ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φεσοτεροδίνη STADA

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
Φεσοτεροδίνη STADA 4 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Φεσοτεροδίνη STADA 8 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Φεσοτεροδίνη STADA 4 mg δισκία
Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 4 mg φουμαρικής φεσοτεροδίνης, το οποίο ισοδυναμεί με 3,1 mg φεσοτεροδίνης.
Φεσοτεροδίνη STADA 8 mg δισκία
Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 8 mg φουμαρικής φεσοτεροδίνης, το οποίο ισοδυναμεί με 6,2 mg φεσοτεροδίνης.
Έκδοχα με γνωστές δράσεις
Φεσοτεροδίνη STADA 4 mg δισκία
Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 4 mg περιέχει 120.8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).
Φεσοτεροδίνη STADA 8 mg δισκία
Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης των 8 mg περιέχει 117.9 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη).
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.
Φεσοτεροδίνη STADA 4 mg δισκία
Τα δισκία 4 mg είναι ανοικτού μπλε χρώματος, ωοειδή, αμφίκυρτα, διαστάσεων 13 x 7 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα στη μία πλευρά με τον αριθμό "4".
Φεσοτεροδίνη STADA 8 mg δισκία
Τα δισκία 8 mg είναι μπλε χρώματος, ωοειδή, αμφίκυρτα, διαστάσεων 13 x 7 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και χαραγμένα στη μία πλευρά με τον αριθμό "8".

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις
Το Φεσοτεροδίνη STADA ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (συχνουρία ή/και έπειξη για ούρηση ή/και επιτακτικού τύπου ακράτεια) τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν μαζί με σύνδρομο υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης.
4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης
Δοσολογία
Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων)
Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 4 mg μία φορά την ημέρα. Με βάση την ατομική ανταπόκριση, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 8 mg μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι τα 8 mg.
Το πλήρες θεραπευτικό αποτέλεσμα παρατηρήθηκε μεταξύ 2 και 8 εβδομάδων θεραπείας. Συνεπώς, συνιστάται να επαναξιολογείται η αποτελεσματικότητα για τον κάθε ασθενή τουλάχιστον έπειτα από 8 εβδομάδες θεραπείας.
Σε άτομα με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία, τα οποία λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, η μέγιστη ημερήσια δόση του Φεσοτεροδίνη STADA θα πρέπει να είναι 4 mg μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 4.5).
Ειδικός πληθυσμός
Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία
Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τις συστάσεις ημερήσιας δοσολογίας για τα άτομα με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία σε περιπτώσεις απουσίας και παρουσίας μέτριων και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.2).

Καμία θεραπεία		Μέτριοι[3] ή ισχυροί[4] αναστολείς του CYP3A4		
		Καμία θεραπεία	Μέτρια	Ισχυρή
Νεφρική δυσλειτουργία[1]	Ήπια	4 → 8 mg[2]	4 mg	Θα πρέπει να αποφεύγεται
	Μέτρια	4 → 8 mg[2]	4 mg	Αντενδείκνυται
	Σοβαρή	4 mg	Θα πρέπει να αποφεύγεται	Αντενδείκνυται
Ηπατική δυσλειτουργία	Ήπια	4 → 8 mg[2]	4 mg	Θα πρέπει να αποφεύγεται
	Μέτρια	4 mg	Θα πρέπει να αποφεύγεται	Αντενδείκνυται

(1) Ήπια GFR= 50-80 ml/min, Μέτρια GFR= 30-50 ml/min, Σοβαρή GFR= <30 ml/min
(2) Προσεκτική αύξηση δόσης. Βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2
(3) Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4. Βλέπε παράγραφο 4.5.
(4) Ισχυροί αναστολείς των CYP3A4. Βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5

Το Φεσοτεροδίνη STADA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).
Παιδιατρικός πληθυσμός
Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Φεσοτεροδίνη STADA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.
Τρόπος χορήγησης
Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται μία φορά ημερησίως με υγρό. Λόγω της βραδείας αποδέσμευσής τους, τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Το Φεσοτεροδίνη STADA μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς φαγητό.
