

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fesoterodina Aristo 4 mg compresse a rilascio prolungato
Fesoterodina Aristo 8 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fesoterodina Aristo 4 mg compresse
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di fesoterodina fumarato corrispondenti a 3,1 mg di fesoterodina.

Fesoterodina Aristo 8 mg compresse
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 8 mg di fesoterodina fumarato corrispondenti a 6,2 mg di fesoterodina.

Eccipiente con effetti noti

Fesoterodina Aristo 4 mg compresse
Ogni compressa a rilascio prolungato da 4 mg contiene 120,8 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Fesoterodina Aristo 8 mg compresse
Ogni compressa a rilascio prolungato da 8 mg contiene 117,9 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato.

Fesoterodina Aristo 4 mg compresse
Le compresse da 4 mg sono di colore azzurro, ovali, biconvesse, 13,1 x 6,6 mm compresse rivestite con film e con impresso il numero "4" su un lato.

Fesoterodina Aristo 8 mg compresse
Le compresse da 8 mg sono di colore blu, ovali, biconvesse, 13,1 x 6,6 mm compresse rivestite con film e con impresso il numero "8" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fesoterodina Aristo è indicato negli adulti per il trattamento dei sintomi (aumento della frequenza urinaria e/o dell'urgenza della minzione e/o incontinenza da urgenza) che possono manifestarsi con la sindrome della vescica iperattiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Adulti (inclusi gli anziani)

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 8 mg una volta al giorno in base alla risposta individuale. La dose massima giornaliera è di 8 mg.

L'effetto completo del trattamento è stato osservato tra 2 e 8 settimane. Pertanto, si raccomanda di rivalutare l'efficacia per il singolo paziente dopo 8 settimane di terapia.

Nei soggetti con normale funzionalità renale ed epatica, sottoposti ad un trattamento concomitante con inibitori potenti del CYP3A4, la dose massima giornaliera di Fesoterodina Aristo deve essere di 4 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali.

Insufficienza renale ed epatica

Nella seguente tabella sono riportate le raccomandazioni posologiche giornaliere per i soggetti con compromissione renale ed epatica in assenza e in presenza di una terapia concomitante con inibitori moderati e potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.2).

		Inibitori moderati ⁽³⁾ o potenti ⁽⁴⁾ del CYP3A4		
		Nessuno	Moderati	Potenti
Compromissione renale ⁽¹⁾	Lieve	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Deve essere evitata
	Moderata	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Controindicata
	Grave	4 mg	Deve essere evitata	Controindicata
Compromissione epatica	Lieve	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Deve essere evitata
	Moderata	4 mg	Deve essere evitata	Contraindicata

(1) VFG lieve = 50-80 ml/min; VFG moderato = 30-50 ml/min; VFG grave = <30 ml/min
(2) L'incremento della dose deve essere effettuato con cautela. Vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2
(3) Inibitori moderati del CYP3A4. Vedere paragrafo 4.5
(4) Inibitori potenti del CYP3A4. Vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5

Fesoterodina Aristo è controindicato in soggetti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Fesoterodina Aristo nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione:

Le compresse devono essere assunte una volta al giorno con un pò di liquido ed inghiottite intere. Fesoterodina Aristo può essere somministrato con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1:
- Ritenzione urinaria;
- Ritenzione gastrica;
- Glaucoma ad angolo stretto non controllato;

- Miastenia gravis;
- Compromissione epatica grave (Child Pugh C);
- Uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 in soggetti con compromissione epatica o renale da moderata a grave;
- Colite ulcerosa grave;
- Megacolon tossico.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Fesoterodina Aristo deve essere utilizzato con cautela in pazienti con:

- Ostruzione clinicamente significativa del deflusso vescicale a rischio di ritenzione urinaria (ad es. ingrossamento della prostata clinicamente significativo dovuto a iperplasia prostatica benigna, vedere paragrafo 4.3);
- Disturbi gastrointestinali ostruttivi (ad es. stenosi del piloro);
- Reflusso gastroesofageo e/o assunzione concomitante di medicinali (quali bisfosfonati orali) che possono causare o esacerbare l'esofagite;
- Riduzione della motilità gastrointestinale;
- Neuropatia autonoma;
- Glaucoma ad angolo stretto controllato.

