

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sokar 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Sokar 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sokar 4 mg tablety

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

Sokar 8 mg tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom

Sokar 4 mg tablety

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

Sokar 8 mg tablety

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Sokar 4 mg tablety

Svetlomodrá, oválna, bikonvexná filmom obalená 13,1 x 6,6 mm tableta, na jednej strane s vyrytým číslom „4“.

Sokar 8 mg tablety

Modrú, oválnu, bikonvexnú filmom obalenú 13,1 x 6,6 mm tabletu, na jednej strane s vyrytým číslom „8“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sokar 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 súčasne podávajú silné inhibítory CYP3A4, má byť maximálna dávka Sokaru 4 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo 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 alebo silné inhibítory CYP3A4 (pozri časti 4.3, 4.4., 4.5. a 5.2).

		Stredne silné ⁽³⁾ alebo silné ⁽⁴⁾ CYP3A4 inhibítory		
		Žiadne	Mierne	Silné
Porucha funkcie obličiek ⁽¹⁾	Mierna	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Nutné sa vyhnúť
	Stredná	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Kontraindikované
	Závažná	4 mg	Nutné sa vyhnúť	Kontraindikované
Porucha funkcie pečene	Mierna	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Nutné sa vyhnúť
	Stredná	4 mg	Nutné sa vyhnúť	Kontraindikované

(1) Mierna porucha GFR = 50-80 ml/min; Stredná porucha GFR = 30-50 ml/min; Závažná porucha GFR = <30 ml/min
(2) Obozretné 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

Sokar je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť Sokaru u detí a dospievajúcich 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. Sokar 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;
- nekontrolovaný glaukóm s uzavretým uhlom;
- myasthenia gravis;
- ťažká porucha funkcie pečene (Child Pugh C);
- súčasné užívanie silných inhibítorov CYP3A4 u pacientov so strednou až ťažkou poruchou funkcie pečene alebo obličiek;
- závažná ulcerózna kolitída;

- toxický megakolón.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri užívaní Sokaru 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 gastroezofageálnym refluxom a/alebo u pacientov, ktorí súčasne užívajú lieky (napríklad perorálne bisfosfonáty), ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť už existujúcu ezofagitidu;
- so zníženou gastrointestinálnou motilitou;
- s autonómnou neuropatiou;
- s kontrolovaným 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 tolerance.

Musia sa vylúčiť organické príčiny skôr, ako sa zväzi 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 srdcovej nedostatočnosti alebo ochorenia obličiek). Ak sa u pacienta vyskytuje infekcia močových ciest, má sa zahájiť príslušný terapeutický 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

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

Predĺženie QT intervalu

Sokar sa u pacientov, u ktorých existuje riziko predĺženia QT intervalu (napríklad hypokaliémia, bradykardia a súčasné podávanie liekov známych predlžovaním QT intervalu) a s prítomnými relevantnými ochoreniami srdca (napríklad ischemia myokardu, arytmia, kongestívne zlyhávanie srdca), má podávať opatrne (pozri časť 4.8). Toto platí najmä pri súčasnom užívaní silného inhibítora CYP3A4 (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.1).

Laktóza a sodík

Sokar, 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 (23 mg) sodíka v jednej tablete s predĺženým uvoľňovaním, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakologické interakcie

Pri súčasnom podávaní fesoterodínu s inými antimuskarinikami alebo liekmi s anticholinergickými vlastnosťami (napríklad amantadín, tricyklické antidepresíva, niektoré neuroleptiká) sa má postupovať opatrne, pretože to môže viesť k zvýrazneniu terapeutických a nežiaducich účinkov (napríklad zápchy, sucha v ústach, ospalosti, 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 súčasným podávaním ketokonazolu 200 mg dvakrát denne sa hodnoty C_{max} a AUC aktívneho metabolitu fesoterodínu zvýšili 2,0 a 2,3-násobne u pacientov so značnou metabolickou aktivitou CYP2D6 a 2,1 a 2,5-násobne u pacientov so zníženou metabolickou aktivitou CYP2D6. Maximálna dávka fesoterodínu má preto pri súčasnom užívaní silných inhibítorov CYP3A4 (napríklad atazanavir, klaritromycín, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, 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 súčasnom 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 inhibítorov CYP3A4 (napr. erytromycínu, flukonazolu, diltiazemu, verapamilu a grapefruitovej šťavy) sa neodporúčajú žiadne úpravy dávkovania.

