

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Fesoterodine Aristo 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Fesoterodine Aristo 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Fesoterodine Aristo 4 mg tablety

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 4 mg fesoterodínium-fumarátu, čo zodpovedá 3,1 mg fesoterodínu.

Fesoterodine Aristo 8 mg tablety

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 8 mg fesoterodínium-fumarátu, čo zodpovedá 6,2 mg fesoterodínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Fesoterodine Aristo 4 mg tablety

Každá 4 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 120,8 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Fesoterodine Aristo 8 mg tablety

Každá 8 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 117,9 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Fesoterodine Aristo 4 mg tablety

4 mg tablety sú svetlomodré, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety, s rozmermi 13,1 x 6,6 mm, na jednej strane s vyrytým číslom „4“.

Fesoterodine Aristo 8 mg tablety

8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú modré, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety, s rozmermi 13,1 x 6,6 mm, na jednej strane s vyrytým číslom „8“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Fesoterodine Aristo je indikovaný dospelým na liečbu príznakov (zvýšená frekvencia močenia a/alebo naliehavá potreba močenia a/alebo urgentná inkontinencia moču), ktoré sa môžu vyskytovať pri syndróme hyperaktívneho močového mechúra.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

#### Dospelí (vrátane starších osôb)

Odporúčaná úvodná dávka je 4 mg jedenkrát denne. Na základe individuálnej odpovede sa dávka môže zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne. Maximálna denná dávka je 8 mg.

Dosiahnutie úplného účinku liečby sa pozorovalo v rozpätí 2 až 8 týždňov. Z toho dôvodu sa odporúča po 8 týždňoch liečby prehodnotiť u jednotlivých pacientov jej účinnosť.

U pacientov s normálnou renálnou a hepatálnou funkciou, ktorým sa súbežne podávajú silné inhibítory CYP3A4, má byť maximálna dávka lieku Fesoterodine Aristo 4 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

### Osobitné skupiny pacientov

#### Porucha funkcie obličiek a pečene

Nasledujúca tabuľka obsahuje odporúčania dennej dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene v závislosti od toho, či súčasne užívajú alebo neužívajú stredne silné a silné inhibítory CYP3A4 (pozri časti 4.3, 4.4., 4.5. a 5.2).

|   |                 | Stredne silné <sup>(3)</sup> alebo silné <sup>(4)</sup> CYP3A4 inhibítory |                 |                  |
|---|-----------------|---|-----------------|------------------|
|   |                 | Žiadne  | Stredne silné   | Silné            |
| Porucha funkcie obličiek <sup>(1)</sup> | Mierna          | 4→8 mg <sup>(2)</sup>   | 4 mg            | Nutné sa vyhnúť  |
|   | Stredne závažná | 4→8 mg <sup>(2)</sup>   | 4 mg            | Kontraindikované |
|   | Závažná         | 4 mg  | Nutné sa vyhnúť | Kontraindikované |
| Porucha funkcie pečene                  | Mierna          | 4→8 mg <sup>(2)</sup>   | 4 mg            | Nutné sa vyhnúť  |
|   | Stredne závažná | 4 mg  | Nutné sa vyhnúť | Kontraindikované |

(1) Mierna GFR = 50-80 ml/min; Stredne závažná GFR = 30-50 ml/min ; Závažná GFR = < 30 ml/min; GFR - rýchlosť glomerulárnej filtrácie  
 (2) Opatrné zvyšovanie dávky. Pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2  
 (3) Stredne silné inhibítory CYP3A4. Pozri časť 4.5  
 (4) Silné inhibítory CYP3A4. Pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5

Fesoterodine Aristo je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Fesoterodine Aristo u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Tablety sa užívajú jedenkrát denne s tekutinou a celé sa prehltnú. Fesoterodine Aristo sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

## 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Retencia moču;
- Retencia žalúdočného obsahu;
- Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom;
- *Myasthenia gravis*;
- Závažná porucha funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C);
- Súbežné užívanie silných inhibítorov CYP3A4 u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek;
- Závažná ulcerózna kolitída;
- Toxický megakolón.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri užívaní lieku Fesoterodine Aristo sa má postupovať opatrne u pacientov:

- s rizikom retencie moču pri klinicky závažnej obštrukcii vývodu močového mechúra (napríklad pri klinicky významnom zväčšení prostaty v dôsledku benígnej hyperplázie prostaty, pozri časť 4.3);
- s gastrointestinálnymi obštrukčnými poruchami (napríklad pylorostenózou);
- s gastroezofágovou refluxovou chorobou a/alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky (napríklad perorálne bisfosfonáty), ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť už existujúcu ezofagitídu;
- so zníženou gastrointestinálnou motilitou;
- s autonómnou neuropatiou;
- s liečeným glaukómom s uzavretým uhlom.