Si deve usare cautela nel prescrivere fesoterodina o nell'aumentarne la dose in pazienti in cui si prevede un aumento dell'esposizione al metabolita attivo (vedere paragrafo 5.1):

- Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2);
- Compromissione renale (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2);
- Somministrazione concomitante di inibitori potenti o moderati del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.5);
- Somministrazione concomitante di un inibitore potente del CYP2D6 (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Aumento della dose

Nei pazienti con una combinazione di questi fattori, si prevedono ulteriori incrementi dell'esposizione al farmaco. È probabile che si verifichino reazioni avverse associate ad antimuscarinici, dose dipendenti. Nelle popolazioni di pazienti in cui la dose può essere aumentata ad 8 mg una volta al giorno, l'aumento della dose deve essere preceduto da una valutazione della risposta individuale e della tollerabilità.

Prima di considerare qualsiasi trattamento con farmaci antimuscarinici devono essere escluse eventuali cause organiche. La sicurezza e l'efficacia del farmaco non sono state ancora stabilite in pazienti con iperattività del detrusore di origine neurogena.

Altre cause di minzione frequente (trattamento dell'insufficienza cardiaca o malattia renale) devono essere valutate prima di iniziare il trattamento con fesoterodina. In presenza di infezione delle vie urinarie, deve essere adottato un approccio medico adeguato/deve essere avviata una terapia antibatterica.

Angioedema

Con fesoterodina è stato segnalato angioedema, che si è verificato in alcuni casi dopo la prima dose. Se si manifesta angioedema, deve essere interrotto il trattamento con fesoterodina e deve essere prontamente instaurata una terapia appropriata.

Induttori potenti del CYP3A4

L'uso concomitante di fesoterodina e di un induttore potente del CYP3A4 (ad es. carbamazepina,

rifampicina, fenobarbital, fenitoina, erba di S. Giovanni) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Prolungamento dell'intervallo QT

Fesoterodina Aristo deve essere impiegato con cautela in pazienti a rischio di un prolungamento dell'intervallo QT (ad es. ipokaliemia, bradicardia e somministrazione concomitante di medicinali che sono noti prolungare l'intervallo QT) e con storia di malattie cardiache preesistenti rilevanti (ad es. ischemia miocardica, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia) (vedere paragrafo 4.8). Questo si applica in particolare in caso di assunzione di inibitori potenti del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

Lattosio e sodio

Le compresse di Fesoterodina Aristo a rilascio prolungato contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa a rilascio prolungato, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni farmacologiche

Si deve usare cautela in caso di somministrazione concomitante di fesoterodina con altri antimuscarinici e medicinali con proprietà anticolinergiche (ad es. amantadina, antidepressivi triciclici, alcuni antipsicotici) poiché ciò può comportare effetti terapeutici ed effetti indesiderati più pronunciati (ad es. stipsi, secchezza della bocca, sonnolenza, ritenzione urinaria).

Fesoterodina può ridurre l'effetto dei medicinali che stimolano la motilità del tratto gastrointestinale, come ad esempio la metoclopramide.

Interazioni farmacocinetiche

I dati *in vitro* dimostrano che, a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, il metabolita attivo di fesoterodina non inibisce il CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4 e non induce il CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 o 3A4. È pertanto improbabile che fesoterodina alteri la clearance dei medicinali che vengono metabolizzati da questi enzimi.

Inibitori del CYP3A4

Inibitori potenti del CYP3A4

A seguito di inibizione del CYP3A4 per somministrazione concomitante di ketoconazolo, 200 mg due volte al giorno, i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo di fesoterodina sono aumentati rispettivamente di 2,0 e 2,3 volte nei metabolizzatori rapidi del CYP2D6, e di 2,1 e 2,5 volte nei metabolizzatori lenti del CYP2D6. Pertanto, la dose massima di fesoterodina deve essere limitata a 4 mg se somministrata contemporaneamente a inibitori potenti del CYP3A4 (ad es. atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, ritonavir (e tutti i trattamenti con inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir), saquinavir e telitromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Inibitori moderati del CYP3A4

A seguito del blocco del CYP3A4 per somministrazione concomitante di fluconazolo, inibitore moderato del CYP3A4, alla dose di 200 mg due volte al giorno per 2 giorni, i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo di fesoterodina sono aumentati rispettivamente di circa 19% e 27%. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in presenza di inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. eritromicina, fluconazolo, diltiazem, verapamil e succo di pompelmo).