Slabé inhibitory CYP3A4

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

Induktory CYP3A4

Po indukcii CYP3A4 vyvolanej súčasným 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 hladinám. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napríklad karbamazepínom, rifampicínom, fenobarbitalom, fenytoínom, ľubovníkom bodkovaným) sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Inhibitory CYP2D6

Interakcia s inhibítormi CYP2D6 nebola klinicky testovaná. Priemerné hodnoty C_{max} a AUC aktívneho metabolitu sú 1,7 a 2-násobne vyššie u pacientov so zníženou metabolickou aktivitou CYP2D6 v porovnaní s pacientmi so značnou metabolickou aktivitou.

Súčasné 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

Klinická štúdia u zdravých dobrovoľníkov preukázala, že fesoterodín 8 mg 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 na zvieratách s fesoterodínom preukázali menšiu embryotoxicitu. V reprodukčných štúdiách na zvieratách

viedlo perorálne podávanie fesoterodínu gravidným myšiam a králikom počas organogenézy ku fetotoxicite pri maternálnych expozíciách, ktoré boli 6-násobkom, respektíve 3-násobkom maximálnej odporúčanej ľudskej dávky (maximum recommended human dose - MRHD) na základe AUC (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Sokar sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

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

Fertilita

Neboli vykonané žiadne klinické štúdie zamerané na sledovanie účinku fesoterodínu na ľudskú fertilitu. Zistenia u myší, ktoré sa vystavili približne 5 až 19-násobku MRHD, preukazujú účinok na fertilitu samičiek, 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 Sokar sa má podávať iba po dôkladnom zvážení individuálneho rizika a prínosu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sokar má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť fesoterodínu sa vyhodnocovala v placebom kontrolovaných klinických štúdiách 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 moča väčší ako 200 ml, čo sa mohlo objaviť po dlhodobej liečbe, a boli častejšie u mužov ako u žien.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka nižšie obsahuje frekvencie nežiaducich reakcií počas liečby získané z placebom kontrolovaných klinických štúdií a zo skúseností po uvedení na trh. Nežiaduce reakcie sú uvedené v tejto tabuľke s nasledujúcou frekvenciou podľa konvencii: 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 ícest	
Psychiatrické 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 dyskomfort, flatulencia, gastroezofágový reflux	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšenie ALT, zvýšenie GGT	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážky, suchá pokožka, pruritus	Angioedém, urtikária

Poruchy obličiek a močových ciest		Dysúria	Retencia moču (vrátane pocitu zvyškového moču, porucha močenia), oneskorený štart močenia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Únava	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách s fesoterodínom sa pozorovali prípady výrazne zvýšených hodnôt pečenej 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 terapie 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 nálezov 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 si 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 QT intervalu. Fesoterodín bol bezpečný v klinických štúdiách v dávkach do 28 mg/deň.

V prípade predávkovania fesoterodínom sa vykonáva výplach žalúdka a podáva sa živočíšne uhlie.

Liečiť sa majú nasledovné symptómy:

- závažné centrálné anticholinergické účinky (napríklad halucinácie, silná excitácia) fyzostigmínom;
- kŕče alebo výrazná excitácia benzodiazepínmi;
- respiračná insuficiencia umelou pľúcnou ventiláciou;
- tachykardia betablokátormi;
- retencia moču katetrizáciou;
- mydriáza 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: G04B D11

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 hlavným aktívnym farmakologickým základom 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 štúdiách fázy 3. Štúdií sa zúčastnili pacientky (79 %) a pacienti (21 %) s priemerným vekom 58 rokov (rozsah 19 – 91 rokov). Spolu 33 % pacientov malo ≥ 65 rokov a 11 % malo ≥ 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 počiatkovej hodnoty po koniec liečby pre primárne a vybrané sekundárne ciele

Parameter	Štúdia 1				Štúdia 2		
	Placebo	Fesoterodín 4 mg	Fesoterodín 8 mg	Aktívny komparátor	Placebo	Fesoterodín 4 mg	Fesoterodín 8 mg
Počet močení za 24 hodín#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Počiatková hodnota	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Zmena od počiatkovej hodnoty	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Hodnota p		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Miera odozvy (odozva na liečbu)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Miera pacientov s odozvou	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Hodnota p		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Počet prípadov urgentnej inkontinencie za 24 hodín							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Základná hodnota	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Zmena od počiatkovej hodnoty	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42

Hodnota p		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Počet kontinentných dní za týždeň							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Počiatočná hodnota	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Zmena od počiatočnej hodnoty	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Hodnota p		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Objem vylúčeného moču na jedno močenie (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Počiatočná hodnota	150	160	154	154	159	152	156
Zmena od počiatočnej hodnoty	10	27	33	24	8	17	33
Hodnota p		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

primárne ciele

Elektrofyziológia srdca

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom a pozitívne (moxifloxacinom 400 mg) kontrolovanej štúdií 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 QT interval. Podľa Fridericiovej korekčnej metódy hodnotená zmena QTc od vstupného vyšetrenia neprekázala 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 jednej alebo viacerých dávok fesoterodínu v rozsahu od 4 mg do 28 mg sú koncentrácie aktívneho metabolitu v plazme úmerné dávke. Maximálne plazmatické hladiny sa dosahujú po približne 5 hodinách. Terapeutické plazmatické hladiny sa dosahujú po prvom podaní fesoterodínu. Po podaní viacerých dávok nedochádza k žiadnej akumulácii.

