SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tovedeso®, 3,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Tovedeso®, 7 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: desfesoterodin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tovedeso, 3,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 3,5 mg desfesoterodin-sukcinata, što odgovara 2,6 mg desfesoterodina.

Tovedeso, 7 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 7 mg desfesoterodin-sukcinata, što odgovara 5,2 mg desfesoterodina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 11,175 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Tovedeso, 3,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Tablete su svetloplave, ovalne, bikonveksne film tablete, dimenzija 11,6 mm x 6,35 mm, i sa utisnutom oznakom '3.5' na jednoj strani tablete.

Tovedeso, 7 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Tablete su plave, ovalne, bikonveksne film tablete, dimenzija 11,6 mm x 6,35 mm, i sa utisnutom oznakom '7' na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Tovedeso je indikovan za primenu kod odraslih u terapiji simptoma (povećana učestalost mokrenja i/ili hitna potreba za mokrenjem i/ili urgentna inkontinencija), koji se mogu javiti kod pacijenata sa sindromom hiperaktivne mokraćne bešike.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Odrasli (uključujući starije pacijente)
Preporučena početna doza je 3,5 mg jednom dnevno. Na osnovu individualnog odgovora, doza se može povećati na 7 mg jednom dnevno. Maksimalna dnevna doza je 7 mg.

Potpuno terapijsko dejstvo se postiže između 2. i 8. nedelje. Zbog toga se preporučuje da se efikasnost terapije ponovo proceni kod svakog pojedinačnog pacijenta posle 8 nedelja terapije.

Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i jetre, koji istovremeno primaju snažne inhibitore izoenzima CYP3A4, maksimalna dnevna doza leka Tovedeso treba da bude 3,5 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

U sledećoj tabeli su prikazane preporučene dnevne doze za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre, one koji uzimaju i one koji ne uzimaju umerene i snažne inhibitore CYP3A4 (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.2).

		Umereni [3] ili snažni [4] inhibitori CYP3A4		
		Bez inhibitora	Umereni	Snažni
Oštećenje funkcije bubrega[1]	blago	3,5→7 mg[2]	3,5 mg	Treba izbegavati
	umereno	3,5→7 mg[2]	3,5 mg	Kontraindikovano
	teško	3,5 mg	Treba izbegavati	Kontraindikovano
Oštećenje funkcije jetre	blago	3,5→7 mg[2]	3,5 mg	Treba izbegavati
	umereno	3,5 mg	Treba izbegavati	Kontraindikovano

[1] Blago smanjenje brzine glomerularne filtracije (GFR) = 50-80 ml/min; Umereno smanjenje GFR = 30-50 ml/min; Teško smanjenje GFR = <30 ml/min
[2] Oprez kod povećanja doze (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2.)
[3] Umereni inhibitori CYP3A4. (videti odeljak 4.5.)
[4] Snažni inhibitori CYP3A4. (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5.)

Lek Tovedeso je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Tovedeso kod dece uzrasta do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.
Trenutno dostupni podaci o fesoteradinu, proleku desfesoteradina, opisani su u odeljcima 5.1 i 5.2.

Način primene
Tablete se uzimaju jednom dnevno sa tečnošću i treba ih progutati cele. Lek Tovedeso se može uzimati sa hranom ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu (desfesoterodin-sukcinat), fesoterodin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Retencija urina
- Retencija želudačnog sadržaja
- Nekontrolisani glaukom zatvorenog ugla
- Miastenija gravis
- Teško oštećenje funkcije jetre (*Child Pugh* C)
- Istovremena primena snažnih inhibitora CYP3A4 kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega
- Težak ulcerozni kolitis
- Toksični megakolon.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Desfesoterodin treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa:
- klinički značajnom opstrukcijom izlaznog dela mokraćne bešike i sa rizikom od retencije urina (npr. klinički značajno uvećanje prostate zbog benigne hiperplazije prostate, videti odeljak 4.3);
- gastrointestinalnim opstruktivnim poremećajem (npr. stenoza pilorusa);
- gastroezofagealnim refluksom i/ili kod pacijenata koje istovremeno uzimaju lekove (kao što su oralni bisfosfonati) koji mogu izazvati ili pogoršati ezofagitis;
- smanjenim gastrointestinalnim motilitetom;
- autonomnom neuropatijom;
- kontrolisanim glaukomom zatvorenog ugla.

Potreban je oprez pri propisivanju ili povećanju doze desfesoterodina kod pacijenata kod kojih se očekuje povećana izloženost (videti odeljak 5.1):
- oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2)
- oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2)
- istovremena primena snažnih ili umerenih inhibitora CYP3A4 (videti odeljke 4.2 i 4.5)
- istovremena primena snažnog inhibitora CYP2D6 (videti odeljke 4.5 i 5.2).