Inibitori deboli del CYP3A4

L'effetto degli inibitori deboli del CYP3A4 (ad es. cimetidina), non è stato esaminato; non è previsto che sia superiore all'effetto degli inibitori moderati.

Induttori del CYP3A4

A seguito dell'induzione del CYP3A4 per somministrazione concomitante di rifampicina 600 mg una volta al giorno, i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo di fesoterodina sono diminuiti rispettivamente di circa il 70% e 75% dopo somministrazione orale di fesoterodina 8 mg.

L'induzione del CYP3A4 può portare a livelli plasmatici subterapeutici. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoina, erba di S. Giovanni) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP2D6

L'interazione con inibitori del CYP2D6 non è stata testata clinicamente. I valori medi di C_{max} e AUC del metabolita attivo sono rispettivamente 1,7 e 2,0 volte superiori nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, rispetto ai metabolizzatori rapidi. La somministrazione concomitante di un inibitore potente del CYP2D6 può portare ad un aumento dell'esposizione al farmaco e ad un incremento degli eventi avversi. Può essere necessaria una riduzione della dose a 4 mg (vedere paragrafo 4.4).

Contraccettivi orali

Fesoterodina non pregiudica la soppressione dell'ovulazione indotta dalla contraccezione ormonale per via orale. In presenza di fesoterodina non si verificano cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di contraccettivi orali di tipo combinato contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel.

Warfarin

Uno studio clinico su volontari sani ha evidenziato che la monosomministrazione giornaliera di fesoterodina 8 mg non ha alcun effetto significativo sulla farmacocinetica o sull'attività anticoagulante di una dose singola di warfarin.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di fesoterodina in donne in gravidanza. Gli studi sulla tossicità riproduttiva eseguiti con fesoterodina su animali evidenziano una embriotossicità minima. In studi di riproduzione su animali, la somministrazione orale di fesoterodina a topi e conigli in gravidanza durante l'organogenesi ha provocato fetotossicità a esposizioni materne, rispettivamente 6 e 3 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD), in base all'AUC (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. L'impiego di Fesoterodina Aristo non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se fesoterodina e i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano; pertanto, si raccomanda di non allattare durante il trattamento con Fesoterodina Aristo.

Fertilità

Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto di fesoterodina sulla fertilità nell'uomo. Nei topi con esposizioni di circa 5 -19 volte superiori rispetto alla MRHD è stato osservato un effetto sulla fertilità femminile, tuttavia, le implicazioni cliniche di questi risultati sugli animali non sono note (vedere paragrafo 5.3). Le donne in età fertile devono essere messe a conoscenza della mancanza di dati sulla fertilità nell'uomo, e Fesoterodina Aristo deve essere prescritto solo dopo aver valutato i rischi e i benefici individuali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fesoterodina Aristo altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Si deve usare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari perché potrebbero verificarsi effetti indesiderati come visione offuscata, capogiro e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di fesoterodina è stata valutata in studi clinici controllati con placebo su un totale di 2.859 pazienti con vescica iperattiva, 780 dei quali avevano assunto placebo.

Per le proprietà farmacologiche di fesoterodina, il trattamento può indurre effetti antimuscarinici da lievi a moderati, quali bocca secca, occhio secco, dispepsia e stipsi. Episodi di ritenzione urinaria possono verificarsi con una frequenza non comune.

