

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TOVIAZ 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
TOVIAZ 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TOVIAZ 4 mg δισκία

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει φουμαρική φεσοτεροδίνη 4 mg που αντιστοιχεί σε 3,1 mg φεσοτεροδίνης.

TOVIAZ 8 mg δισκία

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει φουμαρική φεσοτεροδίνη 8 mg που αντιστοιχεί σε 6,2 mg φεσοτεροδίνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

TOVIAZ 4 mg δισκία

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 4mg περιέχει 0,525 mg λεκιθίνη σόγιας και 91,125 mg λακτόζης.

TOVIAZ 8 mg δισκία

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης 8 mg περιέχει 0,525 mg λεκιθίνη σόγιας και 58,125 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

TOVIAZ 4 mg δισκία

Τα δισκία 4 mg είναι ανοικτού μπλε χρώματος, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα στη μία πλευρά με τα γράμματα “FS”.

TOVIAZ 8 mg δισκία

Τα δισκία 8 mg είναι μπλε χρώματος, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα στη μία πλευρά με τα γράμματα “FT”.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TOVIAZ ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες στη θεραπεία των συμπτωμάτων (συχνουρία ή/και έπειξη για ούρηση ή/και επιτακτικού τύπου ακράτεια) τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν με σύνδρομο υπερδραστικής ουροδόχου κύστης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 4 mg μία φορά την ημέρα. Με βάση την ατομική ανταπόκριση, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 8 mg μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 8 mg.

Το πλήρες θεραπευτικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε μεταξύ 2 και 8 εβδομάδων θεραπείας. Συνεπώς, συνιστάται να επαναξιολογείται η αποτελεσματικότητα για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας.

Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, τα οποία λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, η μέγιστη ημερήσια δόση του TOVIAZ θα πρέπει να είναι 4 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικός πληθυσμός

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις συστάσεις ημερήσιας δοσολογίας για άτομα με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία σε περιπτώσεις απουσίας και παρουσίας μέτριας ισχύος και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.2).

		Μέτριας ισχύος ⁽³⁾ ή ισχυροί ⁽⁴⁾ αναστολείς του CYP3A4		
		Απουσία αναστολέων	Μέτριας ισχύος	Ισχυροί
Νεφρική δυσλειτουργία ⁽¹⁾	Ήπια	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Θα πρέπει να αποφεύγεται
	Μέτρια	4→8 mg ⁽²⁾	4mg	Αντενδείκνυται
	Σοβαρή	4 mg	Θα πρέπει να αποφεύγεται	Αντενδείκνυται
Ηπατική δυσλειτουργία	Ήπια	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Θα πρέπει να αποφεύγεται
	Μέτρια	4 mg	Θα πρέπει να αποφεύγεται	Αντενδείκνυται
(1) Ήπια GFR= 50-80 ml/min, Μέτρια GFR= 30-50 ml/min, Σοβαρή GFR= <30 ml/min (2) Προσεκτική αύξηση δόσης. Βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2 (3) Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4. Βλέπε παράγραφο 4.5 (4) Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4. Βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5				

Το TOVIAZ αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TOVIAZ σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TOVIAZ σε παιδιά ηλικίας 6 ετών έως 17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται μία φορά ημερησίως με υγρό και να καταπίνονται ολόκληρα. Το TOVIAZ μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή στο φυστίκι ή στη σόγια ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Επίσχεση ούρων
- Γαστρική κατακράτηση

- Μη ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας
- Βαριά μυασθένεια
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child- Pugh C)
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία
- Σοβαρή ελκώδης κολίτιδα
- Τοξικό μέγακολο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το TOVIAZ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με:

- Κλινικά σημαντική απόφραξη της κυστικής εξόδου με επανειλούμενη επίσχεση ούρων (π.χ κλινικά σημαντική διόγκωση του προστάτη λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, βλ. παράγραφο 4.3)
- Αποφρακτικές βλάβες του γαστρεντερικού σωλήνα, π.χ στένωση του πυλωρού
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή/και ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα (όπως διφωσφονικά από το στόμα), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ή να παροξύνουν υπάρχουσα οισοφαγίτιδα
- Μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα
- Αυτόνομη νευροπάθεια
- Ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας

Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση ή την αύξηση της δόσης της φεσοτεροδίνης σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη (βλέπε παράγραφο 5.1):

- Ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2)
- Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2)
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών ή μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5)
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αυξήσεις της δοσολογίας

Σε ασθενείς με συνδυασμό αυτών των παραγόντων, αναμένονται επιπρόσθετες αυξήσεις της έκθεσης. Αντιμυοκαρδινικές δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανόν να εμφανισθούν. Σε πληθυσμούς όπου η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 8 mg μία φορά την ημέρα, η εκτίμηση της ανταπόκρισης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά θα πρέπει να προηγηθεί της αύξησης της δόσης.