Povećavanje doze
Kod pacijenata sa kombinacijom ovih faktora, očekuje se dodatno povećanje izloženosti. Postoji verovatnoća pojave antimuskarinskih neželjenih reakcija, koje su dozno zavisne. Kod populacija kod kojih se doza može povećati na 7 mg jednom dnevno, pre povećanja doze treba proceniti terapijski odgovor i podnošljivost terapije kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Pre razmatranja bilo kakve terapije antimuskarinskim lekovima treba isključiti organske uzroke. Kod pacijenata sa neurogenim uzrokom prekomerne aktivnosti detrusora još uvek nisu ustanovljene bezbednost i efikasnost.

Pre početka terapije desfesoterodinom treba proceniti i druge uzroke učestalog mokrenja (lečenje srčane insuficijencije ili oboljenja bubrega). Ukoliko je prisutna infekcija urinarnog trakta, treba primeniti odgovarajući medicinski pristup/započeti antibakterijsku terapiju.

Angioedem
Pri primeni fesoterodina, proleka desfesoterodina, zabeležena je pojava angioedema koji se u nekim slučajevima javljao nakon prve doze. Neki slučajevi mogu biti povezani sa otokom gornjih disajnih puteva i mogu biti životno ugrožavajući.
Ukoliko se pojavi angioedem, primenu desfesoterodina treba prekinuti i odmah započeti odgovarajuću terapiju.

Snažni induktori CYP3A4
Ne preporučuje se istovremena primena desfesoterodina i snažnih induktora CYP3A4 (tj. karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala, fenitoina, kantariona) (videti odeljak 4.5).

Produženje QT intervala
Desfesoterodin treba oprezno primenjivati kod pacijenata kod kojih postoji rizik od produženja QT intervala (npr. hipokalemija, bradikardija i istovremena primena lekova za koje se zna da produžavaju QT interval) i kod pacijenata sa već postojećim relevantnim oboljenjima srca (npr. ishemija miokarda, aritmija, kongestivna srčana insuficijencija) (videti odeljak 4.8). To se posebno odnosi na primenu snažnih inhibitora CYP3A4 (videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.1).

Ekscipijens
Laktoza
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakološke interakcije

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni desfesoterodina i drugih antimuskarinskih lekova, kao i drugih lekova sa antiholinergičkim svojstvima (npr. amantadin, triciklični antidepresivi, određeni neuroleptici), jer to može dovesti do izraženijih terapijskih dejstava i neželjenih dejstava (npr. konstipacija, suva usta, ošamućenost, retencija urina).
Desfesoterodin može da smanji dejstvo lekova koji stimulišu motilitet gastrointestinalnog trakta, kao što je metoklopramid.

Farmakokinetičke interakcije
In vitro dobijeni podaci pokazuju da desfesoterodin u klinički relevantnim koncentracijama u plazmi ne inhibira CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ili 3A4 i ne indukuje CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ili 3A4. Stoga, malo je verovatno da će desfesoterodin promeniti klirens lekova koji se metabolišu putem ovih enzima.

Inhibitori CYP3A4

- *Snažni inhibitori CYP3A4*
  Nakon inhibicije CYP3A4 usled istovremene primene ketokonazola u dozi od 200 mg dva puta dnevno, vrednost C_{max} desfesoterodina povećala se 2,0 puta, a vrednost AUC se povećala 2,3 puta kod brzih CYP2D6 metabolizera, dok se vrednost C_{max} povećala 2,1 puta, a vrednost AUC 2,5 puta kod sporih CYP2D6 metabolizera. Prema tome, maksimalnu dozu desfesoterodina treba ograničiti na 3,5 mg kada se primenjuje istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. atazanavirom, klaritromicinom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirom (i svim režimima primene inhibitora proteaze pojačanim ritonavirom), sakvinavirom i telitromicinom (videti odeljke 4.2 i 4.4)).

- *Umereni inhibitori CYP3A4*
  Nakon blokade CYP3A4 istovremenom primenom umereno snažnog inhibitora CYP3A4 flukonazola u dozi od 200 mg dva puta dnevno tokom 2 dana, vrednost C_{max} aktivnog metabolita desfesoterodina povećala se približno za 19%, a vrednost AUC za 27%. Ne preporučuje se prilagođavanje doze u prisustvu umerenih inhibitora CYP3A4 (npr. eritromicina, flukonazola, diltiazema, verapamila i soka od grejpfruta).

- *Slabi inhibitori CYP3A4*
  Dejstvo slabih inhibitora CYP3A4 (npr. cimetidina) nije ispitano; ne očekuje se da će biti veće od dejstva umerenih inhibitora.

