

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fesoterodine Accord 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 4 mg fesoterodin-fumarátu, což odpovídá 3,1 mg fesoterodinu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 0,3 mg sójového lecithinu a 70 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Žluté, oválné, potahované tablety, s vyraženým označením „F 1“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Velikost tablety je přibližně 13,2 x 6,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Fesoterodine Accord je indikován k léčbě dospělých se symptomy (zvýšená frekvence močení a/nebo urgency močení a/nebo urgentní inkontinence), které se mohou vyskytnout u pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů)

Doporučená počáteční dávka je 4 mg 1x denně. Podle individuální odezvy pacienta lze dávku zvýšit na 8 mg 1x denně. Maximální denní dávka je 8 mg.

Plný účinek léčby byl pozorován mezi 2 a 8 týdny. Z tohoto důvodu se doporučuje přehodnotit po 8 týdnech účinnost léčby u pacienta individuálně.

U pacientů s normální renální a jaterní funkcí užívajících současně léky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, má být maximální denní dávka přípravku Fesoterodine Accord 4 mg 1x denně (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Renální a jaterní insuficience

Následující tabulka uvádí doporučené denní dávkování pro pacienty s renální nebo jaterní insuficiencí při absenci i přítomnosti středně silných a silných CYP3A4 inhibitorů (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.2).

		Středně silné ⁽³⁾ nebo silné ⁽⁴⁾ CYP3A4 inhibitory		
		Žádné	Střední	Silné
Renální insuficience ⁽¹⁾	Mírná	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Je třeba se vyhnout
	Středně těžká	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Kontraindikováno
	Těžká	4 mg	Je třeba se vyhnout	Kontraindikováno
Jaterní insuficience	Mírná	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Je třeba se vyhnout
	Středně těžká	4 mg	Je třeba se vyhnout	Kontraindikováno

(1) Mírná GFR = 50-80 ml/min; Středně těžká GFR = 30-50 ml/min; Těžká GFR = <30 ml/min
(2) Opatrné zvýšení dávky. Viz body 4.4, 4.5 a 5.2
(3) Středně silné inhibitory CYP3A4. Viz bod 4.5
(4) Silné inhibitory CYP3A4. Viz body 4.3, 4.4 a 4.5

Přípravek Fesoterodine Accord je kontraindikován u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Fesoterodine Accord u dětí mladších 6 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Bezpečnost a účinnost přípravku Fesoterodine Accord u dětí ve věku od 6 let do 17 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Tablety se užívají 1x denně a zapíjejí se. Vzhledem k pomalému uvolňování léčivé látky se tablety s prodlouženým uvolňováním musí polykat celé. Přípravek Fesoterodine Accord lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo arašidy či sóju, či na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Močová retence
- Žaludeční retence
- Glaukom s úzkým úhlem neupravený léčbou
- Myastenia gravis
- Těžká jaterní insuficience (Child-Pugh skóre C)
- Současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 u pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní nebo renální insuficiencí
- Těžká ulcerózní kolitida
- Toxické megakolon.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Fesoterodine Accord se má používat se zvýšenou opatrností při následujících stavech:

- Klinicky významná obstrukce odtoku z močového měchýře s rizikem močové retence (např. klinicky významné zvětšení prostaty v důsledku benigní hyperplázie prostaty, viz bod 4.3)
- Obstrukční gastrointestinální poruchy (např. pylorostenóza)
- Gastroezofageální reflux a/nebo současná léčba přípravky (např. perorálně podávanými

- bisfosfonáty), které mohou způsobit či zhoršovat ezofagitidu
- Snížená gastrointestinální motilita
- Autonomní neuropatie
- Glaukom s úzkým úhlem upravený léčbou

Pacientům, u kterých se očekává zvýšená expozice aktivnímu metabolitu (viz bod 5.1) je nutné předepisovat nebo zvyšovat fesoterodin s opatrností:

- Jaterní insuficience (viz body 4.2, 4.3 a 5.2)
- Renální insuficience (viz body 4.2, 4.3 a 5.2)
- Současné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (viz body 4.2 a 4.5)
- Současné podávání silného inhibitoru CYP2D6 (viz body 4.5 a 5.2).