Πρέπει να αποκλειστούν όλα τα οργανικά αίτια προτού εξεταστεί οποιαδήποτε θεραπεία με αντιμυοκαρδινικά. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νευρογενή αίτια για την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός.

Άλλα αίτια της συχνουρίας (θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφροπάθεια) πρέπει να αξιολογούνται πριν τη θεραπεία με φεσοτεροδίνη. Εάν είναι παρούσα λοίμωξη των ουροφόρων οδών, πρέπει να ληφθεί μια κατάλληλη ιατρική προσέγγιση/ να ξεκινήσει αντιμικροβιακή θεραπεία.

Αγγειοοίδημα

Έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα με φεσοτεροδίνη και έχει εκδηλωθεί μετά την πρώτη δόση σε κάποιες περιπτώσεις. Μερικές περιπτώσεις ενδέχεται να συσχετισθούν με οίδημα των ανώτερων αεραγωγών και ενδέχεται να είναι απειλητικές για τη ζωή. Εάν εκδηλωθεί αγγειοοίδημα, η φεσοτεροδίνη θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να παρασχεθεί η κατάλληλη θεραπεία.

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της φεσοτεροδίνης με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 (δηλ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, υπερίκο) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Παράταση του διαστήματος QT

Το TOVIAZ πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT (π.χ. υποκαλιαιμία, βραδυκαρδία και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων για τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT) και σχετικές προϋπάρχουσες καρδιακές ασθένειες (π.χ. ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα κατά τη λήψη ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.1).

Λακτόζη

Τα TOVIAZ δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης του Lapp ή δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της φεσοτεροδίνης με άλλα αντιμυοσκελετικά και φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργικές ιδιότητες (π.χ. αμανταδίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένα νευροληπτικά) καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει εντονότερες θεραπευτικές και ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, υπνηλία, επίσχεση ούρων).

Η φεσοτεροδίνη μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητα φαρμακευτικών προϊόντων που διεγείρουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως η μετοκλοπραμίδη.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεδομένα *in vitro* καταδεικνύουν ότι ο ενεργός μεταβολίτης της φεσοτεροδίνης δεν αναστέλλει το CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ή 3A4, ή επάγει το CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ή 3A4 σε σχετικές με την κλινική πράξη συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Συνεπώς, η φεσοτεροδίνη δεν είναι πιθανό να μεταβάλλει την κάθαρση των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.

Αναστολείς του CYP3A4

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Μετά από αναστολή του CYP3A4 από συγχορήγηση κετοконаζόλης 200 mg δύο φορές ημερησίως, οι τιμές C_{max} και AUC του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης αυξήθηκαν κατά 2,0 και 2,3 φορές σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό μέσω του CYP2D6 και κατά 2,1 και 2,5 φορές σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6, αντίστοιχα. Συνεπώς, η μέγιστη δόση φεσοτεροδίνης πρέπει να περιοριστεί σε 4 mg όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, κετοконаζόλη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη (και όλα τα σχήματα αναστολέων πρωτεάσης τα οποία ενισχύονται με προσθήκη ριτοναβίρης), σακουιναβίρη και τελιθρομυκίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4)).

Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4

Κατόπιν αναστολής του CYP3A4 με συγχορήγηση του μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 φλουκοναζόλης 200mg δύο φορές την ημέρα για 2 ημέρες, η C_{max} και η AUC του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης αυξήθηκαν περίπου 19% και 27%, αντίστοιχως. Δε συνιστώνται προσαρμογές της δοσολογίας παρουσία μέτριας ισχύος αναστολέων CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και χυμός grapefruit).

Ηπιοί αναστολείς CYP3A4

Η επίδραση των ήπιων CYP3A4 αναστολέων (π.χ. σιμετιδίνη), δεν έχει εξεταστεί. Δεν αναμένεται να είναι μεγαλύτερη από την επίδραση του μετρίου ισχύος αναστολέα.