Induktori CYP3A4
Nakon indukcije CYP3A4 istovremenom primenom rifampicina u dozi od 600 mg jednom dnevno, vrednost C_{max} desfesoterodina smanjila se za približno 70%, a vrednost AUC za približno 75% nakon oralne primene fesoterodina, proleka desfesoterodina, u dozi od 8 mg. Indukcija CYP3A4 može dovesti do subterapijske koncentracije u plazmi. Ne preporučuje se istovremena primena sa induktorima CYP3A4 (npr. karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom, fenitoinom, kantarionom) (videti odeljak 4.4).

Inhibitori CYP2D6
Interakcija sa inhibitorima CYP2D6 nije klinički ispitana. Srednja vrednost C_{max} desfesoterodina je 1,7 puta veća, a srednja vrednost AUC je 2 puta veća kod sporih CYP2D6 metabolizera u poređenju sa brzim metabolizerima. Istovremena primena snažnog inhibitora CYP2D6 može dovesti do povećanja izloženosti i neželjenih događaja. Može biti potrebno smanjenje doze na 3,5 mg (videti odeljak 4.4).

Oralna kontracepcija
Fesoterodin, prolek desfesoterodina, ne narušava supresiju ovulacije izazvanu oralnom hormonskom kontracepcijom. U prisustvu fesoterodina, proleka desfesoterodina, nije bilo promena koncentracije u plazmi kombinovanih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel.

Varfarin
Klinička studija sprovedena kod zdravih dobrovoljaca je pokazala da fesoterodin, prolek desfesoterodina, primenjen u dozi od 8 mg jednom dnevno nema značajnog uticaja na farmakokinetiku ili antikoagulantno dejstvo pojedinačne doze varfarina.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema odgovarajućih podataka o primeni fesoterodina, proleka desfesoterodina, kod trudnica. Studije reproduktivne toksičnosti fesoterodina sprovedene na životinjama pokazale su manju embriotoksičnost. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, oralna primena fesoterodina kod gravidnih ženki miševa i kunića tokom perioda organogeneze dovela je do fetotoksičnosti pri izloženostima majke koje su bile 6 odnosno 3 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *Maximum Recommended Human Dose,* MRHD), na osnovu vrednosti AUC (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ne preporučuje se primena desfesoterodina tokom trudnoće.

Dojenje
Nije poznato da li se fesoterodin, desfesoterodin ili metaboliti izlučuju u majčino mleko; stoga se dojenje ne preporučuje tokom terapije desfesoterodinom.

Plodnost
Nisu sprovedena klinička ispitivanja kako bi se procenio uticaj fesoterodina na plodnost kod ljudi. Rezultati dobijeni kod miševa pri aproksimativnoj izloženosti 5 do 19 puta većoj od MRHD pokazuju uticaj na plodnost kod ženki, međutim kliničke implikacije ovih rezultata kod životinja nisu poznate (videti odeljak 5.3). Žene u reproduktivnom dobu treba upozoriti da nema podataka o uticaju na plodnost kod ljudi, a desfesoterodin treba primenjivati tek pošto se pažljivo razmotre individualni rizici i koristi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Desfesoterodin ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
Potreban je oprez pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama zbog mogućnosti pojave neželjenih dejstava kao što su zamućenje vida, vrtoglavica i somnolencija (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Bezbednost primene fesoterodina, proleka desfesoterodina, procenjivana je u placebo-kontrolisanim kliničkim studijama kod ukupno 2859 pacijenata sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom, od kojih je 780 primalo placebo.

Zbog farmakoloških svojstava fesoterodina, terapija može da izazove blaga do umerena antimuskarinska dejstva kao što su suva usta, suvo oko, dispepsija i konstipacija. Povremeno može doći do retencije urina.

Suva usta, jedina veoma česta neželjena reakcija, javila se sa učestalošću od 28,8% u grupi koja je primala fesoterodin u poređenju sa 8,5% u grupi koja je primala placebo. Većina neželjenih reakcija se javljala tokom prvog meseca terapije sa izuzetkom slučajeva koji su klasifikovani kao retencija urina ili postmikciona rezidualna zapremina urina veća od 200 ml, koje mogu da se pojave nakon dugotrajne terapije i bile su češće kod muških nego ženskih ispitanika.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Sledeća tabela prikazuje učestalost neželjenih reakcija tokom terapije u placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i tokom postmarketinškog iskustva sa fesoterodinom, prolekom desfesoterodina. Neželjene reakcije su u ovoj tabeli navedene prema učestalosti koristeći sledeću konvenciju: veoma često (≥1/10), često

(≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	**Veoma često**	**Često**	**Povremeno**	**Retko**
Infekcije i infestacije			Infekcija urinarnog trakta	
Psihijatrijski poremećaji		Insomnija		Stanje konfuzije
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica; Glavobolja	Disgeuzija; Somnolencija	
Poremećaji oka		Suvo oko	Zamućen vid	
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo	
Kardiološki poremećaji			Tahikardija; Palpitacije	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Suvo grlo	Faringolaringealni bol; Kašalj; Suva sluzokoža nosa	
Gastrointestinalni poremećaji	Suva usta	Bol u stomaku; Dijareja; Dispepsija; Konstipacija; Mučnina	Nelagodnost u abdomenu; Flatulencija; Gastroezofagealni refluks	Oralna hipoestezija
Hepatobilijarni poremećaji			Povišena vrednost ALT; Povišena vrednost GGT	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip; Suva koža; Pruritus	Angioedem; Urtikarija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Dizurija	Retencija urina (uključujući osećaj rezidualnog urina u bešici; Poremećaj mikcije); Otežan početak mokrenja	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			Umor	

Opis odabranih neželjenih reakcija

U kliničkim ispitivanjima fesoterodina, proleka desfesoterodina, zabeležena učestalost slučajeva sa izrazito povećanim vrednostima enzima jetre nije se razlikovala od one u grupi koja je primala placebo. Povezanost sa terapijom desfesoterodinom nije jasna.

Elektrokardiogrami su dobijeni kod 782 pacijenta lečenih dozom od 4 mg fesoterodina, 785 lečenih dozom od 8 mg fesoterodina, 222 lečenih dozom od 12 mg fesoterodina, proleka desfesoterodina, i 780 koji su primali placebo. QT interval korigovan prema srčanoj frekvenciji kod pacijenata lečenih fesoterodinom nije se razlikovao od onog koji je zabeležen kod pacijenata koji su primali placebo. Incidenca vrednosti QTc ≥500 milisekundi nakon početka terapije ili povećanje vrednosti QTc za ≥60 milisekundi, iznosila je 1,9% u

grupi koja je primala 4 mg, 1,3% u grupi koja je primala 8 mg, 1,4% u grupi koja je primala 12 mg fesoterodina i 1,5% u grupi koja je primala placebo. Klinički značaj ovih nalaza će zavisiti od individualnih faktora rizika i osetljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenta (videti odeljak 4.4).

Slučajevi retencije urina kod kojih je bila neophodna kateterizacija, obično tokom prve nedelje terapije fesoterodinom, prolekom desfesoterodina, opisani su tokom postmarketinškog perioda. Ti slučajevi su uglavnom odnosili na starije pacijente (≥ 65 godina) muškog pola sa benignom hiperplazijom prostate u anamnezi (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje antimuskarinskim lekovima, uključujući desfesoterodin, može da dovede do teških antiholinergičkih dejstava. Terapija treba da bude simptomatska i potporna. U slučaju predoziranja, preporučuje se elektrokardiografsko praćenje; potrebno je primeniti standardne potporne mere za terapiju produženog QT intervala. U kliničkim studijama je primena fesoterodina bila bezbedna kada je primenjivan u dozama do 28 mg/dan.

U slučaju predoziranja desfesoterodinom, terapija uključuje ispiranje želuca i primenu aktivnog uglja.
Simptomi se leče na sledeći način:
- teška centralna antiholinergička dejstva (npr. halucinacije, teška ekscitacija): lečiti fizostigminom
- konvulzije ili izražena ekscitacija: lečiti benzodiazepinima
- respiratorna insuficijencija: primeniti mehaničku ventilaciju - respirator
- tahikardija: lečiti beta blokatorima
- retencija urina: primeniti kateterizaciju
- midrijaza: primeniti kapi za oči sa pilokarpinom i/ili smestiti pacijenta u zatamnjenu prostoriju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lekovi, urinarni spazmolitici

ATC šifra: G04BD13

Mehanizam dejstva
Desfesoterodin je kompetitivni, specifični antagonist muskarinskih receptora. Desfesoterodin je primarni aktivni metabolit fesoterodina i smatra se glavnim farmakološkim aktivnim oblikom fesoterodina; smatra se da je fesoterodin prolek desfesoterodina.