Zvyšování dávky

U pacientů s kombinací těchto faktorů se očekává další zvýšení expozice. Je pravděpodobné, že se v závislosti na dávce objeví antimuskarinové nežádoucí účinky. U pacientů, kde lze zvýšit dávku na 8 mg 1x denně, by zvýšení dávky mělo předcházet zhodnocení individuální odezvy a snášenlivosti.

Před zahájením jakékoli léčby antimuskariniky je třeba vyloučit organické příčiny onemocnění. Bezpečnost a účinnost použití nebyla dosud stanovena u pacientů s neurogení příčinou hyperaktivity detruzoru.

Před léčbou fesoterodinem je třeba zvážit i jiné možné příčiny častého močení (léčba srdečního selhání či choroby ledvin). Je-li přítomna infekce močových cest, je třeba provést příslušná lékařská opatření/zahájit léčbu antibiotiky.

Angioedém

Během léčby fesoterodinem byl hlášen angioedém, v některých případech se vyskytl po podání první dávky. Při výskytu angioedému je nutné léčbu fesoterodinem přerušit a bezodkladně poskytnout vhodnou léčbu.

Silné induktory CYP3A4

Současné užívání fesoterodinu se silnými induktory CYP3A4 (tj. karbazepinem, rifampicinem, fenobarbitalem, fenytoinem a třezalkou tečkovanou) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Prodloužení QT intervalu

Přípravek Fesoterodine Accord musí být užíván s opatrností u pacientů s rizikem prodloužení QT intervalu (např. hypokalemie, bradykardie a současné podávání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodloužují QT interval) a u pacientů s existujícími závažnými srdečními nemocemi (např. ischemie myokardu, arytmie, městnavé srdeční selhání), (viz bod 4.8). To platí zejména při užívání silných inhibitorů CYP3A4 (viz body 4.2, 4.5 a 5.1).

Laktosa

Přípravek Fesoterodine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, s úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakologické interakce

Je třeba postupovat opatrně při současném podávání fesoterodinu s jinými léčivými přípravky s antimuskarinovými či anticholinergními účinky (například amantadinem, tricyklickými antidepresivy, některými neuroleptiky a prokinetiky) – mohlo by to vést k zesílení terapeutických a nežádoucích účinků (například zácpy, suchosti úst, ospalosti a močové retence).

Fesoterodin může snižovat účinek léčivých přípravků, které stimulují motilitu gastrointestinálního traktu, jako je metoklopramid.

Farmakokinetické interakce

Údaje získané in vitro prokázaly, že aktivní metabolit fesoterodinu neinhibuje CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ani 3A4, a také neindukuje CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 a 3A4 v klinicky relevantních plazmatických koncentracích. Fesoterodin proto patrně neovlivňuje clearance léčivých přípravků, které jsou také metabolizovány těmito enzymy.

Inhibitory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4

Po inhibici CYP3A4 současným podáváním 200 mg ketokonazolu 2x denně došlo ke zvýšení C_{max} a AUC aktivního metabolitu fesoterodinu 2,0 resp. 2,3 násobně u osob se silnou metabolickou aktivitou CYP2D6 a 2,1 resp. 2,5 násobně u osob se slabou metabolickou aktivitou CYP2D6. Proto je třeba maximální dávku fesoterodinu omezit na 4 mg při současném užívání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. atazanavir, klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (a všechny ritonavirem posílené režimy s inhibitory proteázy), sachinavir a telithromycin (viz body 4.2 a 4.4).

Středně silné inhibitory CYP3A4

Při souběžném podání fesoterodinu se středně silným inhibitorem CYP3A4 flukonazolem v dávce 200 mg 2x denně po dobu dvou dnů došlo k bloádě CYP3A4; C_{max} a AUC aktivního metabolitu fesoterodinu se zvýšily přibližně o 19 % resp. 27 %. Při souběžném podání středně silných inhibitorů CYP3A4 (např. erythromycin, flukonazol, diltiazem, verapamil a grapefruitová šťáva) není doporučena žádná úprava dávkování.