La bocca secca, l'unica reazione avversa molto comune, si è verificata con una frequenza del 28,8% nel gruppo di trattamento con fesoterodina, rispetto all'8,5% nel gruppo placebo. La maggior parte delle reazioni avverse si è verificata nel primo mese di trattamento ad eccezione di quei casi, classificati come ritenzione urinaria o volume residuo urinario maggiore di 200 ml, che possono verificarsi dopo trattamenti a lungo termine e che sono stati più frequenti nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sottostante riporta la frequenza delle reazioni avverse emerse in corso di trattamento in studi clinici controllati con placebo e nell'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono riportate in questa tabella con la seguente convenzione sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni			Infezione delle vie urinarie	
Disturbi psichiatrici		Insonnia		Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso		Capogiro; Cefalea	Disgeusia; Sonnolenza	
Patologie dell'occhio		Occhio secco	Vista offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie cardiache			Tachicardia; Palpitazioni	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Gola secca	Dolore faringolaringeo; Tosse; Secchezza nasale	
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Dolore addominale; Diarrea; Dispepsia; Stipsi; Nausea	Fastidio addominale; Flatulenza, Reflusso gastroesofageo	

Patologie epatobiliari			ALT Aumentata; GGT Aumentata	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea; Cute secca; Prurito	Angioedema; Orticaria
Patologie renali e urinarie		Disuria	Ritenzione urinaria (inclusi sensazione di ritenzione di urina; disturbo della minzione); Esitazione minzionale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Stanchezza	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici condotti con fesoterodina, sono stati riportati casi di aumenti elevati degli enzimi epatici con una frequenza di insorgenza non diversa da quella del gruppo placebo. La relazione con il trattamento a base di fesoterodina non è chiara.

Sono stati eseguiti elettrocardiogrammi su 782 pazienti trattati con 4 mg di fesoterodina, 785 con 8 mg di fesoterodina, 222 con 12 mg di fesoterodina e 780 con placebo. Nei pazienti trattati con fesoterodina, l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca non differiva da quello rilevato nei pazienti trattati con placebo. I tassi di incidenza di QTc \geq 500 ms successivi al basale o di aumento di QTc \geq 60 ms sono pari a 1,9%, 1,3%, 1,4% e 1,5% rispettivamente per fesoterodina 4 mg, 8 mg, 12 mg e placebo. La rilevanza clinica di questi dati dipenderà dai fattori di rischio individuali e dalla suscettibilità del singolo paziente (vedere paragrafo 4.4.).

Nella fase post-marketing, sono stati descritti casi di ritenzione urinaria che hanno richiesto la cateterizzazione, generalmente nella prima settimana di trattamento con fesoterodina. Questi casi hanno interessato principalmente soggetti anziani (età \geq 65 anni), di sesso maschile con un'anamnesi che riconduceva ad iperplasia prostatica benigna (vedere paragrafo 4.4.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con antimuscarinici, compresa la fesoterodina, può dare luogo a gravi effetti anticolinergici. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare l'ECG; devono inoltre essere adottate misure standard di supporto per gestire il prolungamento dell'intervallo QT. Fesoterodina è stata somministrata in condizioni di sicurezza in studi clinici a dosaggi fino a 28 mg/die.

In caso di sovradosaggio da fesoterodina, i pazienti devono essere trattati con lavanda gastrica e

carbone attivo. I sintomi devono essere trattati come segue:

- Gravi effetti anticolinergici centrali (ad es. allucinazioni, grave eccitazione): trattare con fisostigmina;
- Convulsioni o marcata eccitazione: trattare con benzodiazepine;
- Insufficienza respiratoria: trattare con respirazione artificiale;
- Tachicardia: trattare con β -bloccanti;
- Ritenzione urinaria: trattare con cateterizzazione;
- Midriasi: trattare con collirio a base di pilocarpina e/o portare il paziente in una stanza buia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici, antispastici urinari, codice ATC: G04BD11.

Meccanismo d'azione

Fesoterodina è uno specifico antagonista competitivo del recettore muscarinico. Esso viene rapidamente e ampiamente idrolizzato da esterasi plasmatiche non-specifiche nel derivato 5-idrossimetile, il suo metabolita attivo primario, che rappresenta il principale principio attivo farmacologico di fesoterodina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia delle dosi fisse di fesoterodina 4 mg e 8 mg è stata valutata in due studi randomizzati di fase 3 in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 12 settimane. Sono stati arruolati pazienti di sesso femminile (79%) e maschile (21%) con età media di 58 anni (range compreso tra 19 e 91 anni). Il 33% dei pazienti era di età ≥ 65 anni e l'11% ≥ 75 anni

