

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tovedeso 3,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Tovedeso 7 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3,5 mg desfesoterodinsukcinata, što odgovara 2,6 mg desfesoterodina.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 7 mg desfesoterodinsukcinata, što odgovara 5,2 mg desfesoterodina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 11,175 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Tovedeso 3,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem su svijetloplave, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija 11,6 mm x 6,35 mm, te utisnutom oznakom '3.5' na jednoj strani tablete.

Tovedeso 7 mg tablete s produljenim oslobađanjem su plave, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija 11,6 mm x 6,35 mm, te utisnutom oznakom '7' na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tovedeso se primijenjuje kod odraslih osoba za liječenje simptoma (povećana učestalost mokrenja i/ili urgencija i/ili urgentna inkontinencija) koji mogu nastati kod sindroma pretjerano aktivnog mokraćnog mjehura.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije bolesnike)

Preporučuje se početna doza od 3,5 mg jedanput na dan. Na temelju odgovora pojedinog bolesnika, doza se može povisiti na 7 mg jedanput na dan. Maksimalna dnevna doza je 7 mg.

Potpuni terapijski učinak opaža se između 2. i 8. tjedna. Stoga se preporučuje ponovno procijeniti djelotvornost terapije u pojedinog bolesnika nakon 8 tjedana liječenja.

U osoba s normalnom funkcijom bubrega i jetre koji istovremeno primaju jake inhibitore enzima CYP3A4, maksimalna dnevna doza desfesoterodina treba biti 3,5 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

Posebna populacija

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Sljedeća tablica prikazuje preporučene dnevne doze za osobe s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre koje uzimaju i one koje ne uzimaju umjerene i jake inhibitore CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.2).

		Umjereno jaki ⁽³⁾ ili jaki ⁽⁴⁾ inhibitori CYP3A4		
		Ne uzimaju se	Umjereno jaki	Jaki
Oštećenje funkcije bubrega ⁽¹⁾	Blago	3,5→7 mg ⁽²⁾	3,5 mg	Potrebno je izbjegavati
	Umjereno	3,5→7 mg ⁽²⁾	3,5 mg	Kontraindicirano
	Teško	3,5 mg	Potrebno je izbjegavati	Kontraindicirano
Oštećenje funkcije jetre	Blago	3,5→7 mg ⁽²⁾	3,5 mg	Potrebno je izbjegavati
	Umjereno	3,5 mg	Potrebno je izbjegavati	Kontraindicirano

(1) Malo smanjenje brzine glomerularne filtracije (GFR) = 50-80 ml/min; Umjereno smanjenje GFR = 30-50 ml/min; Jako smanjenje GFR = <30 ml/min
(2) Oprez kod povišenja doze (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2)
(3) Umjereno jaki inhibitori CYP3A4 (vidjeti dio 4.5)
(4) Jaki inhibitori CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5)

Desfesoterodin je kontraindiciran u osoba s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost desfesoterodina u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Trenutno dostupni podaci za fesoterodin, prolijek desfesoterodina, navedeni su u dijelovima 5.1 i 5.2.

Način primjene

Tablete se uzimaju jedanput na dan s tekućinom i trebaju se progutati cijele. Tovedeso se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar (desfesoterodin), fesoterodin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Retencija mokraće
- Želučana retencija
- Nekontrolirani glaukom uskog kuta
- Miastenija gravis
- Teško oštećenje funkcije jetre (Child Pugh C)
- Istovremena primjena jakih inhibitora CYP3A4 u osoba s umjereno teškim i teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega
- Teški ulcerozni kolitis
- Toksični megakolon

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Desfesoterodin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa:

- Klinički značajnom opstrukcijom izlaza mokraćnog mjehura i rizikom od retencije mokraće (npr., klinički značajno povećanje prostate zbog benigne hiperplazije prostate, vidjeti dio 4.3)
- Opstruktivni poremećaji probavnog sustava (npr. stenoza pilorusa)
- Gastroezofagealni refluks i/ili osobe koje istovremeno uzimaju lijekove (kao što su peroralni bisfosfonati) koji mogu prouzročiti ili pogoršati ezofagitis
- Smanjen gastrointestinalni motilitet
- Autonomna neuropatija
- Kontrolirani glaukom uskog kuta.