Επαγωγείς του CYP3A4

Μετά την επαγωγή του CYP3A4 από συγχορήγηση ριφαμπικίνης 600 mg μία φορά την ημέρα, οι τιμές C_{max} και AUC του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης μειώθηκαν κατά περίπου 70% και 75% αντίστοιχα, μετά την από στόματος χορήγηση της φεσοτεροδίνης 8 mg.

Η επαγωγή του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση με επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, υπερίκο) δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς του CYP2D6

Η αλληλεπίδραση με αναστολείς του CYP2D6 δεν έχει ελεγχθεί κλινικά. Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC του ενεργού μεταβολίτη είναι κατά 1,7 και 2 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6, σε σύγκριση με άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό. Συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση και ανεπιθύμητες ενέργειες. Ίσως χρειαστεί μείωση της δόσης σε 4mg (βλέπε παράγραφο 4.4.).

Αντισυλληπτικά από το στόμα

Η φεσοτεροδίνη δεν εμποδίζει την καταστολή της ωορρηξίας μέσω ορμονικής αντισύλληψης λαμβανόμενης από το στόμα. Παρουσία φεσοτεροδίνης δεν παρατηρούνται μεταβολές στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συνδυασμένων αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα, τα οποία περιέχουν αιθινυλ-οιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη.

Βαρφαρίνη

Μία κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι η φεσοτεροδίνη 8 mg άπαξ ημερησίως δεν έχει καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες ή στην αντιπηκτική δράση μίας εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της φεσοτεροδίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή με φεσοτεροδίνη σε ζώα δείχνουν μικρή εμβρυοτοξικότητα. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, η από του στόματος χορήγηση φεσοτεροδίνης σε κυοφορούντα ποντίκια και κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα εμβρυοτοξικότητα σε εκθέσεις της μητέρας οι οποίες ήταν 6πλάσιες και 3πλάσιες, αντίστοιχα, της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) με βάση το AUC (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το TOVIAZ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φεσοτεροδίνη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, συνεπώς ο θηλασμός δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TOVIAZ.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες, οι οποίες να αξιολογούν την επίδραση της φεσοτεροδίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Τα ευρήματα σε ποντίκια σε εκθέσεις κατά προσέγγιση 5 έως 19 φορές μεγαλύτερες της MRHD καταδεικνύουν επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών. Ωστόσο, οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων σε ζώα δεν είναι γνωστές (βλ. παράγραφο 5.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να γνωρίζουν την έλλειψη δεδομένων σχετικά με την ανθρώπινη γονιμότητα και το TOVIAZ θα πρέπει να χορηγείται μετά από εκτίμηση των κινδύνων και οφελών για το κάθε άτομο.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το TOVIAZ έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση ή χειρισμό μηχανών, λόγω της πιθανής εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θαμπή όραση, ζάλη και υπνηλία (βλ.παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η ασφάλεια της φεσοτεροδίνης, αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ένα σύνολο 2.859 ασθενών με υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη, από τους οποίους 780 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της φεσοτεροδίνης, η θεραπεία ενδέχεται να προκαλέσει ήπιες έως μέτριες αντιμυοσκελερικές δράσεις, όπως ξηροστομία, ξηροφθαλμία, δυσπεψία και δυσκοιλιότητα. Επίσχεση ούρων μπορεί να εκδηλωθεί σπάνια.

Η ξηροστομία, η μόνη πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, εμφανίστηκε με συχνότητα 28,8% στην ομάδα φεσοτεροδίνης σε σύγκριση με 8,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με εξαίρεση περιστατικά που κατηγοριοποιήθηκαν ως επίσχεση ούρων ή υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση μεγαλύτερο από 200 ml, το οποίο μπορεί να συμβεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία και ήταν πιο συχνό στους άντρες απ' ότι στις γυναίκες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες σε πίνακα

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν κατά τη θεραπεία, από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται σε αυτόν τον πίνακα με την ακόλουθη συνθήκη συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ σε $< 1/1.000$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία /Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ουρολοίμωξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		Κατάσταση σύγχυσης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη Κεφαλαλγία	Δυσγευσία Υπνηλία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Ξηροφθαλμία	Θαμπή όραση	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τίγγος	

Κατηγορία /Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ξηρότητα του φάρυγγα	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, Βήχας, Ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία	Κοιλιακό άλγος, Διάρροια, Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα, Ναυτία	Κοιλιακή δυσφορία, Μετεωρισμός Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	Υπαισθησία του στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένη ALT, Αυξημένη GGT	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα, Ξηροδερμία, Κνησμός	Αγγειοοίδημα Κνίδωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία	Επίσχεση ούρων (συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος υπολειπόμενων ούρων και της διαταραχής της ούρησης), Δυσκολία στην ούρηση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Κόπωση	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στις κλινικές δοκιμές της φεσοτεροδίνης, αναφέρθηκαν περιπτώσεις σημαντικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων με συχνότητα εμφάνισης όμοια με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η συσχέτιση με τη θεραπεία φεσοτεροδίνης δεν έχει διευκρινιστεί.