Fesoterodin-fumarat se brzo i ekstenzivno hidrolizuje nespecifičnim esterazama u desfesoterodin, 5-hidroksimetil-derivat (5-HMT). Mehanizam dejstva fesoterodina je blokada muskarinskih receptora (M_1-M_5). Afinitet desfesoterodina za muskarinske receptore je 2 puta veći od afiniteta fesoterodina. Budući da se

desfesoterodin brzo formira iz fesoterodina cepanjem estra, kod većine vrsta, fesoterodin se ne može detektovati u krvnoj plazmi; međutim, desfesoterodin se može detektovati. To je slučaj kod nekoliko vrsta, uključujući ljude i miševe, a miševi se smatraju jednom od najrelevantnijih nekliničkih vrsta kod kojih je farmakokinetika najsličnija onoj kod ljudi. Kod obe vrste, fesoterodin funkcionalno deluje kao prolek i toksičnost je izazvana antimuskarinskim dejstvima.

Klinička efikasnost i bezbednost

Budući da fesoterodin ostvaruje svoju farmakološku aktivnost putem svog metabolita, desfesoterodina, podaci o fesoterodinu su direktno primenjivi na efikasnost i bezbednost desfesoterodina. Efikasnost fiksnih doza fesoterodina od 4 mg i 8 mg procenjivana je u dve placebo-kontrolisane, randomizovane, dvostruko slepe studije faze 3, u trajanju od 12 nedelja. Studije su uključivale žene (79%) i muškarce (21%) prosečne starosti od 58 godina (raspon 19-91 godina). Ukupno je 33% pacijenata bilo starosti ≥ 65 godina, a 11% starosti ≥ 75 godina.

Pacijenti lečeni fesoterodinom su, na kraju terapije, imali statistički značajno smanjen srednji broj mokrenja tokom perioda od 24 sata i broj epizoda urgentne inkontinencije tokom perioda od 24 sata, u poređenju sa onima koji su primali placebo. Isto tako, stopa odgovora (% pacijenta koji su prijavili da im je stanje „značajno poboljšano" ili „poboljšano" na četvorostepenoj skali za merenje koristi od terapije) bila je značajno veća pri primeni fesoterodina nego pri primeni placeba. Takođe, fesoterodin je poboljšao srednju promenu volumena izlučenog urina po mokrenju i srednju promenu broja kontinentnih dana tokom nedelje (videti tabelu 1).

Tabela 1: Prosečne promene od početka do kraja terapije za primarne i odabrane sekundarne parametre praćenja efikasnosti

	Studija 1				**Studija 2**		
Parametar	**Placebo**	**Fesoterodin 4 mg**	**Fesoterodin 8 mg**	**Aktivni komparator**	**Placebo**	**Fesoterodin 4 mg**	**Fesoterodin 8 mg**
Broj mokrenja tokom 24 sata#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Početna vrednost	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Promena od početne vrednosti	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-vrednost		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Stopa odgovora (odgovor na terapiju)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Stopa odgovora	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-vrednost		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Broj epizoda urgentne inkontinencije tokom 24 sata							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Početna vrednost	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9

Promena od početne vrednosti	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-vrednost		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Broj kontinentnih dana nedeljno							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Početna vrednost	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Promena od početne vrednosti	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-vrednost		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Izlučeni volumen po mokrenju (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Početna vrednost	150	160	154	154	159	152	156
Promena od početne vrednosti	10	27	33	24	8	17	33
p-vrednost		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

Primarni parametri praćenja efikasnosti

Elektrofiziologija srca

Dejstvo fesoterodina, proleka desfesoterodina, u dozi od 4 mg i 28 mg na QT interval detaljno je procenjivano u jednoj dvostruko slepoj, randomizovanoj, placebom i pozitivno kontrolisanoj (moksifloksacin u dozi od 400 mg) studiji kod paralelnih grupa kod kojih je lek primenjivan jednom dnevno tokom perioda od 3 dana kod 261 ispitanika oba pola koji su bili stari od 45 do 65 godina. Promena vrednosti QTc u odnosu na početnu vrednost, zasnovana na Fridericijinoj metodi korekcije, nije se razlikovala između grupe koja je primala aktivnu supstancu i grupe koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Fesoterodin, prolek desfesoterodina, ispitivan je u jednoj randomizovanoj, otvorenoj studiji koja se sastojala od 12 nedelja faze ispitivanja efikasnosti, nakon čega je usledilo 12 nedelja produžene faze ispitivanja bezbednosti kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina sa neurogenim prekomerno aktivnim detrusorom. Ispitivane su dve kohorte. U Kohorti 1, 124 pacijenta telesne mase >25 kg je primalo fiksnu dozu fesoterodina tablete od 4 mg ili 8 mg jednom dnevno ili tablete aktivnog komparatora oksibutinina XL. U produženoj fazi ispitivanja bezbednosti, pacijenti koji su randomizovani da primaju tablete aktivnog komparatora su prebačeni na fesoterodin u dozi od 4 mg ili 8 mg (dodeljene od strane istraživača). U Kohorti 2, 57 pacijenta telesne mase ≤ 25 kg je primalo fiksnu dozu fesoterodina 2 mg ili 4 mg u formulaciji perli za ispitivanje u kapsuli (engl. *beads-in-capsule*, BIC), jednom dnevno. U produženoj fazi ispitivanja bezbednosti, pacijenti su nastavili sa dozom fesoterodina sa kojom su randomizovani. Za uključivanje u ispitivanje, bilo je potrebno da pacijenti imaju stabilnu neurološku bolest i kliničku ili urodinamsku dokazanu neurogenu hiperaktivnost detrusora (videti odeljak 4.2).
Primarni parametar praćenja efikasnosti za obe Kohorte je bila srednja promena u odnosu na početnu vrednost maksimalnog cistometrijskog kapaciteta mokraćne bešike (engl. *maximum cystometric bladder capacity*, MCBC) u 12. nedelji. Terapija tabletama fesoterodina u dozi od 4 mg ili 8 mg, dovela je do poboljšanja promene od početne vrednosti do 12. nedelje, primarnog parametra praćenja efikasnosti, MCBC, za pedijatrijske