Slabé inhibitory CYP3A4

Účinek slabých inhibitorů CYP3A4 (např. cimetidinu) nebyl zjišťován, ale neočekává se vyšší než účinek středně silných inhibitorů.

Induktory CYP3A4

Po indukci CYP3A4 současným podáváním 600 mg rifampicinu 1x denně kleslo po perorálním podání fesoterodinu 8 mg C_{max} a AUC aktivního metabolitu fesoterodinu přibližně o 70 % resp. 75 %.

Indukce CYP3A4 může vést k poklesu plazmatických hladin přípravku pod účinnou hladinu. Současné užívání přípravku se silnými induktory CYP3A4 (například karbamazepinem, rifampicinem, fenobarbitalem, fenytoinem a třezalkou tečkovanou) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP2D6

Interakce s inhibitory CYP2D6 nebyla klinicky ověřena. U osob se slabou metabolickou aktivitou CYP2D6 stoupla průměrná C_{max} a AUC aktivního metabolitu 1,7- resp. 2- násobně, v porovnání k silné metabolické aktivitě. Současné podávání silného inhibitoru CYP2D6 může vést ke zvýšené expozici a nežádoucím účinkům. Snížení dávky na 4 mg může být nezbytné (viz bod 4.4).

Perorální antikoncepce

Fesoterodin neovlivňuje potlačení ovulace způsobované perorální hormonální antikoncepcí. Přítomnost fesoterodinu nemá vliv na plazmatické koncentrace kombinovaných perorálních kontraceptiv obsahujících ethinylestradiol a levonorgestrel.

Warfarin

Klinická studie u zdravých dobrovolníků prokázala, že fesoterodin v dávce 8 mg 1x denně nemá statisticky významný vliv na farmakokinetiku nebo na antikoagulační účinek jednorázové dávky warfarinu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání fesoterodinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity s fesoterodinem na zvířatech ukázaly malou embryotoxicitu. Při reprodukčních studiích u zvířat mělo perorální podávání fesoterodinu březím myším a králíkům v období organogeneze za následek fetální toxicitu při dávkách expozice matky 6krát (u myši) a 3krát (u králíků) vyšších, než je maximální doporučená dávka pro člověka (MRHD) na základě AUC (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Podávání přípravku Fesoterodine Accord během těhotenství se proto nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se fesoterodin/metabolity vylučují do mateřského mléka. Kojení se proto během léčby přípravkem Fesoterodine Accord nedoporučuje.

Fertilita

Pro zhodnocení účinku fesoterodinu na fertilitu u člověka nebyly provedeny žádné klinické studie. Z výsledků zjištěných u myši vystavených dávkám přibližně 5- až 19krát vyšším než MRHD je patrný vliv na samičí fertilitu, avšak klinické implikace plynoucí z těchto objevů u zvířat nejsou známy (viz bod 5.3). Ženy, které mohou otěhotnět, musí být informovány o nedostatku údajů o vlivu na lidskou fertilitu a přípravek Fesoterodine Accord mohou užívat pouze po zhodnocení individuálních rizik a přínosů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Fesoterodine Accord má pouze malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k možnému výskytu nežádoucích účinků, jako jsou rozmazané vidění, závratě a ospalost, je třeba dbát zvýšené opatrnosti při řízení vozidel či obsluze strojů (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost fesoterodinu byla hodnocena v placebem kontrolovaných klinických studiích u celkem 2 859 pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem, z nichž 780 dostávalo placebo.

Vzhledem k farmakologickým vlastnostem fesoterodinu může léčba způsobit mírné až středně závažné antimuskarinové účinky jako suchost úst, suchost očí, dyspepsii a zácpu. Retence moče se vyskytuje méně často.