Ελήφθησαν ηλεκτροκαρδιογραφήματα 782 ασθενών υπό θεραπεία με 4 mg, 785 ασθενών υπό θεραπεία με 8 mg, 222 ασθενών υπό θεραπεία με 12 mg φεσοτεροδίνης και 780 ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το διορθωμένο για τον καρδιακό ρυθμό διάστημα QT στους ασθενείς υπό θεραπεία με φεσοτεροδίνη δεν διέφερε από εκείνο των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά εμφάνισης $QTc \geq 500$ ms μετά την αρχική αξιολόγηση ή εμφάνισης αύξησης $QTc \geq 60$ ms είναι 1,9%, 1,3%, 1,4% και 1,5%, για φεσοτεροδίνη 4 mg, 8 mg, 12 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων θα εξαρτηθεί από τους παράγοντες κινδύνου και τους προδιαθεσικούς παράγοντες του κάθε ασθενούς ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.4.).

Περιστατικά επίσχεσης ούρων μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, τα οποία απαιτούσαν καθετηριασμό, έχουν περιγραφεί γενικά μέσα στην πρώτη εβδομάδα θεραπείας με φεσοτεροδίνη. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονταν κυρίως ηλικιωμένοι άντρες ασθενείς (≥ 65 ετών) με ιστορικό σχετιζόμενο με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.4.).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με αντιμουσκαρινικά, συμπεριλαμβανομένης της φεσοτεροδίνης, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις. Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση του ΗΚΓ και λήψη τυποποιημένων υποστηρικτικών μέτρων για την αντιμετώπιση της παράτασης του QT. Η φεσοτεροδίνη χορηγήθηκε με ασφάλεια σε κλινικές μελέτες σε δόσεις μέχρι 28 mg/ημέρα.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας φεσοτεροδίνης, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα. Τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως εξής:

- Σοβαρές κεντρικές αντιχολινεργικές επιδράσεις (π.χ. ψευδαισθήσεις, σοβαρή διέγερση): αντιμετώπιση με φυσοστιγμίνη
- Σπασμοί ή έντονη διέγερση: αντιμετώπιση με βενζοδιαζεπίνες
- Αναπνευστική ανεπάρκεια: αντιμετώπιση με μηχανική αναπνοή
- Ταχυκαρδία: αντιμετώπιση με βήτα-αποκλειστές
- Επίσχεση ούρων: αντιμετώπιση με καθετηριασμό
- Μυδρίαση: αντιμετώπιση με οφθαλμικές σταγόνες πιλοκαρπίνης ή/και ο ασθενής πρέπει να παραμείνει σε σκοτεινό θάλαμο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Αντισπασμωδικά του ουροποιητικού, κωδικός ATC: G04B-D11

Μηχανισμός δράσης

Η φεσοτεροδίνη είναι ένας συναγωνιστικός, ειδικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων. Υδρολύεται ταχέως και εκτεταμένα από μη ειδικές εστεράσες πλάσματος στο 5-υδροξυμεθυλικό παράγωγο, τον κύριο ενεργό μεταβολίτη της, που αποτελεί την κύρια δραστική φαρμακολογική μορφή της φεσοτεροδίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα σταθερών δόσεων της φεσοτεροδίνης, 4 mg και 8 mg αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3, διάρκειας 12 εβδομάδων. Συμπεριλήφθηκαν γυναίκες (79%) και άνδρες (21%) ασθενείς με μέση ηλικία τα 58 έτη (εύρος 19-91 έτη). Το 33% του συνόλου των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και το 11% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών.