Al termine del trattamento, i pazienti trattati con fesoterodina presentavano, rispetto al placebo, riduzioni medie statisticamente significative del numero di minzioni nelle 24 ore e del numero di episodi di incontinenza da urgenza nelle 24 ore. Analogamente, la percentuale di risposta (% di pazienti che hanno riportato le proprie condizioni come "notevolmente migliorate" o "migliorate" utilizzando una Scala di valutazione dei Benefici Terapeutici di 4 punti) è stata significativamente superiore con fesoterodina rispetto al placebo. Inoltre, fesoterodina ha migliorato la variazione media del volume urinario vuotato per minzione e la variazione media del numero di giorni con normale continenza a settimana (vedere di seguito la Tabella 1).

Tabella 1: Variazioni medie dal basale al termine del trattamento per gli endpoint primari e secondari selezionati

Parametro	Studio 1				Studio 2		
	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg	Farmaco di confronto attivo	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg
Numero di minzioni nelle 24 ore#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basale	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Variazione dal basale	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
Valore p		<0,001	<0,001			0,032	<0,001

Percentuale di responder (risposta al trattamento)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Percentuale di risposta	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Valore p		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Numero di episodi di incontinenza da urgenza nelle 24 ore							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basale	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Variazione dal basale	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Valore p		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Numero di giorni con normale continenza a settimana							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basale	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Variazione dal basale	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valore p		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Volume urinario vuotato per minzione (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basale	150	160	154	154	159	152	156
Variazione dal basale	10	27	33	24	8	17	33
Valore p		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

endpoint primari

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di fesoterodina 4 mg e 28 mg sull'intervallo QT è stato accuratamente valutato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo e controllo positivo (moxifloxacina 400 mg), a gruppi paralleli condotto su 261 soggetti di sesso maschile e femminile di età compresa tra 45 e 65 anni con trattamento giornaliero per un periodo di 3 giorni. Le variazioni del QTc rispetto al basale, valutate con il metodo di correzione di Fridericia, non hanno evidenziato alcuna differenza tra il trattamento attivo ed il gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A causa della rapida ed ampia idrolisi da parte di esterasi plasmatiche non-specifiche, non è stata rilevata la presenza di fesoterodina nel plasma dopo somministrazione orale.

La biodisponibilità del metabolita attivo è del 52%. Dopo somministrazione orale di dosi singole o multiple da 4 mg a 28 mg di fesoterodina, le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo sono proporzionali alla dose. I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti dopo circa 5 ore. I livelli plasmatici terapeutici si raggiungono dopo la prima somministrazione di fesoterodina. Dopo la somministrazione di dosi multiple non si verifica alcun accumulo.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo è basso, con circa il 50% legato all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume medio di distribuzione allo steady-state, a seguito di infusione per via endovenosa del metabolita attivo, è pari a 169 l.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, fesoterodina viene rapidamente ed ampiamente idrolizzata nel suo metabolita attivo. Quest'ultimo viene ulteriormente metabolizzato nel fegato nel proprio metabolita carbossile, carbossil-N-desisopropile e N-desisopropile, con coinvolgimento di CYP2D6 e CYP3A4. Nessuno di questi metaboliti contribuisce in misura significativa all'attività antimuscarinica di fesoterodina. I valori medi di C_{max} e AUC del metabolita attivo sono rispettivamente 1,7 e 2,0 volte superiori nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, rispetto ai metabolizzatori rapidi.

Eliminazione

Il metabolismo epatico e l'escrezione renale contribuiscono in misura significativa all'eliminazione del metabolita attivo. Dopo somministrazione orale di fesoterodina, il 70% circa della dose somministrata è stato rinvenuto nelle urine sotto forma di metabolita attivo (16%), metabolita carbossile (34%), metabolita carbossil-N-desisopropile (18%) o metabolita N-desisopropile (1%), e una quantità minore (7%) è stata rinvenuta nelle feci. A seguito di somministrazione orale l'emivita terminale del metabolita attivo è di circa 7 ore ed è limitata dalla velocità di assorbimento.