Pri predpisovaní alebo titracii fesoterodínu pacientom, u ktorých sa predpokladá zvýšená expozícia aktívnemu metabolitu, je nutné postupovať opatrne (pozri časť 5.1):

- pri poruche funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2);
- pri poruche funkcie obličiek (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2);
- pri súbežnom podávaní silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.2 a 4.5);
- pri súbežnom podávaní silného inhibítora CYP2D6 (pozri časti 4.5 a 5.2).

#### Zvýšenie dávky

U pacientov s kombináciou týchto faktorov sa očakáva dodatočný nárast expozície. Môžu sa objaviť od dávky závisiace antimuskarínové nežiaduce reakcie. U pacientov, ktorým je možné zvýšiť dávku na 8 mg raz denne, musí zvýšeniu dávky predchádzať zhodnotenie individuálnej odpovede a tolerancie.

Musia sa vylúčiť organické príčiny skôr, ako sa zväži akákoľvek liečba antimuskarinikami.

Bezpečnosť a účinnosť u pacientov s neurogénou príčinou hyperaktivity detruzora močového mechúra zatiaľ nebola stanovená.

Pred liečbou fesoterodínom sa majú posúdiť iné príčiny častého močenia (liečba zlyhávania srdca alebo ochorenia obličiek). Ak sa u pacienta vyskytuje infekcia močových ciest, má sa začať príslušný liečebný postup/antibakteriálna liečba.

#### Angioedém

Pri liečbe fesoterodínom bol hlásený angioedém, ktorý sa vyskytol v niektorých prípadoch po prvej dávke. Ak sa objaví angioedém, liečba fesoterodínom sa má ukončiť a má sa okamžite podať vhodná liečba.

#### Silné induktory CYP3A4

Súbežné užívanie fesoterodínu so silným induktorom CYP3A4 (t.j. kabamazepínom, rifampicínom, fenobarbitalom, fenytoínom, ľubovníkom bodkovaným) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Predĺženie intervalu QT

Fesoterodine Aristo sa u pacientov, u ktorých existuje riziko predĺženia intervalu QT (napríklad hypokaliémia, bradykardia a súbežné podávanie liekov, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT) a s prítomnými relevantnými ochoreniami srdca (napríklad ischémia myokardu, arytmia, kongestívne zlyhávanie srdca), má podávať opatrne (pozri časť 4.8). Toto platí najmä pri súbežnom užívaní silných inhibitorov CYP3A4 (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.1).

#### Laktóza a sodík

Fesoterodine Aristo, tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete s predĺženým uvoľňovaním, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakologické interakcie

Pri súbežnom podávaní fesoterodínu s inými antimuskarinikami a liekmi s anticholinergickými vlastnosťami (napríklad amantadín, tricyklické antidepresíva, niektoré antipsychotiká) sa má postupovať opatrne, pretože to môže viesť k zvýrazneniu terapeutických a nežiaducich účinkov (napríklad zápchy, sucha v ústach, ospalosť, retencie moču).

Fesoterodín môže znižovať účinok liekov, ktoré stimulujú motilitu gastrointestinálneho traktu, ako je napr. metoklopramid.

#### Farmakokinetické interakcie

*In vitro* údaje preukázali, že aktívny metabolit fesoterodínu neinhibuje pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 alebo 3A4 ani neindukuje CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 alebo 3A4. Je teda nepravdepodobné, že by fesoterodín menil klírens liekov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom týchto enzýmov.