Οι ασθενείς που έλαβαν τη φεσοτεροδίνη είχαν στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις στον αριθμό των ουρήσεων ανά 24 ώρες και στον αριθμό των επεισοδίων επιτακτικού τύπου ακράτειας ανά

24 ώρες στο τέλος της θεραπείας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ομοίως, το ποσοστό ανταπόκρισης (% των ασθενών που ανέφεραν ότι η πάθησή τους “βελτιώθηκε κατά πολύ” ή “βελτιώθηκε” χρησιμοποιώντας μια Κλίμακα Θεραπευτικού Οφέλους 4 σημείων) ήταν σημαντικά υψηλότερο με τη φεσοτεροδίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, η φεσοτεροδίνη βελτίωσε τη μέση μεταβολή στον αποβαλλόμενο όγκο ούρων ανά ούρηση και τη μέση μεταβολή στον αριθμό των ημερών χωρίς ακράτεια εβδομαδιαίως (βλ. Πίνακα 1 παρακάτω).

Πίνακας 1: Μέσες μεταβολές από την αρχική αξιολόγηση έως το τέλος της θεραπείας για κύρια και επιλεγμένα δευτερεύοντα τελικά σημεία

	Μελέτη 1				Μελέτη 2		
Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο	Φεσοτεροδίνη 4 mg	Φεσοτεροδίνη 8 mg	Ενεργός παράγοντας σύγκρισης	Εικονικό φάρμακο	Φεσοτεροδίνη 4 mg	Φεσοτεροδίνη 8 mg
Αριθμός ουρήσεων ανά 24 ώρες #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Αρχική αξιολόγηση	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Τιμή p		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Ποσοστό ανταπόκρισης (ανταπόκριση στη θεραπεία) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Ποσοστό ανταπόκρισης	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Τιμή p		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Αριθμός επεισοδίων επιτακτικού τύπου ακράτειας ανά 24 ώρες							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Αρχική αξιολόγηση	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Τιμή p		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Αριθμός ημερών χωρίς ακράτεια εβδομαδιαίως							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Αρχική αξιολόγηση	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Τιμή p		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Αποβαλλόμενος όγκος ούρων ανά ούρηση (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Αρχική αξιολόγηση	150	160	154	154	159	152	156
Μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση	10	27	33	24	8	17	33
Τιμή p		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

κύρια τελικά σημεία

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της φεσοτεροδίνης 4 mg και 28 mg στο διάστημα QT αξιολογήθηκε διεξοδικά σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και άλλο φάρμακο (moxifloxacin 400 mg) μελέτη παράλληλων ομάδων, με θεραπεία μία φορά την ημέρα για μια περίοδο 3 ημερών σε 261 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 45 έως 65 ετών. Μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στο QTc βασισμένη στην διορθωτική μέθοδο κατά Fridericia δεν κατέδειξε διαφορές μεταξύ της ομάδας θεραπείας με δραστικό φάρμακο και της ομάδας θεραπείας με εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φεσοτεροδίνη αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης που αποτελούνταν από μια φάση αποτελεσματικότητας 12 εβδομάδων ακολουθούμενη από φάση επέκτασης ασφάλειας 12 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 ετών έως 17 ετών με νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός. Μελετήθηκαν δύο κοόρτες. Στην Κοόρτη 1, 124 ασθενείς με βάρος > 25 kg έλαβαν μια σταθερή δόση δισκίων φεσοτεροδίνης 4 mg ή 8 mg μία φορά ημερησίως ή δισκία XL του δραστικού συγκριτικού παράγοντα οξυβουτυνίνη. Στη φάση επέκτασης ασφάλειας, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στα δισκία του δραστικού συγκριτικού παράγοντα άλλαξαν σε δισκία φεσοτεροδίνης 4 mg ή 8 mg (κατανεμήθηκαν από τον ερευνητή). Στην Κοόρτη 2, 57 ασθενείς με βάρος ≤ 25 kg έλαβαν μια σταθερή δόση υπό έρευνα σκευάσματος σφαιριδίων μέσα σε καψάκιο (beads-in-capsule, BIC) φεσοτεροδίνης 2 mg ή 4 mg μία φορά ημερησίως. Στη φάση επέκτασης ασφάλειας, οι ασθενείς συνέχισαν στη δόση φεσοτεροδίνης στην οποία είχαν τυχαιοποιηθεί. Προκειμένου να ενταχθούν στη μελέτη, οι ασθενείς απαιτούνταν να έχουν σταθερή νευρολογική νόσο και κλινικά ή ουροδυναμικά διαπιστωμένη νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός (βλ. παράγραφο 4.2).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και για τις δύο Κοόρτες ήταν η μέση μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση στη μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα της ουροδόχου κύστης (maximum cystometric bladder capacity, MCBC) την Εβδομάδα 12. Η θεραπεία με δισκία φεσοτεροδίνης 4 mg ή 8 mg κατέληξε σε βελτιώσεις από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 12 στο κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, την MCBC, για τους παιδιατρικούς ασθενείς της Κοόρτης 1, με αριθμητικά μεγαλύτερες μεταβολές από την αρχική αξιολόγηση για τα δισκία φεσοτεροδίνης 8 mg σε σύγκριση με τα δισκία φεσοτεροδίνης 4 mg. Η θεραπεία με BIC φεσοτεροδίνης 2 mg και 4 mg κατέληξε σε βελτιώσεις από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 12 στο κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, την MCBC, για τους παιδιατρικούς ασθενείς της Κοόρτης 2, με αριθμητικά μεγαλύτερες μεταβολές από την αρχική αξιολόγηση για τα BIC φεσοτεροδίνης 4 mg σε σύγκριση με τα BIC φεσοτεροδίνης 2 mg.