Suchost úst, což byl jediný velmi častý nežádoucí účinek, se vyskytla s četností 28,8 % ve skupině léčené fesoterodinem v porovnání s 8,5 % v placebové skupině. Většina nežádoucích účinků se objevila během prvního měsíce léčby s výjimkou případů klasifikovaných jako močová retence nebo těch, kdy zůstává moči zbylé po vyprázdnění více než 200 ml, tyto účinky se mohly objevit po dlouhodobé léčbě a byly častější u mužů než u žen.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V následující tabulce je uvedena četnost nežádoucích účinků v placebem kontrolovaných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou uváděny v tabulce dle následujících četností: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			Infekce močových cest	
Psychiatrické poruchy		Nespavost		Stav zmatenosti
Poruchy nervového systému		Závrať, bolest hlavy	Dysgeuzie, ospalost	

Poruchy oka		Suchost očí	Neostré vidění	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo	
Srdeční poruchy			Tachykardie, palpitace	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Suchost v krku	Faryngolaryngeální bolest, kašel, suchost v nosu	
Gastrointestinální poruchy	Suchost úst	Bolesti břicha, průjem, dyspepsie, zácpa, nauzea	Břišní dyskomfort, flatulence, gastroezofageální reflux	
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina GGT	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka, suchá kůže, pruritus	Angioedém, kopřivka
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie	Močová retence (včetně pocitu reziduální moče, porucha močení), opožděný začátek močení	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Únava	

Popis vybraných nežádoucích účinků

V klinických studiích ověřujících účinky fesoterodinu se četnost případů význačně zvýšených jaterních enzymů nelišila od hodnot hlášených z placebové skupiny. Souvislost s léčbou fesoterodinem není jasná.

Elektrokardiogram byl získán u 782 pacientů léčených 4 mg, 785 pacientů léčených 8 mg, 222 pacientů léčených 12 mg fesoterodinu a u 780 pacientů užívajících placebo. Interval QT s korekcí dle srdečního tepu se u pacientů léčených fesoterodinem nelišil od placebové skupiny. Četnosti výskytu hodnot QTc ≥ 500 ms po zahájení studie či nárůst QTc ≥ 60 ms se vyskytly u 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % resp. 1,5 % populace pacientů užívajících 4 mg, 8 mg a 12 mg fesoterodinu, resp. placebo. Klinická významnost těchto nálezů bude záviset na rizikových faktorech a přítomné vnímavosti individuálního pacienta (viz bod 4.4).

Po uvedení přípravku na trh byly popsány případy retence moče vyžadující katetrizaci, většinou během prvního týdne léčby fesoterodinem. Nejčastěji se jednalo o starší (≥ 65 let) mužské pacienty s anamnézou benigní hyperplazie prostaty.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48,

100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Předávkování antimuskariniky, včetně fesoterodinu může mít těžké anticholinergní účinky. Léčba má být symptomatická a podpůrná. V případě předávkování se doporučuje sledování EKG; je třeba zajistit

standardní podpůrná opatření ke zkrácení prodlouženého intervalu QT. Fesoterodin byl v klinických studiích bezpečně podáván v dávkách až do 28 mg/den.

V případě předávkování fesoterodinem je třeba u pacientů provést žaludeční laváž a podat aktivní uhlí. Symptomy je třeba léčit následovně:

- Těžké centrální anticholinergní účinky (například halucinace, silnou excitaci): léčba fysostigminem
- Křeče či zesílenou excitaci: léčba benzodiazepiny
- Respirační insuficienci: léčba umělou ventilací
- Tachykardii: léčba beta blokátory
- Retenci moče: léčba cévkováním
- Mydriázu: léčba pilokarpinovými očními kapky a/nebo umístěním pacienta do zatemněné místnosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, močová spazmolytika, ATC kód: G04BD11

Mechanismus účinku

Fesoterodin je kompetitivní, specifický antagonist muskarinových receptorů. Je rychle a intenzivně hydrolyzován nespecifickými plazmatickými esterázami na 5-hydroxymethyl derivát, což je primární aktivní metabolit, který je hlavním účinným farmakologickým základem fesoterodinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost fixních dávek fesoterodinu 4 mg a 8 mg byla hodnocena ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích fáze 3, trvajících 12 týdnů. Studií se účastnili ženy (79 %) a muži (21 %) v průměrném věku 58 let (rozsah 19-91 let). Celkem 33 % pacientům bylo ≥ 65 let a 11 % bylo ≥ 75 let.