4.3 Αντενδείξεις
- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Επίσχεση ούρων,
- Γαστρική κατακράτηση,
- Μη ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας,
- Μυασθένεια gravis,
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C),
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία,
- Σοβαρή ελκώδης κολίτιδα,
- Τοξικό μεγάκολο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση
Το Φεσοτεροδίνη STADA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με:
- Κλινικά σημαντική απόφραξη της κυστικής εξόδου με επαπειλούμενη επίσχεση ούρων (π.χ κλινικά σημαντική διόγκωση του προστάτη λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη, βλέπε παράγραφο 4.3),
- Αποφρακτικές βλάβες του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ στένωση του πυλωρού),
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και/ή ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα (όπως διφωσφονικά από το στόμα), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ή να παροξύνουν την υπάρχουσα οισοφαγίτιδα,
- Μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα,
- Αυτόνομη νευροπάθεια,
- Ελεγχόμενο γλαύκωμα κλειστής γωνίας,

Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση ή την αύξηση της δόσης της φεσοτεροδίνης σε ασθενείς στους οποίους αναμένεται αυξημένη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη (βλέπε παράγραφο 5.1):
- Ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2),
- Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2),
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5),
- Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Αυξήσεις της δοσολογίας
Σε ασθενείς με συνδυασμό αυτών των παραγόντων, αναμένονται επιπρόσθετες αυξήσεις της έκθεσης. Αντιμουσκαρινικές δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανόν να εμφανισθούν. Σε πληθυσμούς όπου η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 8 mg μία φορά την ημέρα, η εκτίμηση της ανταπόκρισης και ανοχής του κάθε ασθενή ξεχωριστά θα πρέπει να προηγηθεί της αύξησης της δόσης.
Πρέπει να αποκλειστούν όλα τα οργανικά αίτια προτού εξεταστεί οποιαδήποτε θεραπεία με αντιμουσκαρινικά. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε ασθενείς με νευρογενή αίτια για την υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός.
Άλλα αίτια συχνουρίας (θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή νεφροπάθεια) πρέπει να αξιολογούνται πριν από τη θεραπεία με φεσοτεροδίνη. Εάν είναι παρούσα λοίμωξη των ουροφόρων οδών, πρέπει να ληφθεί κατάλληλη ιατρική προσέγγιση/να ξεκινήσει αντιμικροβιακή θεραπεία.
Αγγειοοίδημα
Έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα με φεσοτεροδίνη και έχει εκδηλωθεί μετά την πρώτη δόση σε κάποιες περιπτώσεις. Εάν εκδηλωθεί αγγειοοίδημα, η φεσοτεροδίνη θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να παρασχεθεί αμέσως η κατάλληλη θεραπεία.
Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4
Η ταυτόχρονη χρήση της φεσοτεροδίνης με έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 (δηλ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, υπερικό) δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).
Παράταση του διαστήματος QT
Το Φεσοτεροδίνη STADA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QT (π.χ. υποκαλιαιμία, βραδυκαρδία και ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων, τα οποία είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT) και σχετικές προϋπάρχουσες καρδιακές ασθένειες (π.χ. ισχαιμία του μυοκαρδίου, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτό ισχύει ιδιαίτερα κατά τη λήψη ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.1).
Λακτόζη και νάτριο
Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Φεσοτεροδίνη STADA περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».
4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης
Φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις
Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση της φεσοτεροδίνης με άλλα αντιμουσκαρινικά και φαρμακευτικά προϊόντα με αντιχολινεργικές ιδιότητες (π.χ. αμανταδίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένα νευροληπτικά) καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει εντονότερες θεραπευτικές και ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, υπηνίλία, επίσχεση ούρων).
Η φεσοτεροδίνη μπορεί να μειώσει τη δραστικότητα φαρμακευτικών προϊόντων που διεγείρουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως η μετοκλοπραμίδη.
Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις
Δεδομένα in vitro καταδεικνύουν ότι ο ενεργός μεταβολίτης της φεσοτεροδίνης δεν αναστέλλει το CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ή 3A4, ή επάγει το CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ή 3A4 σε σχετικές με την κλινική πράξη συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Συνεπώς, η φεσοτεροδίνη δεν είναι πιθανό να μεταβάλλει την κάθαρση των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα.
Αναστολείς του CYP3A4
Ισχυροί αναστολείς των CYP3A4
Μετά από αναστολή του CYP3A4 από συγχορήγηση κετοκοναζόλης 200 mg δύο φορές ημερησίως, οι τιμές Cmax και AUC του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης αυξήθηκαν κατά 2,0 και 2,3 φορές σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό μέσω του CYP2D6 και κατά 2,1 και 2,5 φορές σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6, αντίστοιχα. Συνεπώς, η μέγιστη δόση φεσοτεροδίνης πρέπει να περιοριστεί σε 4 mg όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. αταζαναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ινδιναβίρη, itρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη (και όλα τα σχήματα αναστολέων πρωτεάσης τα οποία ενισχύονται με προσθήκη ριτοναβίρης), σακουιναβίρη και τελιθρομυκίνη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4)).
Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4
Κατόπιν αναστολής του CYP3A4 με συγχορήγηση του μέτριου αναστολέα του CYP3A4 φλουκοναζόλης 200 mg δύο φορές την ημέρα για 2 ημέρες, η Cmax και η AUC του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης αυξήθηκαν περίπου 19% και 27%, αντιστοίχως. Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δοσολογίας παρουσία μέτριων αναστολέων CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και χυμός grapefruit).
Ήπιοι αναστολείς του CYP3A4
Η επίδραση των ήπιων CYP3A4 αναστολέων (π.χ σιμετιδίνη), δεν έχει εξεταστεί. Δεν αναμένεται να είναι μεγαλύτερη από την επίδραση του μέτριου αναστολέα.
Επαγωγείς του CYP3A4
Μετά την επαγωγή του CYP3A4 από συγχορήγηση ριφαμπικίνης 600 mg μία φορά την ημέρα, οι τιμές Cmax και AUC του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης μειώθηκαν κατά περίπου 70% και 75% αντίστοιχα, μετά την από στόματος χορήγηση της φεσοτεροδίνης 8 mg.
Η επαγωγή του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση με επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, υπερικό) δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Αναστολείς του CYP2D6
Η αλληλεπίδραση με αναστολείς του CYP2D6 δεν έχει ελεγχθεί κλινικά. Οι μέσες τιμές Cmax και AUC του ενεργού μεταβολίτη είναι κατά 1,7 και 2 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6, σε σύγκριση με άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό. Συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2D6 πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση και ανεπιθύμητες ενέργειες. Ίσως χρειαστεί μείωση της δόσης σε 4mg (βλέπε παράγραφο 4.4.).
Αντισυλληπτικά από του στόματος
Η φεσοτεροδίνη δεν εμποδίζει την καταστολή της ωορηξίας μέσω ορμονικής αντισύλληψης λαμβανόμενης από το στόμα. Παρουσία φεσοτεροδίνης δεν παρατηρούνται μεταβολές στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των συνδυασμένων αντισυλληπτικών που λαμβάνονται από το στόμα, τα οποία περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη.
Βαρφαρίνη
Μία κλινική μελέτη σε υγιείς εθελοντές κατέδειξε ότι η φεσοτεροδίνη 8 mg άπαξ ημερησίως δεν έχει καμία σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες ή στην αντιπηκτική δράση της εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης.
Παιδιατρικός πληθυσμός
Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.