Età e sesso

Non si raccomanda alcun adeguamento di dosaggio in queste sottopopolazioni. La farmacocinetica di fesoterodina non è significativamente influenzata dall'età e dal sesso.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di fesoterodina non è stata valutata nei pazienti pediatrici.

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale lieve o moderata (VFG 30-80 ml/min), i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo sono rispettivamente aumentati fino a 1,5 e 1,8 volte rispetto ai soggetti sani. In pazienti con compromissione renale grave (VFG < 30 ml/min), i valori di C_{max} e AUC sono rispettivamente aumentati di 2,0 e 2,3 volte.

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B), i valori di C_{max} e AUC del metabolita attivo sono rispettivamente aumentati di 1,4 e 2,1 volte rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di fesoterodina in pazienti con compromissione epatica grave non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi preclinici di farmacologia di sicurezza, tossicità generale, genotossicità e di carcinogenicità non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti, ad esclusione di quelli correlati all'effetto farmacologico del principio attivo.

Studi sulla riproduzione hanno evidenziato embriotossicità minima a dosi simili a quelle tossiche per la madre (aumento dei casi di riassorbimento, perdite preimpianto e post-impianto).

Concentrazioni del metabolita attivo di fesoterodina superiori a quelle terapeutiche hanno mostrato una inibizione della corrente di ioni K^+ in canali clonati del gene umano ether-à-go-go-correlato (hERG) e un prolungamento della durata del potenziale d'azione (70% e 90% di ripolarizzazione) in fibre isolate del Purkinje di cane. Tuttavia, in cani coscienti, dopo assunzione di fesoterodina 8 mg una volta al giorno il metabolita attivo non ha prodotto alcun effetto sugli intervalli QT e QTc a esposizioni plasmatiche di almeno 33 volte superiori rispetto al picco medio di concentrazione plasmatica libera

rilevata in soggetti umani riconosciuti come metabolizzatori rapidi, e di 21 volte superiori rispetto a quelle misurate in soggetti riconosciuti come metabolizzatori lenti del CYP2D6.

In uno studio sulla fertilità e sulle prime fasi dello sviluppo embrionale nei topi, fesoterodina non ha avuto effetti sulla funzione riproduttiva o sulla fertilità maschile, a dosi fino a 45 mg/kg/die. A 45 mg/kg/die, è stato osservato un numero inferiore dei corpi lutei, dei siti d'impianto e dei feti vitali in topi femmine ai quali è stata somministrata fesoterodina per 2 settimane prima dell'accoppiamento, continuata fino al giorno 7 di gestazione. Sia la dose senza effetto (No-Observed-Effect Level - NOEL) materna, sia il valore NOEL per gli effetti sulla riproduzione e sulle prime fasi dello sviluppo embrionale sono risultati entrambi di 15 mg/kg/die. Sulla base dell'AUC, l'esposizione sistemica è risultata da 0,6 a 1,5 volte più elevata nei topi rispetto all'uomo, alla dose massima umana raccomandata (MRHD), mentre considerando il picco delle concentrazioni plasmatiche l'esposizione nei topi è risultata da 5 a 9 volte più elevata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Glicerolo dibeenato

Ipromellosa

Talco

Lattosio monoidrato / Cellulosa microcristallina

Film di rivestimento

Per i 4 mg:

Polivinile alcool Talco

Titanio diossido (E171)

Glicerolo monocaprilocaprato

Sodio laurilsolfato

Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

Per gli 8 mg:

Polivinile alcool Talco

Titanio diossido (E171)

Glicerolo monocaprilocaprato

Sodio laurilsolfato

Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Per i 4 mg: 2 anni

Per gli 8 mg: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per i 4 mg:

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per gli 8 mg:

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

OPA/Al/PVC- blister di alluminio.

Fesoteradina Aristo è disponibile in confezioni da 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90, 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione>

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Strasse 8-10
13435 Berlino
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 049723012 - "4 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723024 - "4 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723036 - "4 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723048 - "4 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723051 - "4 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723063 - "4 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 84 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723075 - "4 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723087 - "4 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723099 - "8 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723101 - "8 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723113 - "8 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723125 - "8 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723137 - "8 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 049723149 - "8 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 84 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 049723152 - "8 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 049723164 - "8 MG COMPRESSA A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco