

Badania dotyczące wpływu na reprodukcję wykazały niewielki toksyczny wpływ na zarodek przy dawkach zbliżonych do dawek toksycznych dla matki (zwiększona liczba przypadków resorpcji, utraty zarodka przed implantacją i po implantacji).

Wykazano, że stężenia aktywnego metabolitu fezoterodyny w dawkach większych niż terapeutyczne hamują prąd K^+ w klonowanych ludzkich kanałach kodowanych przez gen hERG (*ether-à-go-go- related gene*) i wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego (70% i 90% repolaryzacja) w izolowanych włóknach Purkiniego psów. Jednakże u przytomnych psów aktywny metabolit nie wpływał na czas trwania odstępu QT i odstępu QTc przy stężeniach w osoczu co najmniej 33-krotnie większych niż średnie maksymalne

stężenie osoczowe wolnego leku u osób intensywnie metabolizujących i 21-krotnie większych niż u osób słabo metabolizujących przez CYP2D6 po podaniu fezoterodyny w dawce 8 mg raz na dobę.

W badaniu dotyczącym płodności i wczesnego rozwoju płodu u myszy fezoterodyna w dawkach nieprzekraczających 45 mg/kg mc. na dobę nie miała wpływu na funkcje rozrodcze ani płodność samców. Podczas podawania fezoterodyny w dawce 45 mg/kg mc. na dobę samicom myszy przez 2 tygodnie przed kryciem i kontynuacji podawania do końca 7. dnia ciąży obserwowano mniejszą liczbę ciałek żółtych, miejsc zagnieżdżenia oraz płodów zdolnych do przeżycia. Poziom niewywołujący dających się zaobserwować skutków (ang. *No-Observed-Effect Level*, NOEL) dla matki, jak również poziom NOEL pod względem skutków dla rozrodczości i wczesnego rozwoju płodowego wynosił 15 mg/kg mc. na dobę. W oparciu o AUC, ekspozycja ogólnoustrojowa u myszy była o 0,6 razy do 1,5 razy większa w porównaniu do maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MRHD), natomiast w oparciu o szczytowe stężenia w osoczu - o 5 razy do 9 razy większa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Glicerolu dibehenian
Hypromeloza 2208
Talk
Laktoza jednowodna/Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka tabletki
dla 4 mg
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerolu monokaprylokapronian
Sodu laurylosiarczan
Indygotyna (E 132), lak

dla 8 mg
Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerolu monokaprylokapronian
Sodu laurylosiarczan
Indygotyna (E 132), lak
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

dla 4 mg: 2 lata
dla 8 mg: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

dla 4 mg:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30˚C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

dla 8 mg:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Produkt leczniczy Fesoterodine fumarate Aristo dostępny jest w opakowaniach po 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystanego resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26815, 26816

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.12.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

czerwiec 2024