4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία
Κύηση
Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της φεσοτεροδίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγή με φεσοτεροδίνη σε ζώα δείχνουν μικρή εμβρυοτοξικότητα. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, η από του στόματος χορήγηση φεσοτεροδίνης σε κυοφορούντα ποντίκια και κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα εμβρυοτοξικότητα σε εκθέσεις της μητέρας, οι οποίες ήταν δηλάσεις και 3πλάσιες, αντίστοιχα, της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) με βάση το AUC (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Φεσοτεροδίνη STADA δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
Θηλασμός
Δεν είναι γνωστό εάν η φεσοτεροδίνη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, συνεπώς ο θηλασμός δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Φεσοτεροδίνη STADA.
4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών
Το Φεσοτεροδίνη STADA έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.
Απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση ή χειρισμό μηχανών, λόγω της πιθανής εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θαμπή όραση, ζάλη και υπνηλία (βλέπε παράγραφο 4.8).
4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες
Περίληψη του προφίλ ασφάλειας
Η ασφάλεια της φεσοτεροδίνης αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ένα σύνολο 2.859 ασθενών με υπερδραστήρια ουροδόχο κύστη, από τους οποίους 780 έλαβαν εικονικό φάρμακο.
Λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων της φεσοτεροδίνης, η θεραπεία ενδέχεται να προκαλέσει ήπιες έως μέτριες αντιμουσκαρινικές δράσεις, όπως ξηροστομία, ξηροφθαλμία, δυσπεψία και δυσκοιλιότητα. Επίσχεση ούρων μπορεί να εκδηλωθεί σπάνια.
Η ξηροστομία, η μόνη πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, εμφανίστηκε με συχνότητα 28,8% στην ομάδα φεσοτεροδίνης σε σύγκριση με 8,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με εξαίρεση περιστατικά που κατηγοριοποιήθηκαν ως επίσχεση ούρων ή υπόλειμμα ούρων μετά την ούρηση μεγαλύτερο από 200 ml, το οποίο μπορεί να συμβεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία και ήταν πιο συχνό στους άντρες απ' ό,τι στις γυναίκες.
Ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομημένες σε πίνακα
Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν κατά τη θεραπεία, από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται σε αυτόν τον πίνακα με την ακόλουθη συνθήκη συχνότητας: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) ή όχι συχνές (≥1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥1/10.000 σε <1/1.000).
Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Ουρολοίμωξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία		Κατάσταση σύγχυσης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, κεφαλαλγία	Δυσγευσία, υπνηλία	
Οφθαλμικές διαταραχές		Ξηροφθαλμία	Θαμπή όραση	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ξηρότητα του φάρυγγα	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος, βήχας, ξηρότητα του ρινικού	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ξηροστομία	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, ναυτία	Κοιλιακή δυσφορία, μετεωρισμός, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αυξημένη AST, αυξημένη ALT	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα, ξηροδερμία, κνησμός	Αγγειοοίδημα, κνίδωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Δυσουρία	Επίσχεση ούρων (συμπεριλαμβανομένου του αισθήματος υπολειπόμενων ούρων και της διαταραχής της ούρησης), δυσκολία στην ούρηση	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Κόπωση	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών
Στις κλινικές δοκιμές της φεσοτεροδίνης, αναφέρθηκαν περιπτώσεις σημαντικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων με συχνότητα εμφάνισης όμοια με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Η συσχέτιση με τη θεραπεία φεσοτεροδίνης δεν έχει διευκρινιστεί.
Ελήφθησαν ηλεκτροκαρδιογραφήματα 782 ασθενών υπό θεραπεία με 4 mg, 785 ασθενών υπό θεραπεία με 8 mg, 222 ασθενών υπό θεραπεία με 12 mg φεσοτεροδίνης και 780 ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το διορθωμένο για τον καρδιακό ρυθμό διάστημα QT στους ασθενείς υπό θεραπεία με φεσοτεροδίνη δεν διέφερε από εκείνο των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά εμφάνισης QTc ≥500 ms μετά την αρχική αξιολόγηση ή εμφάνισης αύξησης QTc ≥60 ms είναι 1,9%, 1,3%, 1,4% και 1,5%, για φεσοτεροδίνη 4 mg, 8 mg, 12 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων θα εξαρτηθεί από τους παράγοντες κινδύνου και τους προδιαθεσικούς παράγοντες του κάθε ασθενούς ξεχωριστά (βλέπε παράγραφο 4.4.).