Potreban je oprez kod propisivanja ili povišenja doze desfesoterodina u bolesnika u kojih se očekuje povećana izloženost djelatnom metabolitu (vidjeti dio 5.1):

- Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2)
- Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2)
- Istovremena primjena jakih ili umjereno jakih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5)
- Istovremena primjena jakog inhibitora CYP2D6 (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Povišenje doze

U bolesnika s kombinacijom ovih čimbenika očekuje se povećana izloženost. Postoji vjerojatnost nastanka antimuskarinskih nuspojava ovisnih o dozi. U populacijama kod kojih se doza može povisiti na 7 mg jedanput na dan, prije povišenja doze treba procijeniti odgovor i podnošljivost u pojedinog bolesnika.

Prije razmatranja bilo kakvog liječenja antimuskarinskim lijekovima potrebno je isključiti organske uzroke. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s neurogenim uzrokom pretjerane aktivnosti detrusora još nisu ustanovljene.

Prije početka liječenja desfesoterodinom potrebno je procijeniti i druge uzroke učestalog mokrenja (liječenje zatajivanja srca ili bolesti bubrega). Ako je prisutna infekcija mokraćnih puteva, potrebno je primijeniti odgovarajući medicinski pristup/započeti antibiotsku terapiju.

Angioedem

Uz fesoterodin, prolijeke desfesoterodina, je zabilježena pojava angioedema koji je u nekim slučajevima nastao nakon prve doze. Neki slučajevi mogu biti povezani s oticanjem u gornjim dišnim putevima te mogu biti po život opasni. Ako se razvije angioedem, potrebno je prekinuti primjenu desfesoterodina i odmah osigurati odgovarajuću terapiju.

Jaki induktori enzima CYP3A4

Ne preporučuje se istovremena primjena desfesoterodina s jakim induktorima CYP3A4 (tj. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom, fenitoinom, gospinom travom) (vidjeti dio 4.5).

Produljenje QT intervala

Desfesoterodin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s rizikom od produljenja QT intervala (npr. hipokalijemija, bradikardija i istovremena primjena lijekova za koje se zna da produljuju QT interval) i relevantnim srčanim bolestima (npr. ishemija miokarda, aritmija, kongestivno zatajenje srca) (vidjeti dio 4.8). To osobito vrijedi za uzimanje jakih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.1).

Pomoćna tvar

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatka laktaze i malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakološke interakcije

Potreban je oprez kod istovremene primjene desfesoterodina s drugim antimuskarinskim lijekovima i

ostalim lijekovima s antikolinergičkim svojstvima (npr. amantadin, triciklički antidepresivi, određeni neuroleptici), jer to može dovesti do izraženijih terapijskih učinaka i nuspojava (npr. konstipacija, suha usta, omamljenost, retencija mokraće). Desfesoterodin može smanjiti učinak lijekova koji potiču motilitet gastrointestinalnog trakta, kao što je metoklopramid.

Farmakokinetičke interakcije

Podaci *in vitro* pokazuju da djelatni metabolit desfesoterodina u klinički važnim koncentracijama u plazmi ne inhibira enzime CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 i ne inducira enzime CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ili 3A4. Stoga desfesoterodin najvjerojatnije neće promijeniti klirens lijekova koje metaboliziraju ovi enzimi.

Inhibitori CYP3A4

- *Jaki inhibitori CYP3A4*

Nakon inhibicije CYP3A4 istovremeno primijenjenim ketokonazolom u dozi od 200 mg dvaput na dan, C_{max} djelatnog metabolita desfesoterodina povećala se 2,0, a AUC 2,3 puta u osoba s velikom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6, dok se C_{max} povećala 2,1, a AUC 2,5 puta u osoba sa slabom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6. Stoga maksimalnu dozu desfesoterodina treba ograničiti na 3,5 mg kad se primjenjuje istovremeno s jakim inhibitorima enzima CYP3A4 (npr. atazanavirom, klaritromicinom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom (i svim režimima inhibitorima proteaze pojačanima ritonavirom), sakvinavirom i telitromicinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)).

- *Umjereno jaki inhibitori CYP3A4*

Nakon blokade CYP3A4 istovremenom primjenom umjereno jakog inhibitora CYP3A4 flukonazola u dozi od 200 mg dvaput na dan tijekom 2 dana, C_{max} djelatnog metabolita desfesoterodina povećala se približno 19%, a AUC 27%. Ne preporučuje se prilagodba doze u prisutnosti umjerenih inhibitora CYP3A4 (npr., eritromicina, flukonazola, diltiazema, verapamila i soka od grejpa).