pacijente u Kohorti 1, sa brojčano većim promenama u odnosu na početnu vrednost za tablete fesoterodina od 8 mg u odnosu na tablete fesoterodina u dozi od 4 mg. Terapija fesoterodinom u dozi od 2 mg i 4 mg u obliku formulacije BIC je dovela do poboljšanja promene od početne vrednosti do 12. nedelje, primarnog parametra praćenja efikasnosti, MCBC, za pedijatrijske pacijente u Kohorti 2, sa brojčano većim promenama u odnosu na početnu vrednost za fesoterodin 4 mg BIC u odnosu na fesoterodin 2 mg BIC.

Tabela 2. Srednja početna vrednost i promena u odnosu na početnu vrednost u 12. nedelji maksimalnog kapaciteta mokraćne bešike (ml)

	Kohorta 1 (telesna masa > 25 kg)			**Kohorta 2 (telesna masa ≤ 25 kg)**	
	Fesoterodin 4 mg tableta	**Fesoterodin 8 mg tableta**	**Oksibutinin XL**	**Fesoterodin 2 mg BIC**	**Fesoterodin 4 mg BIC**
	N = 41	**N = 41**	**N = 38**	**N = 25**	**N = 28**
Početna vrednost	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Promena u odnosu na početnu vrednost (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-vrednost vs. početna vrednost[a]	0,0001	<.0001	<.0001	--[b]	--[b]

BIC= (engl. *beads-in-capsule)* perle u kapsuli; CI= (engl. *confidence interval)* - interval pouzdanosti; N= broj pacijenata kod kojih nije izostalo osnovno merenje; vs.=*versus*.
Početna vrednost se definiše kao poslednje dostupno merenje pre početka terapije.
[a] Na osnovu analize modela kovarijansi sa terminima za grupu koja prima tretman, sa početnim vrednostima maksimalnog cistometrijskog kapaciteta mokraćne bešike i početnom vrednošću težine. Poslednje preneto posmatranje/početno posmatranje je korišćeno za dodavanje vrednosti koje nedostaju.
[b] Nije planirano testiranje hipoteza za Kohortu 2; zato, p-vrednosti nisu predstavljene.

Sekundarni parametri praćenja efikasnosti
Terapija fesoterodin tabletama od 4 mg ili 8 mg je dovela do statistički značajnijih poboljšanja urodinamske mere sekundarnog parametra raćenja efikasnosti, zapremine mokraćne bešike pri prvoj nevoljnoj kontrakciji detrusora. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u fazi efikasnosti bile su dijareja, suva usta, konstipacija, bol u stomaku (uključujući bol u gornjem delu stomaka) i glavobolja. Ove blage do umerene neželjene reakcije su u skladu sa farmakološkim, antimuskarinskim svojstvima fesoterodina. Zabeleženo povećanje srčane frekvencije kod pacijenata koji su primali fesoterodin nije bilo povezano sa kliničkim simptomima. Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata sa neurogenom hiperaktivnošću detrusora bio je sličan onom koji je uočen kod odraslih osoba sa sindromom povećane aktivnosti mokraćne bešike.

5.2. Farmakokinetički podaci

Desfesoterodin je aktivni metabolit proleka fesoterodina.