Fesoterodinem léčení pacienti dosáhli oproti placebové skupině na konci léčby statisticky významného průměrného poklesu počtu močení za 24 hodin a počtu případů urgentní inkontinence za 24 hodin. Stejně tak byla míra odezvy (% pacientů, kteří hlásili svůj stav jako „výrazně zlepšený“ či „zlepšený“ na čtyřbodové škále přínosu léčby) významně vyšší u fesoterodinu ve srovnání s placebem. Kromě toho zvýšil fesoterodin průměrnou změnu v objemu vyloučené moči na jedno močení a průměrnou změnu v počtu kontinentních dní v týdnu (viz tabulka 1 níže).

Tabulka 1: Průměrné změny hodnot od začátku studie do konce léčby v primárních a vybraných sekundárních cílových parametrech léčby:

Parametr	Studie 1				Studie 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg	Aktivní komparátor	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
Počet močení za 24 hodin #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Počáteční hodnota	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Změna od počáteční hodnoty	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Hodnota p		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Odezva na léčbu #							

	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Odezva na léčbu	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
Hodnota p		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Počet případů urgentní inkontinence za 24 hodin							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Počáteční hodnota	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Změna od počáteční hodnoty	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Hodnota p		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Počet kontinentních dní týdně							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Počáteční hodnota	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Změna od počáteční hodnoty	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Hodnota p		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Objem vyloučené moči/močení (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Počáteční hodnota	150	160	154	154	159	152	156
Změna od počáteční hodnoty	10	27	33	24	8	17	33
Hodnota p		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

primární cílové parametry

Elektrofyzologie srdce

Účinek fesoterodinu 4 mg a 28 mg na interval QT byl pečlivě vyhodnocen ve dvojitě zaslepené, randomizované studii kontrolované placebem a aktivní kontrolou (moxifloxacinem 400 mg) s paralelními skupinami, kterým se podával fesoterodin 1x denně po dobu 3 dní, a to u 261 mužů a žen ve věku 45-65 let. Změny QTc měřené s korekcí Fridericia neukázaly rozdíly mezi skupinou s aktivní léčbou a s placebem.

Pediatrická populace

Fesoterodin byl hodnocen v randomizované, otevřené studii sestávající z 12týdenní fáze k vyhodnocení účinnosti následované 12týdenní pokračovací fází k vyhodnocení bezpečnosti u pediatrických pacientů ve věku od 6 let do 17 let s neurogení hyperaktivitou močového detruzoru. Byly studovány dvě kohorty. V kohortě 1 byla 124 pacientům s tělesnou hmotností > 25 kg podávána fixní dávka 4 mg nebo 8 mg fesoterodinu ve formě tablet jednou denně nebo aktivní komparátor oxybutynin XL ve formě tablet. V pokračovací fázi k vyhodnocení bezpečnosti byli pacienti původně randomizovaní do skupiny užívající tablety s aktivním komparátorem převedeni na fesoterodin 4 mg nebo 8 mg ve formě tablet (přidělené zkoušejícím). V kohortě 2 byla 57 pacientům s tělesnou hmotností ≤ 25 kg podávána jednou denně fixní dávka 2 mg nebo 4 mg fesoterodinu ve formě studijní medikace v podobě perliček v tobolce (BIC). V pokračovací fázi k vyhodnocení bezpečnosti pacienti

pokračovali v užívání dávky fesoterodinu, ke které byli randomizováni. Pro zařazení do studie bylo požadováno, aby měli pacienti stabilní neurologické onemocnění a klinicky nebo urodynamicky prokázanou neurogenní hyperaktivitu močového detruzoru (viz bod 4.2).