- *Slabi inhibitori CYP3A4*

Učinak slabih inhibitora CYP3A4 (npr. cimetidina) nije bio ispitan; ne očekuje se da će imati veći učinak od umjereno jakih inhibitora.

Induktori CYP3A4

Nakon indukcije CYP3A4 istovremenom primjenom rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan, C_{max} djelatnog metabolita fesoterodina smanjila se za približno 70%, a AUC za približno 75% nakon peroralne primjene prolijeka desfesoterodina, fesoterodina, u dozi od 8 mg. Indukcija CYP3A4 može izazvati subterapijske razine u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primjena s induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom, fenitoinom, gospinom travom) (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP2D6

Interakcija s inhibitorima CYP2D6 nije klinički provjerena. Prosječna C_{max} djelatnog metabolita je 1,7 puta veća, a prosječna AUC je 2 puta veća u osoba sa slabom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6 u usporedbi s onima s velikom sposobnošću metaboliziranja. Istovremena primjena jakog inhibitora CYP2D6 može rezultirati povećanom izloženošću i nuspojavama. Možda bude potrebno sniziti dozu na 3,5 mg (vidjeti dio 4.4).

Oralna kontracepcija

Fesoterodin, prolijek desfesoterodina, ne smanjuje supresiju ovulacije izazvanu oralnom hormonskom kontracepcijom.

Prisutnost fesoterodina, prolijeka desfesoterodina, ne izaziva promjene koncentracija u plazmi kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel.

Varfarin

Kliničko ispitivanje u zdravih dobrovoljaca pokazalo je da fesoterodin, prolijek desfesoterodina, u dozi od 8 mg jedanput na dan nema značajnog učinka na farmakokinetiku ili antikoagulacijsko djelovanje jednokratne doze varfarina.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su jedino provedena kod odraslih osoba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni fesoterodina, prolijeka desfesoterodina, u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti fesoterodina na životinjama pokazala su manju embriotoksičnost. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, peroralna primjena fesoterodina u nosećih ženki miševa i kunića tijekom organogeneze rezultirala je fetotoksičnošću pri maternalnim izloženostima koje su bile 6 odnosno 3 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) na temelju AUC-a (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Ne preporučuje se koristiti desfesoterodin tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se fesoterodin, desfesoterodin ili metaboliti u majčino mlijeko; stoga se ne preporučuje dojenje tijekom liječenja desfesoterodinom.

Plodnost

Nisu provedena klinička ispitivanja u kojima bi se procijenio učinak fesoterodina na plodnost u ljudi. Rezultati dobiveni u miševa pri izloženostima otprilike 5 do 19 puta većim od onih pri MRHD-u pokazuju učinak na plodnost ženki, no kliničke implikacije ovih rezultata dobivenih tijekom ispitivanja na životinjama nisu poznate (vidjeti dio 5.3). Žene reproduktivne dobi trebaju znati da nema podataka o utjecaju na plodnost kod ljudi, a desfesoterodin se smije primijeniti samo nakon razmatranja rizika i koristi u pojedine žene.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Desfesoterodin ima manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potreban je oprez kod upravljanja vozilima i rada na strojevima zbog mogućeg nastanka nuspojava kao što su zamagljen vid, omaglica i pospanost (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene fesoterodina, prolijeka desfesoterodina, procijenjena je u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u ukupno 2859 bolesnika s pretjerano aktivnim mokraćnim mjehurom, od kojih je 780 primalo placebo.

Zbog farmakoloških svojstava fesoterodina, liječenje može prouzročiti blage do umjereno jake antimuskarinske učinke kao što su suha usta, suho oko, dispepsija i zatvor. Manje često može doći do retencije mokraćne.

Suha usta, jedina vrlo česta nuspojava, javila se učestalošću od 28,8% u skupini koja je primala fesoterodin i u 8,5% ispitanika u skupini koja je primala placebo. Većina nuspojava nastala je tijekom prvog mjeseca liječenja uz izuzetak slučajeva kategoriziranih kao retencija mokraćne ili volumen zaostale mokraćne nakon mokrenja veći od 200 ml, koji su mogli nastati nakon dugotrajnog liječenja i bili su češći u muških nego ženskih ispitanika.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeća tablica prikazuje učestalost nuspojava tijekom liječenja u placebo kontroliranim kliničkim

ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja fesoterodina, prolijecka desfesoterodina, u promet. Nuspojave su u ovoj tablici zabilježene prema sljedećoj konvenciji prikaza učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasa organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			Infekcija mokraćnih puteva	
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica		Stanje smetenosti
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica; Gavobolja	Disgeuzija; Somnolencija	
Poremećaji oka		Suho oko	Zamagljen vid	
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica	
Srčani poremećaji			Tahikardija; Palpitacije	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		Suho grlo	Faringolaringealna bol; kašalj; suhoća nosa	
Poremećaji probavnog sustava	Suha usta	Bol u trbuhu; Proljev; Dispepsija; Konstipacija; Mučnina	Nelagoda u trbuhu; Flatulencija, Gastroezofagealni refluks	Oralna hipoestezija
Poremećaji jetre i žuči			Povišena ALT; Povišena GGT	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip; Suha koža; Svrbež	Angioedem; Urtikarija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija	Retencija mokraće (uključujući osjećaj zaostajanja mokraće u mjehuru; Poremećaj mokrenja); Otežan početak mokrenja	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Umor	

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima fesoterodina, prolijecka desfesoterodina, zabilježena učestalost slučajeva s izrazito povišenim enzimima jetre nije bila veća od one u skupini koja je primala placebo. Odnos s liječenjem desfesoterodinom nije jasan.

U 782 bolesnika liječenih s 4 mg fesoterodina, 785 liječenih s 8 mg fesoterodina, prolijecka desfesoterodina, 222 liječenih s 12 mg fesoterodina i 780 koji su primali placebo napravljen je elektrokardiogram. QT interval korigiran za srčanu frekvenciju u bolesnika liječenih fesoterodinom nije se razlikovao od onog u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija QTc ≥ 500 ms nakon početka liječenja ili povišenje QTc za ≥ 60 ms iznosila je 1,9% u skupini koja je primala 4 mg, 1,3% u skupini koja je primala 8 mg, 1,4% u skupini koja je primala 12 mg fesoterodina te 1,5% u skupini

koja je primala placebo. Klinička važnost ovih nalaza ovisit će o čimbenicima rizika koji su prisutni u pojedinog bolesnika i njegovoj osjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet opisani su slučajevi retencije mokraće kod kojih se morala napraviti kateterizacija, obično tijekom prvog tjedna liječenja fesoterodinom, prolijekom desfesoterodina. Slučajevi su uglavnom uključivali starije bolesnike (u dobi od ≥ 65 godina) muškog spola koji su u anamnezi imali tegobe sukladne benignoj hiperplaziji prostate (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje antimuskarinskim lijekovima, uključujući desfesoterodin, može imati teške antikolinergičke učinke. Liječenje treba biti simptomatsko i potporno. U slučaju predoziranja preporučuje se elektrokardiografsko praćenje; potrebno je primijeniti standardne potporne mjere za liječenje produljenja QT intervala. U kliničkim je ispitivanjima primjena fesoterodina bila sigurna kad se davao u dozama do 28 mg/dan.

U slučaju predoziranja desfesoterodinom, liječenje uključuje ispiranje želuca i davanje aktivnog ugljena.

Simptomi se liječe na sljedeći način:

- teški centralni antikolinergički učinci (npr. halucinacije, veliki nemir): liječiti fizostigminom
- konvulzije ili izraziti nemir: liječiti benzodiazepinima
- respiratorna insuficijencija: liječiti umjetnom respiracijom
- tahikardija: liječiti beta blokatorima
- retencija mokraće: liječiti kateterizacijom
- midrijaza: liječiti pilokarpinskim kapima za oko i/ili staviti bolesnika u mračnu prostoriju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: urologici, urinarni antispazmolitici, ATK oznaka: G04BD13.

Mehanizam djelovanja

Desfesoterodin je kompetitivni, specifični antagonist muskarinskih receptora. Desfesoterodin je primarni djelatni metabolit fesoterodina, te se smatra glavnim farmakološkim djelatnim oblikom fesoterodina; fesoterodin je prolijek desfesoterodina.