Resorpcija
Nakon oralne primene fesoterodina, zbog brze i sveobuhvatne hidrolize nespecifičnim estrazama u plazmi, osnovno jedinjenje nije bilo merljivo u plazmi.
Pokazalo se da je farmakokinetika desfesoterodina ekvivalentna nakon oralne primene fesoterodina i desfesoterodina u ekvimolarnim dozama, uzetim natašte ili uz hranu.
Zbog metabolizma prvog prolaza, bioraspoloživost aktivnog metabolita desfesoterodina iznosi 52% posle oralne primene fesoterodina. Farmakokinetika desfesoterodina je linearna nakon primene pojedinačne oralne doze od 3,5 i 7 mg.

Izloženost 5-HMT u stanju dinamičke ravnoteže kod odraslih zdravih osoba pri primeni tableta fesoterodina u dozi od 4 mg i 8 mg jednom dnevno je prikazana u Tabeli 3.

Tabela 3. Sažeti prikaz geometrijske sredine farmakokinetičkih parametara [% CV] za aktivni metabolit nakon doziranja fesoterodina u stanju dinamičke ravnoteže kod odraslih zdravih ispitanika, starosti od 18 do 50 godina

Doza/farmaceutski oblik	**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)

$AUC_{tau,ss}$= površina ispod krive (engl. *area under the curve*) koncentracija-vreme u stanju ravnoteže tokom 24-satnog interval doziranja; $C_{max,ss}$= maksimalna koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže; CV=koeficijent varijacije; N=broj pacijenata sa PK podacima.

Maksimalne koncentracije desfesoterodina u plazmi se postižu posle približno 5 sati nakon primene formulacije desfesoterodina sa produženim oslobađanjem. Terapijske koncentracije u plazmi se postižu posle prve primene desfesoterodina. Nakon primene višestrukih doza ne dolazi do akumulacije.

Nakon oralne primene, izloženost desfesoterodinu je povećana za oko 5-10% u prisustvu hrane u poređenju sa primenom leka natašte. Iako se bioekvivalentnost dva načina uzimanja leka ne može dokazati, ta razlika se ne smatra klinički relevantnom. Stoga, prilagođavanje doze vezano za hranu nije potrebno.

Fesoterodin i desfesoterodin pokazuju komparabilnu farmakokinetiku nakon primene leka uz hranu odnosno natašte.

Distribucija

Vezivanje desfesoterodina za proteine plazme je nisko: približno 50% se vezuje za albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein. Srednji volumen distribucije u stanju ravnoteže nakon intravenske infuzije aktivnog metabolita je 169 l.

Biotransformacija

Nakon oralne primene fesoterodina, osnovno jedinjenje se brzo i opsežno hidrolizuje u svoj aktivni metabolit desfesoterodin. Desfesoterodin se dalje metaboliše u jetri u svoj karboksi metabolit i N-dezizopropil metabolit u čemu učestvuju enzimi CYP2D6 i CYP3A4. Takođe, CYP2A6 može biti uključen u formiranje N-dezizopropil metabolita. Srednja vrednost C_{max} aktivnog metabolita je 1,7 puta veća, a vrednost AUC 2 puta veća kod sporih CYP2D6 metabolizera u poređenju sa brzim metabolizerima.
In vivo nije zabeležena interkonverzija R-enantiomera nakon primene R-desfesoterodina u formulaciji sa produženim oslobađanjem.

Eliminacija

Hepatički metabolizam i bubrežna ekskrecija značajno doprinose eliminaciji aktivnog metabolita. Nakon oralne primene fesoterodina, približno 70% primenjene doze se nalazi u urinu u vidu aktivnog metabolita (16%), karboksi metabolita (34%), karboksi-N-dezizopropil metabolita (18%) ili N-dezizopropil metabolita (1%), a manja količina (7%) je nađena u fecesu. Terminalno poluvreme eliminacije aktivnog metabolita nakon oralne primene iznosi približno 7 sati i ograničeno je brzinom resorpcije.

Starost i pol

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod ovih subpopulacija. Starost i pol ne utiču značajno na farmakokinetiku desfesoterodina nakon oralne primene fesoterodina.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 30-80 ml/min), vrednost C_{max} desfesoterodina, nakon oralne primene fesoterodina, povećala se do 1,5 puta, a vrednost AUC do 1,8 puta u

poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min), vrednost C_{max} se povećala 2,0 puta, a vrednost PIK se povećala 2,3 puta.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* B), vrednost C_{max} desfesoterodina, nakon oralne primene fesoterodina, povećala se 1,4 puta, a vrednost AUC se povećala 2,1 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima. Farmakokinetika fesoterodina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana.

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika desfesoterodina nije ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata.