Primárním cílovým parametrem účinnosti pro obě kohorty byla průměrná změna od počáteční hodnoty maximální cystometrické kapacity močového měchýře (MCBC, maximum cystometric bladder capacity) ve 12. týdnu. Léčba fesoterodinem 4 mg nebo 8 mg ve formě tablet vedla ke zlepšení od počátečního stavu do 12. týdne v primárním cílovém parametru účinnosti, MCBC, u pediatrických pacientů v kohortě 1 s numericky většími změnami od počáteční hodnoty u fesoterodinu 8 mg ve formě tablet než u fesoterodinu 4 mg ve formě tablet. Léčba fesoterodinem 2 mg a 4 mg ve formě BIC vedla ke zlepšení od počátečního stavu do 12. týdne v primárním cílovém parametru účinnosti, MCBC, u pediatrických pacientů v kohortě 2, s numericky většími změnami od počáteční hodnoty pro fesoterodin 4 mg ve formě BIC než pro fesoterodin 2 mg ve formě BIC.

Tabulka 2: Průměrná hodnota na začátku studie a změna od začátku studie do 12. týdne v maximální cystometrické kapacitě močového měchýře (ml)

	Kohorta 1 (tělesná hmotnost > 25 kg)			Kohorta 2 (tělesná hmotnost ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg tablety	Feso 8 mg tablety	Oxybutynin XL	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
	n = 41	n = 41	n = 38	n = 25	n = 28
Počáteční hodnota	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Změna od počáteční hodnoty (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)
Hodnota p vs. Počáteční hodnota ^a	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-- ^b	-- ^b

Zkratky: BIC = perličky v tobolce; CI = interval spolehlivosti; Feso = fesoterodin; n = počet pacientů s nechybějícím měřením na počátku léčby; vs. = versus.

Počáteční hodnota je definována jako poslední dostupné měření před zahájením léčby.

a. Na základě analýzy kovariančního modelu s termíny pro léčebnou skupinu, počáteční maximální cystometrickou kapacitou močového měchýře a počáteční tělesnou hmotností. Pro imputaci chybějících hodnot bylo použito poslední pozorování provedené před zahájením studie/pozorování na začátku studie.

b. Pro kohortu 2 nebylo plánováno žádné testování hypotéz; proto nejsou uvedeny žádné hodnoty p.

Sekundární cílové parametry

Léčba fesoterodinem 4 mg nebo 8 mg ve formě tablet vedla ke statisticky významnému zlepšení v urodynamickém měření sekundárního cílového parametru objemu močového měchýře při první mimovolní kontrakci močového detruzoru.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve fázi k vyhodnocení účinnosti byly průjem, suchost úst, zácpa, bolest břicha (včetně bolesti v nadbříšku) a bolest hlavy. Tyto mírné až středně závažné nežádoucí účinky jsou v souladu s farmakologickými, antimuskarinovými vlastnostmi fesoterodinu. U pacientů, kterým byl podáván přípravek TOVIAZ, bylo pozorováno zvýšení srdečního tepu, které nebylo spojeno s klinickými příznaky. Celkově byl bezpečnostní profil u pediatrických pacientů s neurogenní hyperaktivitou močového detruzoru podobný profilu pozorovanému u dospělých se syndromem hyperaktivního močového měchýře.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání nebyl fesoterodin zjištěn v plazmě vzhledem k rychlé a intenzivní hydrolyze nescifickými plazmatickými esterázami.