#### Inhibitory CYP3A4

##### *Silné inhibitory CYP3A4*

Po inhibícii CYP3A4 spôsobenej súbežným podávaním ketokonazolu 200 mg dvakrát denne sa hodnoty  $C_{max}$  a AUC aktívneho metabolitu fesoterodínu zvýšili 2,0 a 2,3-násobne u rýchlych metabolizátorov CYP2D6 a 2,1 a 2,5-násobne u pomalých metabolizátorov CYP2D6. Maximálna dávka fesoterodínu má preto pri súbežnom užívaní silných inhibitorov CYP3A4 (napríklad atazanavir, klaritromycín, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodón, nelfinavir, ritonavir (a všetky PI-režimy potencované ritonavírom), sachinavir a telitromycín (pozri časti 4.2 a 4.4)) byť limitovaná na 4 mg.

##### *Stredne silné inhibitory CYP3A4*

Po blokáde CYP3A4 sa pri súbežnom podávaní stredne silného inhibítora CYP3A4, flukonazolu, v dávke 200 mg dvakrát denne počas 2 dní zvýšila  $C_{max}$  aktívneho metabolitu fesoterodínu približne o 19 % a AUC o 27 %. V prítomnosti stredne silných inhibitorov CYP3A4 (napr. erytromycínu, flukonazolu, diltiazemu, verapamilu a grapefruitovej šťavy) sa neodporúčajú žiadne úpravy dávky.

#### *Slabé inhibítory CYP3A4*

Účinok slabých inhibítorov CYP3A4 (napr. cimetidínu) sa neskúmal. Neočakáva sa, že prevýši účinok stredne silných inhibítorov.

#### *Induktory CYP3A4*

Po indukcii CYP3A4 vyvolanej súbežným podávaním 600 mg rifampicínu jedenkrát denne sa po perorálnom podaní fesoterodínu 8 mg znížili hodnoty  $C_{max}$  a AUC aktívneho metabolitu fesoterodínu o približne 70 % a 75 %.

Indukcia CYP3A4 môže viesť k subterapeutickým plazmatickým koncentráciám. Súbežné užívanie s induktormi CYP3A4 (napríklad karbamazepínom, rifampicínom, fenobarbitalom, fenytoínom, ľubovníkom bodkovaným) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Inhibítory CYP2D6*

Interakcia s inhibítormi CYP2D6 nebola klinicky testovaná. Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a AUC aktívneho metabolitu sú 1,7 a 2-násobne vyššie u pomalých metabolizátorov CYP2D6 v porovnaní s rýchlymi metabolizátormi.

Súbežné podávanie silného inhibítora CYP2D6 môže mať za následok zvýšenie expozície a nežiaduce účinky. Môže byť potrebná redukcia dávky na 4 mg (pozri časť 4.4).

#### *Perorálna antikoncepcia*

Fesoterodín neoslabuje potlačenie ovulácie perorálnou hormonálnou antikoncepciou. Fesoterodín nespôsobil žiadne zmeny plazmatických koncentrácií kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich etinylestradiol a levonorgestrel.

#### *Warfarín*

Klinické skúšanie u zdravých dobrovoľníkov preukázalo, že 8 mg fesoterodínu jedenkrát denne nemá žiadny signifikantný vplyv na farmakokinetiku alebo antikoagulačnú aktivitu jednorazovej dávky warfarínu.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití fesoterodínu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity fesoterodínu na zvieratách preukázali menšiu embryotoxicitu. V reprodukčných štúdiách na zvieratách viedlo perorálne podávanie fesoterodínu gravidným myšiam a králikom počas organogenézy ku fetotoxicite pri takých expozíciách u matky, ktoré boli 6-násobkom, respektíve 3-násobkom maximálnej odporúčanej dávky u človeka (maximum recommended human dose - MRHD) na základe AUC (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Fesoterodine Aristo sa neodporúča užívať počas gravidity.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa fesoterodín/jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka, preto sa Fesoterodine Aristo nemá užívať u žien počas dojčenia.

#### Fertilita

Neboli vykonané žiadne klinické skúšania zamerané na sledovanie účinku fesoterodínu na ľudskú

fertilitu. Zistenia u myší, ktoré sa vystavili približne 5 až 19-násobku MRHD, preukazujú účinok na fertilitu samíc, avšak nie sú známe klinické dôsledky týchto zistení u zvierat (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o tom, že chýbajú údaje o fertilitu u ľudí a Fesoterodine Aristo sa má podávať iba po dôkladnom zvážení individuálneho rizika a prínosu.