Πίνακας 2: Μέση τιμή αρχικής αξιολόγησης και μεταβολή της μέγιστης κυστεομετρικής χωρητικότητας της κύστης (mL) από την αρχική αξιολόγηση έως την εβδομάδα 12

	Κοόρτη 1 (βάρος σώματος > 25 kg)			Κοόρτη 2 (βάρος σώματος ≤ 25 kg)	
	Δισκίο Feso 4 mg N = 41	Δισκίο Feso 8 mg N = 41	Οξυβουτυνίνη XL N = 38	BIC Feso 2 mg N = 25	BIC Feso 4 mg N = 28
Αρχική αξιολόγηση	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Μεταβολή από την αρχική αξιολόγηση (95% CI) ^α	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)
Τιμή p έναντι αρχικής αξιολόγησης ^α	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-- ^β	-- ^β

Συντομώσεις: BIC = σφαιρίδια σε καψάκιο, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, Feso = φεσοτεροδίνη, N = αριθμός ασθενών με μέτρηση που δεν λείπει στην αρχική αξιολόγηση.

Η αρχική αξιολόγηση ορίζεται ως η τελευταία διαθέσιμη μέτρηση πριν από την έναρξη της θεραπείας.

- Με βάση μια ανάλυση με χρήση μοντέλου συνδιακύμανσης με όρους για την ομάδα θεραπείας, τη μέγιστη κυστεομετρική χωρητικότητα κύστης κατά την αρχική αξιολόγηση και το βάρος κατά την αρχική αξιολόγηση. Για την εισαγωγή των τιμών που λείπουν χρησιμοποιήθηκε η μεταφορά της τελευταίας παρατήρησης/η παρατήρηση αρχικής αξιολόγησης.
- Δεν προγραμματίστηκε δοκιμή υπόθεσης για την Κοόρτη 2, συνεπώς, δεν παρουσιάζονται καθόλου τιμές p.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Η θεραπεία με δισκία φεσοτεροδίνης 4 mg ή 8 mg κατέληξε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον ουροδυναμικά μετρούμενο όγκο κύστης του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου κατά την πρώτη ακούσια σύσπαση του εξωστήρα μυός.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη φάση αποτελεσματικότητας ήταν διάρροια, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβανομένου πόνου στην άνω κοιλιακή χώρα) και κεφαλαλγία. Αυτές οι ήπιες έως μέτριες μορφές ανεπιθύμητες ενέργειες συνάδουν με τις φαρμακολογικές, αντιμυοσκαρινικές ιδιότητες της φεσοτεροδίνης. Σε ασθενείς που έλαβαν το TOVIAZ παρατηρήθηκαν αυξήσεις της καρδιακής συχνότητας οι οποίες δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα. Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς με νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται σε ενηλίκους με σύνδρομο υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, λόγω της ταχείας και εκτεταμένης υδρόλυσης από μη ειδικές εστεράσες πλάσματος, η φεσοτεροδίνη δεν ανιχνεύθηκε στο πλάσμα.

Η βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι 52%. Μετά την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων φεσοτεροδίνης, σε δόσεις από 4 mg έως 28 mg, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη είναι ανάλογες της δόσης. Οι εκθέσεις 5-HMT σε σταθερή κατάσταση σε υγιείς ενηλίκους συμμετέχοντες έπειτα από τη λήψη δισκίων φεσοτεροδίνης 4 mg και 8 mg μία φορά ημερησίως παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Σύνοψη των γεωμετρικών μέσων [% CV] φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τον δραστικό μεταβολίτη μετά τη χορήγηση δόσεων φεσοτεροδίνης σε σταθερή κατάσταση σε ενήλικους, υγιείς συμμετέχοντες, ηλικίας 18 ετών έως 50 ετών

Δοσολογία/Φαρμακοτεχνική μορφή	N	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng*h/mL)
4 mg QD/δισκίο	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/ δισκίο	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Συντομεύσεις: AUC_{tau,ss} = εμβαδόν υπό την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου σε σταθερή κατάσταση στο 24ωρο μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων, C_{max,ss} = μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση, CV = συντελεστής διακύμανσης, N = αριθμός ασθενών με δεδομένα ΦΚ, QD = μία φορά ημερησίως.

Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από περίπου 5 ώρες. Τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά την πρώτη χορήγηση φεσοτεροδίνης. Δεν εμφανίζεται συσσώρευση μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

Κατανομή

Η δέσμευση του ενεργού μεταβολίτη σε πρωτεΐνες πλάσματος είναι χαμηλή με περίπου 50% να δεσμεύεται στη λευκοματίνη και στην άλφα-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης μετά από ενδοφλέβια έγχυση του ενεργού μεταβολίτη είναι 169 l.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φεσοτεροδίνη υδρολύεται ταχέως και εκτεταμένα στον ενεργό μεταβολίτη της. Ο ενεργός μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω στο ήπαρ στον καρβοξυ-, καρβοξυ-N-δεσισοπροπυλικό και N-δεσισοπροπυλικό μεταβολίτη του με εμπλοκή του CYP2D6 και CYP3A4. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν συνεισφέρει σημαντικά στην αντιμυοσκελετική δραστηριότητα της φεσοτεροδίνης. Οι μέσες τιμές C_{max} και AUC του ενεργού μεταβολίτη είναι 1,7 και 2 φορές υψηλότερες αντίστοιχα, σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6, σε σύγκριση με άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό.

Απέκκριση

Ο ηπατικός μεταβολισμός και η νεφρική απέκκριση συνεισφέρουν σημαντικά στην κάθαρση του ενεργού μεταβολίτη. Μετά την από του στόματος χορήγηση της φεσοτεροδίνης, περίπου το 70% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως ενεργός μεταβολίτης (16%), καρβοξυ- μεταβολίτης (34%), καρβοξυ-N-δεσισοπροπυλικός μεταβολίτης (18%) ή N-δεσισοπροπυλικός μεταβολίτης (1%) και μια μικρότερη ποσότητα (7%) ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η τελική ημίσεια ζωή του ενεργού μεταβολίτη μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 7 ώρες και καθορίζεται από το βαθμό της απορρόφησης.

Ηλικία και φύλο

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε αυτές τις υποομάδες πληθυσμού. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φεσοτεροδίνης δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ηλικία και το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας από 6 ετών έως 17 ετών με νευρογενή υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός, με βάρος 35 kg με κατάσταση εκτεταμένου μεταβολισμού του CYP2D6 που λαμβάνουν δισκία φεσοτεροδίνης, οι μέσες τιμές της φαινόμενης απέκκρισης από του στόματος, ο όγκος κατανομής και η σταθερά ποσοστού απορρόφησης του 5-HMT εκτιμώνται ότι είναι περίπου 72 L/h, 68 L και 0,09 h⁻¹, αντίστοιχα. Η τιμή T_{max} και ο χρόνος ημιζωής του 5-HMT εκτιμώνται ότι είναι περίπου 2,55 h και 7,73 h, αντίστοιχα. Όπως στους ενήλικους, η έκθεση στο 5-HMT σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6 εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 2 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τα άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό.

Οι εκ των υστέρων (post-hoc) εκτιμήσεις των εκθέσεων του 5-HMT σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν δισκία φεσοτεροδίνης 4 mg και 8 mg μία φορά ημερησίως παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Σύνοψη των γεωμετρικών μέσων [% CV] φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τον δραστικό μεταβολίτη μετά τη χορήγηση δόσεων φεσοτεροδίνης σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς με NDO (νευρογενής υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός) ή OAB (υπερδραστήρια ουροδόχος κύστη), με βάρος > 25 kg

Ηλικία	Δοσολογία/Φαρμακοτεχνική μορφή	N	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)
6 έως 17 έτη (ασθενείς με NDO)	4 mg QD/δισκίο	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD/δισκίο	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 έως 17 έτη (ασθενείς με NDO ή OAB)	8 mg QD/δισκίο ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹ η χορήγηση δόσεων άρχισε με 4 mg QD για 4 εβδομάδες και κλιμακώθηκε στα 8 mg QD για τις επόμενες 4 εβδομάδες.