Fesoterodinfumarat brz i opsežno hidroliziraju nespecifične esteraze u plazmi do desfesoterodina, 5-hidroksimetilnog derivata (5-HMT). Mehanizam djelovanja fesoterodina je blokada muskarinskih receptora (M1-M5). Afinitet desfesoterodina za muskarinske receptore je 2 puta veći od fesoterodina. Budući da desfesoterodin brzo nastaje hidrolizom esteraza, u većini vrsta, fesoterodin se ne može detektirati u krvnoj plazmi; međutim, desfesoterodin se može detektirati. To je slučaj kod nekoliko vrsta uključujući ljude i miševе, miševi se smatraju jednom od najrelevantnijih nekliničkih vrsta koje najviše sliče PK situaciji u ljudi. U obje vrste, fesoterodin funkcionalno djeluje kao prolijek te je toksičnost izazvana antimuskarinskim učincima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Budući da fesoterodin ostvaruje svoju farmakološku aktivnost putem svog metabolita, desfesoterodina, podaci o fesoterodinu su direktno primjenjivi na učinkovitost i sigurnost desfesoterodina.

Djelotvornost fiksnih doza fesoterodina u dozi od 4 mg i 8 mg procijenila se u dva placebom kontrolirana, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja u trajanju od 12 tjedana. Ispitivanje je uključilo žene (79%) i muškarce (21%) prosječne dobi od 58 godina (raspon 19-91 godina). Ukupno je 33% bolesnika bilo u dobi od ≥ 65 godina, a 11% u dobi od ≥ 75 godina.

Fesoterodinom liječeni bolesnici su, na kraju liječenja, imali statistički značajno smanjen prosječni broj mokrenja u 24 sata i broj epizoda urgentne inkontinencije u 24 sata u usporedbi s placebom. Isto tako, postotak odgovora (% bolesnika koji su prijavili da im se stanje „uvelike poboljšalo“ ili „poboljšalo“ na četverostupanjskoj ljestvici za mjerenje koristi od liječenja) bio je značajno veći kod fesoterodina nego kod placeba. Nadalje, fesoterodin je poboljšao prosječnu promjenu volumena izmokrene mokraće po mokrenju i prosječnu promjenu broja kontinentnih dana tjedno (vidjeti niže tablicu 1).

Tablica 1: Prosječne promjene od početka do završetka liječenja za primarne i odabrane sekundarne ishode

Parametar	Ispitivanje 1				Ispitivanje 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg	Aktivni komparator	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
Broj mokrenja u 24 sata#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Početna vrijednost	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Promjena od početne vrijednosti	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-vrijednost		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Stopa odgovora (odgovor na liječenje)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Stopa ispitanika s odgovorom	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-vrijednost		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Broj epizoda urgentne inkontinencije u 24 sata							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Početna vrijednost	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Promjena od početne vrijednosti	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-vrijednost		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Broj kontinentnih dana tjedno							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Početna vrijednost	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Promjena	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8

od početne vrijednosti							
p-vrijednost		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Izmokreni volumen po mokrenju (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Početna vrijednost	150	160	154	154	159	152	156
Promjena od početne vrijednosti	10	27	33	24	8	17	33
p-vrijednost		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