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fesoterodine Aristo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov treba dbať na opatrnosť z dôvodu možného výskytu nežiaducich účinkov, ako sú rozmazané videnie, závrat a ospalosť (pozri časť 4.8).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť fesoterodínu sa vyhodnocovala v placebom kontrolovaných klinických skúšaní u celkovo 2 859 pacientov s hyperaktívnym močovým mechúrom, z ktorých 780 dostávalo placebo.

Z dôvodu farmakologických vlastností fesoterodínu môže liečba spôsobovať mierne až stredne závažné antimuskarínové účinky, ako sucho v ústach, suché oči, dyspepsiu a zápchu. Menej často sa môže vyskytnúť retencia moču.

Sucho v ústach, jediná veľmi častá nežiaduca reakcia, sa vyskytla u 28,8 % pacientov v skupine liečenej fesoterodínom v porovnaní s 8,5 % v skupine, v ktorej sa podávalo placebo. Väčšina nežiaducich reakcií sa objavila počas prvého mesiaca liečby s výnimkou prípadov, ktoré boli klasifikované ako retencia moču, alebo postmikčný reziduálny objem moču väčší ako 200 ml, čo sa mohlo objaviť po dlhodobej liečbe a boli častejšie u mužov ako u žien.

##### Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Tabuľka nižšie obsahuje frekvencie nežiaducich reakcií počas liečby získané z placebom kontrolovaných klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení na trh. Nežiaduce reakcie sú uvedené v tejto tabuľke s nasledujúcou frekvenciou podľa konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté                | Menej časté             | Zriedkavé       |
|----------------------------|-------------|----------------------|-------------------------|-----------------|
| Infekcie a nákazy          |             |                      | infekcia močových ciest |                 |
| Psychické poruchy          |             | nespavosť            |                         | stav zmätenosti |
| Poruchy nervového systému  |             | závrat, bolesť hlavy | dysgeúzia, ospalosť     |                 |
| Poruchy oka                |             | suché oči            | rozmazané videnie       |                 |
| Poruchy ucha a labyrintu   |             |                      | vertigo                 |                 |

|   |                |   |  |                     |
|---|----------------|---|--|---------------------|
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti               |                |   | tachykardia, palpitácie  |                     |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína |                | sucho v hrdle                                       | faryngolaryngeálna bolesť, kašeľ, sucho v nose   |                     |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu             | sucho v ústach | bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, zápcha, nevoľnosť | abdominálny diskomfort, flatulencia, gastroezofágová refluxová choroba                       |                     |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                 |                |   | zvýšenie alanín-aminotransferázy (ALT), zvýšenie gama-glutamyltransferázy (GGT)              |                     |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva               |                |   | vyrážka, suchá koža, pruritus  | angiodém, urtikária |
| Poruchy obličiek a močových ciest               |                | dyzúria   | retencia moču (vrátane pocitu zvyškového moču, porucha močenia), oneskorený začiatok močenia |                     |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania      |                |   | únavu  |                     |

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaní s fesoterodínom sa pozorovali prípady výrazne zvýšených hodnôt pečenných enzýmov s frekvenciou výskytu rovnakou ako v skupine s placebo. Vzťah s liečbou fesoterodínom je nejasný.

Elektrokardiogramy sa získali od 782 pacientov liečených dávkou 4 mg, 785 pacientov liečených dávkou 8 mg, 222 pacientov liečených dávkou 12 mg fesoterodínu a od 780 pacientov, ktorí dostávali placebo. Interval QT korigovaný podľa hodnoty srdcovej frekvencie sa u pacientov liečených fesoterodínom nelíšil od pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Miery výskytu  $QTc \geq 500$  ms po začatí liečby alebo predĺženie  $QTc \geq 60$  ms boli 1,9 %; 1,3 %; 1,4 % a 1,5 % pre fesoterodín 4 mg, 8 mg, 12 mg a placebo v uvedenom poradí. Klinický význam týchto zistení bude závisieť od rizikových faktorov jednotlivého pacienta a súčasného stavu (pozri časť 4.4).

Po uvedení lieku na trh boli popísané prípady retencie moču, ktoré vyžadovali katetrizáciu, zvyčajne v rámci prvého týždňa liečby fesoterodínom. Väčšinou boli postihnutí starší pacienti ( $\geq 65$  rokov) mužského pohlavia s anamnézou benígnej hyperplázie prostaty (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie antimuskarinikami vrátane fesoterodínu môže spôsobiť závažné anticholinergické účinky. Liečba má byť symptomatická a podporná. V prípade predávkovania sa odporúča monitorovanie EKG, pričom treba prijať štandardné podporné opatrenia na zvládnutie predĺženia intervalu QT. Fesoterodín bol bezpečný v klinických skúšaníach v dávkach do 28 mg/deň.