Συντομομύσεις: AUC_{tau,ss} = εμβαδόν υπό την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου σε σταθερή κατάσταση στο 24ωρο μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων, C_{max,ss} = μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση, CV = συντελεστής διακύμανσης, N = αριθμός ασθενών με δεδομένα ΦΚ, QD = μία φορά ημερησίως.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 30-80 ml/min), οι τιμές C_{max} και AUC του ενεργού μεταβολίτη αυξήθηκαν έως 1,5 και 1,8 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min), οι τιμές C_{max} και AUC αυξήθηκαν κατά 2,0 και 2,3 φορές αντίστοιχα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), οι τιμές C_{max} και AUC του ενεργού μεταβολίτη αυξήθηκαν κατά 1,4 και 2,1 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φεσοτεροδίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γενικής τοξικότητας, γονοτοξικότητας και ικανότητας καρκινογένεσης δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις, εκτός από εκείνες που σχετίζονται με την φαρμακολογική δράση της δραστικής ουσίας.

Μελέτες για την αναπαραγωγική ικανότητα κατέδειξαν μικρή εμβρυοτοξικότητα σε δόσεις παρόμοιες με τις τοξικές για τη μητέρα (αυξημένος αριθμός απορροφήσεων και απωλειών εμβρύου πριν και μετά την εμφύτευση).

Οι υπερθεραπευτικές συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης καταδείχθηκε ότι αναστέλλουν το ρεύμα K⁺ σε κανάλια κλωνοποιημένου human ether-à-go-go-related gene (hERG) και παρατείνουν τη διάρκεια του δυναμικού δράσης (70% και 90% επαναπόλωση) σε απομονωμένες ίνες Purkinje σκύλου. Εντούτοις, σε σκύλους που είχαν τις αισθήσεις τους, ο ενεργός μεταβολίτης δεν είχε καμία επίδραση στο διάστημα QT και στο διάστημα QTc, σε εκθέσεις πλάσματος τουλάχιστον 33 φορές υψηλότερες από τη μέση μέγιστη ελεύθερη συγκέντρωση πλάσματος σε άτομα που μεταβολίζουν εκτεταμένα και 21 φορές υψηλότερες από εκείνες που μετρήθηκαν σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό μέσω CYP2D6 μετά από χορήγηση 8 mg φεσοτεροδίνης μία φορά ημερησίως.

Σε μια μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε ποντίκια, η φεσοτεροδίνη δεν είχε καμία επίδραση στην αναπαραγωγική λειτουργία ή στη γονιμότητα των αρσενικών ποντικών σε δόσεις έως 45 mg/kg/ημέρα. Σε δόση 45 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκε χαμηλότερος αριθμός ωχρών σωματίων, σημείων εμφύτευσης και βιώσιμων εμβρύων σε θηλυκά ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε φεσοτεροδίνη για 2 εβδομάδες πριν τη γονιμοποίηση και συνεχίστηκε έως την ημέρα 7 της κύησης. Το

Επίπεδο Μη Παρατηρηθείσας Επίδρασης (No-Observed-Effect Level – NOEL) για τη μητέρα και το NOEL για επιδράσεις στην αναπαραγωγή και την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη ήταν και στις δύο περιπτώσεις 15 mg/kg/ημέρα. Με βάση την AUC, η συστηματική έκθεση ήταν 0,6 έως 1,5 φορές υψηλότερη σε ποντίκια από ότι σε ανθρώπους στην Μέγιστη Συνιστώμενη Δόση για τον Άνθρωπο, ενώ με βάση τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η έκθεση σε ποντίκια ήταν 5 έως 9 φορές υψηλότερη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Ξυλιτόλη

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Διβεχενικός εστέρας της γλυκερόλης

Τάλκης

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυ(βινυλαλκοόλη)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)

Τάλκης

Λεκιθίνη σόγιας

Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία TOVIAZ 4 mg και 8 mg είναι συσκευασμένα σε κυψέλες αλουμινίου-αλουμίνιου σε κουτιά που περιέχουν 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 ή 100 δισκία. Επιπρόσθετα, τα δισκία TOVIAZ 4 mg και 8 mg είναι επίσης συσκευασμένα σε φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας που περιέχουν 30 ή 90 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

TOVIAZ 4 mg δισκία

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 δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Απριλίου 2007

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Μαρτίου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2023

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.