primarni ishodi

Elektrofiziologija srca

Učinak fesoterodina, prolijeka desfesoterodina, u dozi od 4 mg i 28 mg na QT interval temeljito je provjeren u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom i aktivno kontroliranom (moksifloksacin u dozi od 400 mg) ispitivanju na usporednim skupinama u kojem se primjenjivao jedanput na dan tijekom razdoblja od 3 dana u 261 ispitanika oba spola u dobi od 45 do 65 godina. Promjena QTc-a temeljenog na Fridericijinoj metodi korekcije u odnosu na početnu vrijednost nije se razlikovala između skupine koja je primala aktivno liječenje i skupine koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Fesoterodin, prolijek desfesoterodina, je procijenjen u randomiziranom, otvorenom ispitivanju koje je obuhvaćalo 12-tjednu fazu ispitivanja djelotvornosti nakon koje je slijedila faza 12-tjednog produžetka ispitivanja sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora. Ispitane su dvije kohorte. U Kohorti 1 je 124 bolesnika tjelesne težine > 25 kg primalo fiksnu dozu tableta fesoterodina od 4 mg ili 8 mg jedanput na dan ili tablete aktivnog komparatora oksibutinina XL. U fazi produžetka ispitivanja sigurnosti primjene bolesnici randomizirani za primanje tableta aktivnog komparatora prešli su na tablete fesoterodina od 4 mg ili 8 mg (koje je odredio ispitivač). U Kohorti 2 je 57 bolesnika tjelesne težine ≤ 25 kg primalo fiksnu dozu fesoterodina od 2 mg ili 4 mg u obliku ispitivanih kuglica u kapsuli jedanput na dan. U fazi produžetka ispitivanja sigurnosti primjene bolesnici su nastavili primati dozu fesoterodina za koju su bili randomizirani. Za uključivanje u ispitivanje bolesnici su trebali imati stabilnu neurološku bolest i klinički ili urodinamički dokazanu prekomjernu neurogenu aktivnost detrusora (vidjeti dio 4.2).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti za obje kohorte bila je srednja vrijednost promjene maksimalnog cistometrijskog kapaciteta mokraćnog mjehura (engl. *maximum cystometric bladder capacity*, MCBC) od početnih vrijednosti u 12. tjednu. Liječenje tabletama fesoterodina od 4 mg ili 8 mg dovelo je do poboljšanja u mjeri primarnog ishoda djelotvornosti, MCBC-u, od početka ispitivanja do 12. tjedna kod pedijatrijskih bolesnika u Kohorti 1, uz brojčano veće promjene od početnih vrijednosti zabilježene za tablete fesoterodina od 8 mg, u usporedbi s tabletama fesoterodina od 4 mg. Liječenje fesoterodinom u obliku kuglica u kapsuli od 2 mg i 4 mg dovelo je do poboljšanja od početnih vrijednosti do 12. tjedna u mjeri primarnog ishoda djelotvornosti, MCBC-u, kod pedijatrijskih bolesnika u Kohorti 2, uz brojčano veće promjene od početnih vrijednosti za fesoterodin u obliku kuglica u kapsuli od 4 mg, u usporedbi s fesoterodinom u obliku kuglica u kapsuli od 2 mg.

Tablica 2. Srednja početna vrijednost i promjena od početne vrijednosti do 12. tjedna u maksimalnom cistometrijskom kapacitetu mokraćnog mjehura (ml)

	Kohorta 1	Kohorta 2
--	-----------	-----------

	(tjelesna težina > 25 kg)			(tjelesna težina ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg tablett	Feso 8 mg tablett	Oksibutinin XL	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Početna vrijednost	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Promjena od početne vrijednosti (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)
p-vrijednost naspram početne vrijednosti ^a	0,0001	<,0001	<,0001	-- ^b	-- ^b

Kratice: BIC = kuglice u kapsuli (engl. *beads-in-capsule*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); Feso = fesoterodin, N = broj bolesnika s dostupnim početnim mjerenjima. Početna vrijednost je definirana kao zadnje dostupno mjerenje prije početka liječenja.

^a. Na temelju analize modela kovarijance s elementima za ispitivanu skupinu, početni maksimalni cistometrijski kapacitet mokraćnog mjehura i početnu težinu. Zadnje provedeno opažanje/početno opažanje korišteno je za umetanje vrijednosti koje nedostaju.

^b. Nije bila planirana provjera hipoteze za Kohortu 2 te stoga nisu navedene p-vrijednosti.

Mjere sekundarnog ishoda

Liječenje tabletama fesoterodina od 4 mg ili 8 mg dovelo je do statistički značajnih poboljšanja u urodinamičkoj mjeri volumena mokraćnog mjehura kao mjere sekundarnog ishoda pri prvoj nevoljnoj kontrakciji detrusora. Najčešće prijavljivane nuspojave u fazi ispitivanja djelotvornosti bile su: proljev, suha usta, zatvor, bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem abdomenu) i glavobolja. Te su blage do umjerene nuspojave u skladu s farmakološkim, antimuskarinskim svojstvima fesoterodina. Zabilježena su povećanja srčane frekvencije u bolesnika koji su primali fesoterodin koje nisu bile povezane s kliničkim simptomima. Ukupno gledano, sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora bio je sličan onome zabilježenom u odraslih osoba sa sindromom pretjerano aktivnog mokraćnog mjehura.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Desfesoterodin je djelatni metabolit prolijeka fesoterodina.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, fesoterodin nije otkriven u plazmi zato što ga brzo i opsežno hidroliziraju nespecifične esterase u plazmi.

Pokazalo se da je farmakokinetika desfesoterodina ekvivalentna nakon peroralne primjene fesoterodina i desfesoterodina u jednakim dozama, uzetim u uvjetima natašte i uvjetima uz hranu. Zbog metabolizma prvog prolaska, bioraspoloživost djelatnog metabolita desfesoterodina je 52%. Farmakokinetika desfesoterodina je linearna nakon jednokratne peroralne primjene u dozi od 3,5 i 7 mg.

Izloženosti zdravih odraslih ispitanika 5-HMT-u u stanju dinamičke ravnoteže nakon primljenih tableta fesoterodina od 4 mg i 8 mg jedanput na dan sažeto su prikazane u tablici 3.

Tablica 3

Sažeti prikaz geometrijske srednje vrijednosti [% CV] farmakokinetičkih parametara za aktivni metabolit nakon doziranja fesoterodina u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih odraslih ispitanika u dobi od 18 do 50 godina

Doza/formulacija	N	$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/ml)
4 mg jednom dnevno/tableta	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg jednom dnevno/tableta	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Kratice: $AUC_{\tau,ss}$ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže tijekom 24-satnog intervala doziranja; $C_{\max,ss}$ = najviša koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže; CV = koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*); N = broj bolesnika s farmakokinetičkim podacima

Najviše razine u plazmi postižu se nakon približno 5 sati. Terapijske razine u plazmi postižu se nakon prve primjene fesoterodina. Ne dolazi do nakupljanja nakon primjene višestrukih doza. Nakon peroralne primjene, izloženost desfesoterodinu je povećana za oko 5-10% u uvjetima uz hranu, u usporedbi s uzimanjem natašte. Bez obzira što se bioekvivalentnost između za dva načina uzimanja ne može dokazati, ta se razlika ne smatra klinički relevantnom. Stoga prilagodba doze s uzimanjem hrane nije potrebna.

Fesoterodin i desfesoterodin pokazuju komparabilnu farmakokinetiku nakon primjene lijeka u uvjetima uz hranu ili natašte.

Distribucija

Vežanje desfesoterodina za proteine plazme je nisko: približno 50% vezano je za albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein. Prosječni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske infuzije djelatnog metabolita je 169 l.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene, fesoterodin brzo se i opsežno hidrolizira do svog djelatnog metabolita desfesoterodina. Desfesoterodin se dalje metabolizira u jetri do svog karboksi- i N-dezizopropilnog metabolita u čemu sudjeluju enzimi CYP2D6 i CYP3A4. Nadalje, CYP2A6 može biti uključen u formiranje N-dezizopropilnog metabolita. Prosječna C_{\max} djelatnog metabolita je 1,7 puta veća, a AUC 2 puta veća u osoba sa slabom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6 u usporedbi s brzim metabolizatorima.

In vivo nije zabilježena interkonverzija R-enantiomera nakon primjene R-desfesoterodina u formulaciji s produljenim oslobađanjem.

Eliminacija

Jetreni metabolizam i izlučivanje bubregom značajno pridonose eliminaciji djelatnog metabolita. Nakon peroralne primjene fesoterodina, približno se 70% primijenjene doze otkrije u mokraći u obliku djelatnog metabolita (16%), karboksi metabolita (34%), karboksi-N-dezizopropilnog metabolita (18%) ili N-dezizopropilnog metabolita (1%), a manja je količina (7%) otkrivena u stolici. Terminalni poluvijek djelatnog metabolita nakon peroralne primjene iznosi približno 7 sati i ograničen je brzinom apsorpcije.

Dob i spol

Ne preporučuje se prilagodba doze u ovih populacijskih skupina. Dob i spol ne utječu značajno na farmakokinetiku desfesoterodina nakon peroralne primjene fesoterodina.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 30 – 80 ml/min), C_{\max} desfesoterodina, nakon peroralne primjenefesoterodina, povećala se do 1,5 puta, a AUC do 1,8 puta u usporedbi s onima u zdravih ispitanika. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min), C_{\max} povećala se 2,0 puta, a AUC se povećala 2,3 puta.

Oštećenje jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), C_{max} desfesoterodina, nakon peroralne primjene fesoterodina, povećala se 1,4 puta, a AUC 2,1 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Farmakokinetika fesoterodina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitana.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika desfesoterodina nije ispitana u pedijatrijskih bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora, tjelesnom težinom od 35 kg i statusom ekstenzivnog metabolizatora putem enzima CYP2D6, koji primaju tablete fesoterodina, procjenjuje se da srednje vrijednosti prividnog peroralnog klirensa, volumena distribucije i konstante brzine apsorpcije 5-HMT-a iznose približno 72 l/h, 68 l odnosno $0,09 \text{ h}^{-1}$. Procjenjuje se da vrijednost T_{max} i poluvijek 5-HMT-a iznose približno 2,55 h odnosno 7,73 h. Kao i kod odraslih osoba, procjenjuje se da je izloženost 5-HMT-u kod slabih metabolizatora putem enzima CYP2D6 približno 2 puta veća u usporedbi s ekstenzivnim metabolizatorima.