Biologická dostupnost aktivního metabolitu je 52 %. Po jednorázovém či opakovaném perorálním podání fesoterodinu v dávkách 4 až 28 mg byly plazmatické koncentrace aktivního metabolitu úměrné dávce. Expozice 5-HMT v ustáleném stavu u zdravých dospělých jedinců po podávání fesoterodinu 4 mg nebo 8 mg ve formě tablet jednou denně jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3 Souhrn geometrického průměru [% CV] farmakokinetických parametrů pro aktivní metabolit po podávání fesoterodinu v ustáleném stavu u zdravých dospělých jedinců ve věku 18 až 50 let

Dávka/forma	n	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
4 mg QD/tableta	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/tableta	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Zkratky: AUC_{tau,ss} = plocha pod časovou křivkou koncentrace v ustáleném stavu během 24hodinového dávkovacího intervalu; C_{max,ss} = maximální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu; CV = variační koeficient; n = počet pacientů s farmakokinetickými údaji; QD = jednou denně.

Maximálních plazmatických hladin je dosaženo po přibližně 5 hodinách. Terapeutických plazmatických hladin je dosaženo po prvním podání fesoterodinu. Po opakovaných dávkách nedochází ke kumulaci látky.

Distribuce

Vazba aktivního metabolitu na plazmatické proteiny je nízká. Přibližně 50 % se váže na albumin a alfa-1-kyselý glykoprotein. Průměrný distribuční objem aktivního metabolitu v ustáleném stavu po intravenózní infúzi je 169 l.

Biotransformace

Po perorálním podání je fesoterodin rychle a intenzivně hydrolyzován na aktivní metabolit. Aktivní metabolit je dále metabolizován v játrech s účastí CYP2D6 a CYP3A4 na karboxylový metabolit, karboxy-N-desisopropylový metabolit a N-desisopropylový metabolit. Žádný z těchto metabolitů významně nepřispívá k antimuskarinové aktivitě fesoterodinu. Průměrná C_{max} a AUC aktivního metabolitu jsou u pacientů se slabou metabolickou aktivitou CYP2D6 zvýšeny až 1,7 resp. 2-násobně, ve srovnání s pacienty se silnou metabolickou aktivitou CYP2D6.

Eliminace

K eliminaci aktivního metabolitu významně přispívá jaterní metabolismus a vylučování ledvinami. Po perorálním podání fesoterodinu bylo přibližně 70 % podané dávky nalezeno v moči ve formě aktivního metabolitu (16 %), karboxylového metabolitu (34 %), karboxy-N-desisopropylového metabolitu (18 %), či N-desisopropylového metabolitu (1 %). Menší množství (7 %) bylo nalezeno ve stolici. Terminální poločas aktivního metabolitu po perorálním podání je přibližně 7 hodin a je limitován mírou absorpce.

Věk a pohlaví

U těchto skupin není doporučena žádná zvláštní úprava dávky. Farmakokinetické vlastnosti fesoterodinu nejsou věkem a pohlavím významně ovlivněny.

Pediatriká populace

U pediatrikých pacientů ve věku od 6 let do 17 let s neurogení hyperaktivitou močového detruzoru, tělesnou hmotností 35 kg a silnou metabolickou aktivitou CYP2D6, kteří dostávali fesoterodin ve formě tablet, se průměrné hodnoty zdánlivé perorální clearance, distribučního objemu a konstanty míry absorpce 5-HMT odhadují na přibližně 72 l/h, 68 l resp. 0,09 h⁻¹. T_{max} 5-HMT se odhaduje přibližně na 2,55 h a poločas 5-HMT na přibližně 7,73 h. Stejně jako u dospělých byla expozice 5-HMT u slabých metabolizátorů CYP2D6 odhadnuta na přibližně 2násobně vyšší ve srovnání se silnými metabolizátory.

Post-hoc odhady expozic 5-HMT v ustáleném stavu u pediatrikých pacientů po podávání fesoterodinu 4 mg a 8 mg ve formě tablet jednou denně jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4 Souhrn geometrického průměru [% CV] farmakokinetických parametrů pro

aktivní metabolit po podávání fesoterodinu v ustáleném stavu u pediatrických pacientů s NDO

nebo OAB, s tělesnou hmotností > 25 kgVěk	Dávka/forma	n	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
6 až 17 let (pacienti s NDO)	4 mg QD/tableta	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD/tableta	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 až 17 let (pacienti s NDO nebo OAB)	8 mg QD/tableta ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹ Podávání bylo zahájeno dávkou 4 mg QD po dobu 4 týdnů a eskalováno na dávku 8 mg QD po dobu dalších 4 týdnů.