V prípade predávkovania fesoterodínom sa vykonáva gastrická laváž a podáva sa aktívne uhlie.

Liečiť sa majú nasledovné symptómy:

- Závažné centrálné anticholinergické účinky (napríklad halucinácie, silná excitácia): liečiť fyzostigmínom;
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečiť benzodiazepínmi;
- Respiračná insuficiencia: liečiť umelou pľúcnou ventiláciou;
- Tachykardia: liečiť betablokátormi;
- Retencia moču: liečiť katetrizáciou;
- Mydriáza: liečiť pilokarpínovými očnými kvapkami a/alebo umiestnením pacienta v tmavej miestnosti.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, liečivá na časté močenie a inkontinenciu: ATC kód: G04BD11

#### Mechanizmus účinku

Fesoterodín je kompetitívny, špecifický antagonist muskarínových receptorov. Rýchlo a extenzívne sa hydrolyzuje prostredníctvom nešpecifických plazmatických esteráz na 5-hydroxymetylový derivát, jeho primárny aktívny metabolit, ktorý je nositeľom hlavného aktívneho farmakologického účinku fesoterodínu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť fixných dávok fesoterodínu 4 mg a 8 mg sa vyhodnocovala v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, 12-týždňových skúšaníach fázy 3. Skúšaní sa zúčastnili pacientky (79 %) a pacienti (21 %) s priemerným vekom 58 rokov (rozsah 19 – 91 rokov). Spolu 33 % pacientov malo  $\geq 65$  rokov a 11 % malo  $\geq 75$  rokov.

U fesoterodínom liečených pacientov sa po skončení liečby v porovnaní s placebom pozorovalo štatisticky významné priemerné zníženie počtu močení za 24 hodín a počtu prípadov urgentnej inkontinencie moču za 24 hodín. Podobne, miera pozitívnej odozvy (% pacientov udávajúcich, že ich stav sa „značne zlepšil“ alebo „zlepšil“ pri použití 4-bodovej stupnice hodnotenia prínosu liečby) bola významne vyššia s fesoterodínom v porovnaní s placebom. Okrem toho fesoterodín zvyšoval priemernú zmenu objemu vylúčeného moču počas jedného močenia a priemernú zmenu počtu kontinentných dní za týždeň (pozri tabuľku 1 nižšie).

**Tabuľka 1: Priemerné zmeny od začiatkovej hodnoty po koniec liečby v primárnych a vybraných sekundárnych cieľových ukazovateľoch**

|  | Skúšanie 1 | Skúšanie 2 |
|--|------------|------------|
|--|------------|------------|



| Ukazovateľ  | Placebo | Fesoterodín 4 mg | Fesoterodín 8 mg | Aktívny komparátor | Placebo | Fesoterodín 4 mg | Fesoterodín 8 mg |
|---|---------|------------------|------------------|--------------------|---------|------------------|------------------|
| <b>Počet močení za 24 hodín#</b>                          |         |                  |                  |                    |         |                  |                  |
|   | n=279   | n=265            | n=276            | n=283              | n=266   | n=267            | n=267            |
| Začiatková hodnota  | 12,0    | 11,6             | 11,9             | 11,5               | 12,2    | 12,9             | 12,0             |
| Zmena od začiatkovej hodnoty                              | -1,02   | -1,74            | -1,94            | -1,69              | -1,02   | -1,86            | -1,94            |
| p-hodnota   |         | <0,001           | <0,001           |                    |         | 0,032            | <0,001           |
| <b>Miera odozvy (odozva na liečbu)#</b>                   |         |                  |                  |                    |         |                  |                  |
|   | n=279   | n=265            | n=276            | n=283              | n=266   | n=267            | n=267            |
| Odozva na liečbu  | 53,4%   | 74,7%            | 79,0%            | 72,4%              | 45,1%   | 63,7%            | 74,2%            |
| p-hodnota   |         | <0,001           | <0,001           |                    |         | <0,001           | <0,001           |
| <b>Počet prípadov urgentnej inkontinencie za 24 hodín</b> |         |                  |                  |                    |         |                  |                  |
|   | n=211   | n=199            | n=223            | n=223              | n=205   | n=228            | n=218            |
| Začiatková hodnota  | 3,7     | 3,8              | 3,7              | 3,8                | 3,7     | 3,9              | 3,9              |
| Zmena od začiatkovej hodnoty                              | -1,20   | -2,06            | -2,27            | -1,83              | -1,00   | -1,77            | -2,42            |
| p-hodnota   |         | 0,001            | <0,001           |                    |         | 0,003            | <0,001           |
| <b>Počet kontinentných dní za týždeň</b>                  |         |                  |                  |                    |         |                  |                  |
|   | n=211   | n=199            | n=223            | n=223              | n=205   | n=228            | n=218            |
| Začiatková hodnota  | 0,8     | 0,8              | 0,6              | 0,6                | 0,6     | 0,7              | 0,7              |
| Zmena od začiatkovej hodnoty                              | 2,1     | 2,8              | 3,4              | 2,5                | 1,4     | 2,4              | 2,8              |
| p-hodnota   |         | 0,007            | <0,001           |                    |         | <0,001           | <0,001           |
| <b>Objem vylúčeného moču na jedno močenie (ml)</b>        |         |                  |                  |                    |         |                  |                  |
|   | n=279   | n=265            | n=276            | n=283              | n=266   | n=267            | n=267            |
| Začiatková hodnota  | 150     | 160              | 154              | 154                | 159     | 152              | 156              |
| Zmena od začiatkovej hodnoty                              | 10      | 27               | 33               | 24                 | 8       | 17               | 33               |
| p-hodnota   |         | <0,001           | <0,001           |                    |         | 0,150            | <0,001           |

# primárne cieľové ukazovatele

### Elektrofyziológia srdca

V dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom a pozitívne (moxifloxacinom 400 mg) kontrolovanom skúšaní s paralelnými skupinami s liečbou jedenkrát denne počas 3 dní u 261 pacientov a pacientiek vo veku 45 až 65 rokov sa dôkladne vyhodnocoval vplyv fesoterodínu 4 mg a 28 mg na interval QT. Podľa Fridericiovej korekčnej metódy hodnotená zmena QTc od vstupného vyšetrenia nepreukázala žiadne rozdiely medzi aktívnou liečbou a skupinou užívajúcou placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa z dôvodu rýchlej a rozsiahlej hydrolyzy nešpecifickými plazmatickými esterázami fesoterodín v plazme nezistil.

Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu je 52 %. Po perorálnom podaní jednorazovej alebo opakovaných dávok fesoterodínu v rozsahu od 4 mg do 28 mg sú plazmatické koncentrácie aktívneho metabolitu úmerné dávke. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú po približne 5 hodinách. Terapeutické plazmatické koncentrácie sa dosahujú po prvom podaní fesoterodínu. Po podaní opakovaných dávok nedochádza k žiadnej akumulácii.

### Distribúcia

Väzba aktívneho metabolitu na plazmatické bielkoviny je nízka, pričom približne 50 % sa viaže na albumín a alfa<sub>1</sub>-kyslý glykoproteín. Priemerný rovnovážny distribučný objem po intravenóznei infúzii aktívneho metabolitu je 169 l.

### Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa fesoterodín rýchlo a extenzívne hydrolyzuje na aktívny metabolit. Aktívny metabolit sa ďalej metabolizuje v pečeni na karboxylovaný, karboxy-N-deizopropylovaný a N-deizopropylovaný metabolit prostredníctvom CYP2D6 a CYP3A4. Žiaden z týchto metabolitov neprispieva významne k antimuskarínovej aktivite fesoterodínu. Priemerné hodnoty C<sub>max</sub> a AUC aktívneho metabolitu sú 1,7 a 2-násobne vyššie u pomalých metabolizátorov CYP2D6 v porovnaní s rýchlymi metabolizátormi CYP2D6.

### Eliminácia

K eliminácii aktívneho metabolitu významne prispievajú pečňový metabolizmus a vylučovanie obličkami. Po perorálnom podaní fesoterodínu sa približne 70 % podanej dávky vylúčilo močom vo forme aktívneho metabolitu (16 %), karboxylovaného metabolitu (34 %), karboxy-N-deizopropylovaného metabolitu (18 %) alebo N-deizopropylovaného metabolitu (1 %) a menšie množstvo (7 %) sa vylúčilo stolicou. Terminálny polčas aktívneho metabolitu po perorálnom podaní je približne 7 hodín a závisí od rýchlosti absorpcie.