Distribúcia

Väzba aktívneho metabolitu na bielkoviny plazmy je nízka, pričom približne 50 % sa viaže na albumín a alfa-1-kyslý glykoproteín. Priemerný ustálený distribučný objem po intravenózne infúzií aktívneho metabolitu je 169 l.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa fesoterodín rýchlo a extenzívne hydrolyzuje na jeho aktívny metabolit. Aktívny metabolit sa ďalej metabolizuje v pečeni na jeho karboxylovaný, karboxy-N-desizopropylovaný a N-desizopropylovaný metabolit prostredníctvom CYP2D6 a CYP3A4. Žiaden

z týchto metabolitov neprispieva významne k antimuskarínovej aktivite fesoterodínu. Priemerné hodnoty C_{\max} a AUC aktívneho metabolitu sú 1,7 a 2-násobne vyššie u pacientov so zníženou metabolickou aktivitou CYP2D6 v porovnaní s pacientmi so značnou metabolickou aktivitou CYP2D6.

Eliminácia

K eliminácii aktívneho metabolitu významne prispievajú pečevný metabolizmus a vylučovanie v obličkách. Po perorálnom podaní fesoterodínu sa približne 70 % podanej dávky vylúčilo do moča vo forme aktívneho metabolitu (16 %), karboxylovaného metabolitu (34 %), karboxy-N-desizopropylovaného metabolitu (18 %) alebo N-desizopropylovaného metabolitu (1 %) a menšie množstvo (7 %) sa vylúčilo do stolice. Terminálny polčas aktívneho metabolitu po perorálnom podaní je približne 7 hodín a závisí od stupňa absorpcie.

Vek a pohlavie

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

Deti a dospelajúci

Farmakokinetické vlastnosti fesoterodínu sa u pediatrických pacientov nevyhodnocovali.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (GF 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 s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GF < 30 ml/min) boli hodnoty C_{\max} a AUC zvýšené 2,0 a 2,3-násobne.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child Pugh 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 s ťažkou 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 pre matku (zvýšený počet resorpcií, predimplantačné a postimplantačné straty).

Supraterapeutické koncentrácie aktívneho metabolitu fesoterodínu inhibovali tok katiónov K^+ v klonovaných ľudských od *ether-à-go-go génu* (hERG) odvodených kanáloch a predlžovali trvanie akčného potenciálu (70 % a 90 % repolarizácie) v sích izolovaných Purkyňových vláknach. Avšak u psov, ktoré boli pri vedomí, nemal aktívny metabolit žiaden účinok na QT interval ani QTc interval pri plazmatických expozíciách, ktoré boli minimálne 33-násobne vyššie než je priemerná maximálna voľná plazmatická koncentrácia u pacientov so značnou metabolickou aktivitou CYP2D6, a 21-násobne vyššie než u pacientov so zníženou metabolickou aktivitou CYP2D6, po podaní fesoterodínu 8 mg jedenkrát denne.

V štúdiu zameranej na fertilitu a včasný embryonálny vývoj u myši, 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 samičiek myší, ktorým sa podával fesoterodín 2 týždne pred párením a podávanie pokračovalo do 7. gestačného dňa. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný účinok na matku (NOEL = No-Observed-Effect Level) a NOEL pre účinky na reprodukciu a včasný embryonálny vývoj 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

laktóza, monohydrát / celulóza mykrokryštalická

Filmový obal

Sokar 4 mg tablety

polyvinylalkohol

mastenec

oxid titaničitý (E 171)

glycerol-monokaprylokaprát

laurylsíran sodný

indigokarmín – hliníkový lak (E132)

Sokar 8 mg tablety

polyvinylalkohol

mastenec

oxid titaničitý (E 171)

glycerol-monokaprylokaprát

laurylsíran sodný

indigokarmín – hliníkový lak (E132)

červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Sokar 4 mg tablety

2 roky

Sokar 8 mg tablety

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Sokar 4 mg tablety

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Sokar 8 mg tablety

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky uchovávania.

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC-hliníkové blistre.

Sokar 4 mg a 8 mg tablety sú k dispozícii v baleniach obsahujúcich 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100 tabliet v perforovaných alebo neperforovaných blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Sokar 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
73/0279/22-S

Sokar 8 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
73/0280/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022