Zkratky: AUC_{tau,ss} = plocha pod časovou křivkou koncentrace v ustáleném stavu během 24hodinového dávkovacího intervalu; C_{max,ss} = maximální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu; CV = variační koeficient; n = počet pacientů s farmakokinetickými údaji; QD = jednou denně, NDO = neurogení hyperaktivita detruzoru, OAB = hyperaktivní močový měchýř.

Renální insuficience

U pacientů s mírnou či středně těžkou renální insuficiencí (GFR 30-80 ml/min) bylo C_{max} a AUC aktivního metabolitu zvýšeno až 1,5 resp. 1,8násobně ve srovnání se zdravými pacienty. U pacientů s těžkou renální insuficiencí (GFR <30 ml/min) je C_{max} a AUC zvýšeno 2,0 resp. 2,3násobně.

Jaterní insuficience

U pacientů se středně těžkou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre B) bylo C_{max} a AUC aktivního metabolitu zvýšeno až 1,4 resp. 2,1násobně ve srovnání se zdravými pacienty. Farmakokinetika fesoterodinu u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických farmakologických studiích zaměřených na bezpečnost, všeobecnou toxicitu, genotoxicitu a kancerogenitu nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní účinky, s výjimkou těch, které souvisí s farmakologickými účinky léčivé látky.

Reprodukční studie prokázaly mírné embryotoxické účinky pouze při dávkách blízkých se dávkám toxickým pro matku (zvýšený počet resorpcí, preimplantační a postimplantační ztráty).

Supraterapeutické koncentrace aktivního metabolitu fesoterodinu inhibují proud K⁺ iontů v kanálech kódovaných klonovaným lidským genem ether-à-go-go-related gene (hERG) a prodlužují trvání akčního potenciálu (70 % a 90 % repolarizace) u izolovaných psích Purkyňových vláken. U psů, kteří byli při vědomí, však aktivní metabolit neměl vliv na intervaly QT a QTc při plazmatické expozici přinejmenším 33násobně vyšší než průměrná maximální plazmatická koncentrace volné látky u pacientů se silnou metabolickou aktivitou CYP2D6 a 21násobně vyšší než u pacientů se slabou metabolickou aktivitou CYP2D6 po podávání 8 mg fesoterodinu 1x denně.

Ve studii fertility a raného embryonálního vývoje u myši neměl fesoterodin při dávkách až 45 mg/kg/den účinek na samčí reprodukční funkce ani fertilitu. Při dávkách 45 mg/kg/den byl u myších samic, kterým byl fesoterodin podáván po dobu 2 týdnů před pářením a až do 7. dne gestace, pozorován nižší počet žlutých tělísek, snížení počtu uhnížděných vajíček a snížení životaschopnosti plodů. Dávka bez zjevného účinku na matku (NOEL - No-Observed-Effect Level) a i pro účinky na reprodukci a raný embryonální vývoj byla 15 mg/kg/den. Na základě AUC byla systémová expozice při nejvyšší doporučené dávce pro člověka (MRHD - Maximum Recommended Human Dose) 0,6-1,5x vyšší u myši než u člověka, zatímco na základě maximálních plazmatických koncentrací byla expozice u myši 5-9x vyšší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Hypromelosa (E464)

Laktosa

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Mastek (E553b)

Sójový lecithin (E322)

Xanthanová klovatina (E415)

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Fesoterodine Accord 4 mg tablety jsou baleny do Al/Al blistrů v krabičkách obsahujících 14, 28, 30, 56, 84 nebo 100 tablet. Dále jsou tablety přípravku Fesoterodine Accord 4 mg baleny v HDPE lahvičkách s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem o obsahu 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
Ul. Taśmowa 7,
02-677 Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

73/218/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 6. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 8. 2023