### Vek a pohlavie

U týchto podskupín sa neodporúča žiadna úprava dávky. Farmakokinetické vlastnosti fesoterodínu nie sú významne ovplyvnené vekom a pohlavím.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti fesoterodínu sa u pediatrických pacientov nevyhodnocovali.

### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) 30-80 ml/min) boli

hodnoty  $C_{max}$  a AUC aktívneho metabolitu zvýšené 1,5 a 1,8-násobne v porovnaní so zdravými pacientmi. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) boli hodnoty  $C_{max}$  a AUC zvýšené 2,0 a 2,3-násobne.

#### Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) boli v porovnaní so zdravými pacientmi hodnoty  $C_{max}$  a AUC aktívneho metabolitu zvýšené 1,4 a 2,1-násobne. Farmakokinetické vlastnosti fesoterodínu sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neskúmali.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V predklinických štúdiách farmakologickej bezpečnosti, všeobecnej toxicity, genotoxicity a karcinogenity sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky okrem tých, ktoré súvisia s farmakologickým účinkom liečiva.

Štúdie reprodukčnej toxicity preukázali menšiu embryotoxicitu pri dávkach blížiacim sa toxicite u matky (zvýšený počet resorpcií, predimplantačné a postimplantačné straty).

Supraterapeutické koncentrácie aktívneho metabolitu fesoterodínu inhibovali tok katiónov  $K^+$  v kanáloch kódovaných klonovaným ľudským génom *ether-à-go-go-related gene* (hERG) a predlžovali trvanie akčného potenciálu (70 % a 90 % repolarizácia) v izolovaných psích Purkyňových vláknach. Avšak u psov, ktoré boli pri vedomí, nemal aktívny metabolit žiaden účinok na intervaly QT ani QTc pri plazmatických expozíciách, ktoré boli minimálne 33-násobne vyššie než je priemerná maximálna plazmatická koncentrácia voľného liečiva u rýchlych metabolizátorov CYP2D6 a 21-násobne vyššie než u pomalých metabolizátorov CYP2D6 po podaní 8 mg fesoterodínu jedenkrát denne.

V štúdií zameranej na fertilitu a včasný embryonálny vývin u myší, fesoterodín nemal žiaden účinok na reprodukčnú funkciu alebo fertilitu samcov pri dávkach do 45 mg/kg/deň. Pri dávke 45 mg/kg/deň bolo pozorované zníženie počtu žltých teliesok, implantačných miest a životaschopných plodov u samíc myší, ktorým sa podával fesoterodín 2 týždne pred párením a podávanie pokračovalo do 7. gestačného dňa. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku na matku (NOEL = No-Observed-Effect Level) a NOEL pre účinky na reprodukciu a včasný embryonálny vývin boli v oboch prípadoch 15 mg/kg/deň. Na podklade AUC bola systémová expozícia 0,6 - 1,5-krát vyššia u myší ako u ľudí pri MRHD, zatiaľ čo na podklade maximálnej plazmatickej koncentrácie bola expozícia u myší 5- až 9-krát vyššia.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

glycerol-dibehenát

hypromelóza

mastenec

monohydrát laktózy/mikrokryštalická celulóza

#### Filmový obal

Fesoterodine Aristo 4 mg

polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
glycerol-monokaprylokaprát  
laurylsíran sodný  
indigotín - hliníkový lak (E132)

**Fesoterodine Aristo 8 mg**

polyvinylalkohol  
mastenec  
oxid titaničitý (E171)  
glycerol-monokaprylokaprát  
laurylsíran sodný  
indigotín - hliníkový lak (E132)  
červený oxid železitý (E172)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

4 mg: 2 roky

8 mg: 2 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

4 mg:

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 ° C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

8 mg:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre OPA/Alu/PVC-hliníkové blistre.

Fesoterodine Aristo je dostupný vo veľkostiach balenia po 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8–10, 13435 Berlín, Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Fesoterodine Aristo 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 73/0216/21-S

Fesoterodine Aristo 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 73/0217/21-S

**9. DÁTUM REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. september 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2021