Kod pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 6 do 17 godina sa neurogenom hiperaktivnošću detruzora (engl. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) , telesne mase 35 kg sa statusom brzog metabolizatora CYP2D6 koji primaju tablete fesoterodina, srednje vrednosti prividnog oralnog klirensa je približno 72 l/h, zapremina distribucije je približno 68 l, i konstantna brzine apsorpcije 5-HMT iznosi oko 0,09 h^{-1}. Procena t_{max} i poluvreme 5-HTM iznosi približno 2.55 sata, odnosno 7.73 sata. Kao i kod odraslih, procenjena izloženost 5-HTM kod osoba sa sporim metabolizmom CYP2D6 je približno 2 puta veća u poređenju sa brzim metabolizerima.
Post-hoc procena izloženosti 5-HTM u stanju dinamičke ravnoteže kod pedijatrijskih pacijenata nakon doziranja tableta fesoterodina od 4 mg i 8 mg jednom dnevno su prikazane u tabeli 4.

Tabela 4. Sažeti prikaz geometrijske srednje vrednosti farmakokinetičkih parametara [% CV] za aktivni metabolit nakon doziranja fesoterodina u stanju dinamičke ravnoteže kod pedijatrijskih pacijenata sa neurogenom hiperaktivnošću detruzora (engl. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) ili hiperaktivnom mokraćnom bešikom (engl. *overactive bladder*, OAB), telesne mase> 25 kg

Uzrast	**Doza/Farmaceutski oblik**	**N**	**$C_{max,ss}$ (nanogram/ml)**	**$AUC_{tau,ss}$ (nanogram*h/mL)**
6 do 17 godina (pacijenti sa NDO)	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 (pacijenti sa NDO ili OAB)	8 mg jednom dnevno/tableta[1]	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

[1] Doza je započeta sa 4 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje i povećana je na 8 mg jednom dnevno tokom naredne 4 nedelje.
AUCtau,ss= površina ispod krive koncentracija-vreme u stanju ravnoteže tokom 24-satnog interval doziranja; Cmax,ss= maksimalna koncentracija u plazmi u stanju ravnoteže; CV=koeficijent varijacije; N=broj pacijenata sa PK podacima.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U pretkliničkim studijama bezbednosne farmakologije, opšte toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenosti fesoterodina, proleka desfesoterodina, nisu zabeležena klinički relevantna dejstva, osim onih koja su povezana sa farmakološkim dejstvom aktivne supstance.
Studije reproduktivne toksičnosti fesoterodina pokazale su zanemarljivu embriotoksičnost pri dozama koje su bliske toksičnim dozama za majku (povećan broj resorpcija, preimplantacioni i postimplantacioni gubici).

Pokazalo se da supraterapijske koncentracije desfesoterodina inhibiraju protok K^+ kroz klonirane ljudske hERG (engl. *ether-a-go-go-related gene*) kanale i produžavaju trajanje akcionog potencijala (70% i 90% repolarizacije) u izolovanim Purkinjeovim vlaknima kod pasa. Međutim, kod pasa u svesnom stanju, nije imao uticaj na QT interval i QTc interval pri izloženostima u plazmi koje su najmanje 33 puta veće od srednje maksimalne slobodne koncentracije u plazmi kod ispitanika u humanoj populaciji koji su brzi metabolizeri i 21 put veća od one koja je izmerena kod ispitanika koji su spori CYP2D6 metabolizeri, posle primene fesoterodina u dozi od 8 mg jednom dnevno.

U jednom ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja kod miševa, fesoterodin nije imao nikakav uticaj na reproduktivnu funkciju ili plodnost mužjaka pri najvišoj ispitivanoj dozi od 45 mg/kg na dan. Pri dozi od 45 mg/kg/dan, zabeleženo je smanjenje broja žutih tela, mesta implantacije i živih fetusa kod ženki miševa kojima je davan fesoterodin tokom dve nedelje pre parenja i dalje do 7. dana gestacije. Najveća doza bez vidljivog dejstva na majku (engl. *No-Observed-Effect Level*, NOEL) i NOEL vrednost za dejstva na reprodukciju i rani embrionalni razvoj iznosila je 15 mg/kg na dan.
Na osnovu vrednosti AUC, sistemska izloženost bila je 0,6 do 1,5 puta veća kod miševa nego kod ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose,* MRHD), dok je na osnovu maksimalnih koncentracija u plazmi, izloženost kod miševa bila 5 do 9 puta veća.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalna (Tip 101)
Povidon 25
Hipromeloza 2208
Microcelac 100 (sadrži: laktozu, monohidrat i celulozu, mikrokristalnu)
Magnezijum-stearat

Film obloga:
Hipromeloza 2910
Glicerol 85%
Titan-dioksid (E171)
Indigotin 85 (E132)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Alu/PVC//Alu blister sa 14 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 28 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Tovedeso, 3,5 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003769347 2025
Tovedeso, 7 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003769508 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.02.2021.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.