Post-hoc procjene izloženosti pedijatrijskih bolesnika 5-HMT-u u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene tableta fesoterodina od 4 mg i 8 mg jedanput na dan sažeto su prikazane u tablici 4.

Tablica 4

Sažeti prikaz geometrijske srednje vrijednosti [% CV] farmakokinetičkih parametara za aktivni metabolit nakon doziranja fesoterodina u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora ili pretjerano aktivnim mokraćnim mjehurom, tjelesne težine > 25 kg

Dob	Doza/Formulacija	N	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/ml)
6 do 17 godina (bolesnici s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora)	4 mg jednom dnevno/tableta	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg jednom dnevno/tableta	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 do 17 godina (bolesnici s prekomjernom neurogenom aktivnošću detrusora ili pretjerano aktivnim mokraćnim mjehurom)	8 mg jednom dnevno/tableta ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹ doziranje je započeto s 4 mg jedanput na dan tijekom 4 tjedna te je povećano na 8 mg jedanput na dan tijekom sljedeća 4 tjedna. Kratice: $AUC_{tau,ss}$ = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže tijekom 24-satnog intervala doziranja; $C_{max,ss}$ = najviša koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže; CV = koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*); N = broj bolesnika s farmakokinetičkim podacima

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, opće toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenosti fesoterodina, prolijeka desfesoterodina, nisu opaženi klinički važni učinci, osim oni povezani s farmakološkim učinkom djelatne tvari.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su manju embriotoksičnost pri dozama koje su blizu toksičnim dozama za majku (povećan broj resorpcija, predimplantacijski i postimplantacijski gubici).

Pokazalo se da koncentracije desfesoterodina koje su iznad terapijskih inhibiraju protok K⁺ kroz klonirane ljudske hERG (engl. ether-à-go-go-related gene) kanale i produljuju trajanje akcijskog potencijala (70% i 90% repolarizacije) u izoliranim Purkinjeovim vlaknima u pasa. Međutim, u pasa koji su bili pri svijesti, djelatni metabolit nije imao nikakav učinak na QT interval i QTc interval kod koncentracija u plazmi koje su najmanje 33 puta više od prosječne vršne slobodne koncentracije u plazmi u ljudskih ispitanika s jakom sposobnošću metaboliziranja te 21 puta viša od one izmjerene u ispitanika sa slabom sposobnošću metaboliziranja putem CYP2D6 nakon primjene fesoterodina u dozi od 8 mg jedanput na dan.

U ispitivanju utjecaja na plodnost i rani embrionalni razvoj u miša, fesoterodin nije imao učinka na na reproduktivnu funkciju ili plodnost mužjaka pri dozama do 45 mg/kg na dan. Pri dozi od 45 mg/kg na dan zabilježen je manji broj žutih tijela, mjesta implantacije i fetusa s izgledima za preživljenje u ženki miševa kojima je davana doza fesoterodina tijekom 2 tjedna prije parenja pa sve do 7. dana gestacije. Najviša doza bez vidljivog učinka na majku (NOEL; engl. *No-Observed-Effect Level*) i NOEL za učinke na reprodukciju i rani embrionalni razvoj iznosila je 15 mg/kg na dan. Na temelju AUC, sustavna izloženost bila je 0,6 do 1,5 puta veća u miševa nego u ljudi pri MRHD, dok je na temelju vršnih koncentracija u plazmi, izloženost u miševa bila 5 do 9 puta veća.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

mikrokristalična celuloza (tip 101)
povidon 25
hipromeloza 2208
microcelac 100 (sadrži laktozu hidrat i mikrokristaličnu celulozu)
magnezijev stearat
hipromeloza 2910
glicerol 85%
titanijev dioksid (E171)
indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij-aluminij blisteri koji sadrže 14, 28, 56, 84, 98, 100 i 112 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tovedeso 3,5 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-219578792
Tovedeso 7 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-862475317

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24. srpnja 2017./ 15. lipnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.06.2024.