Περιστατικά επίσχεσης ούρων μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, τα οποία απαιτούσαν καθετηριασμό, έχουν περιγραφεί γενικά μέσα στην πρώτη εβδομάδα θεραπείας με φεσοτεροδίνη. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονταν κυρίως ηλικιωμένοι άντρες ασθενείς (≥65 ετών) με ιστορικό σχετιζόμενο με καλοήθη υπερπλασία του προστάτη (βλέπε παράγραφο 4.4).
Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr
4.9 Υπερδοσολογία
Η υπερδοσολογία με αντιμουσκαρινικά, συμπεριλαμβανομένης της φεσοτεροδίνης, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές αντιχολινεργικές επιδράσεις. Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση του ΗΚΓ και λήψη τυποποιημένων υποστηρικτικών μέτρων για την αντιμετώπιση της παράτασης του QT. Η φεσοτεροδίνη χορηγήθηκε με ασφάλεια σε κλινικές μελέτες σε δόσεις μέχρι 28 mg/ημέρα.
Σε περίπτωση υπερδοσολογίας φεσοτεροδίνης, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε πλύση στομάχου και χορήγηση ενεργού άνθρακα. Τα συμπτώματα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως εξής:
- Σοβαρές κεντρικές αντιχολινεργικές επιδράσεις (π.χ. ψευδαισθήσεις, σοβαρή διέγερση): αντιμετώπιση με φυσοστιγμίνη
- Σπασμοί ή έντονη διέγερση: αντιμετώπιση με βενζοδιαζεπίνες
- Αναπνευστική ανεπάρκεια: αντιμετώπιση με μηχανική αναπνοή
- Ταχυκαρδία: αντιμετώπιση με βήτα-αποκλειστές
- Επίσχεση ούρων: αντιμετώπιση με καθετηριασμό
- Μυδρίαση: αντιμετώπιση με οφθαλμικές σταγόνες πιλοκαρπίνης ή/και ο ασθενής πρέπει να παραμείνει σε σκοτεινό θάλαμο

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ
5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες
Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ουρολογικά, Φάρμακα συχνουρίας και ακράτειας, κωδικός ATC: G04BD11.
5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες
Απορρόφηση
Μετά την από του στόματος χορήγηση, λόγω της ταχείας και εκτεταμένης υδρόλυσης από μη ειδικές εστεράσες πλάσματος, η φεσοτεροδίνη δεν ανιχνεύθηκε στο πλάσμα.
Η βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού μεταβολίτη είναι 52%. Μετά την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση ή χορήγηση πολλαπλών δόσεων φεσοτεροδίνης, σε δόσεις από 4 mg έως 28 mg, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη είναι ανάλογες της δόσης. Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από περίπου 5 ώρες.
Τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά την πρώτη χορήγηση φεσοτεροδίνης. Δεν εμφανίζεται συσσώρευση μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων.
Κατανομή
Η δέσμευση του ενεργού μεταβολίτη σε πρωτείνες πλάσματος είναι χαμηλή με περίπου 50% να δεσμεύεται στη λευκωματίνη και στην άλφα-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης μετά από ενδοφλέβια έγχυση του ενεργού μεταβολίτη είναι 169 l.
Βιομετασχηματισμός
Μετά την από του στόματος χορήγηση, η φεσοτεροδίνη υδρολύεται ταχέως και εκτεταμένα στον ενεργό μεταβολίτη της. Ο ενεργός μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω στο ήπαρ στον καρβοξυ-, καρβοξυ-Ν-δεσισοπροπυλικό και Ν-δεσισοπροπυλικό μεταβολίτη του με εμπλοκή του CYP2D6 και CYP3A4. Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δεν συμβάλει σημαντικά στην αντιμουσκαρινική δραστηριότητα της φεσοτεροδίνης. Οι μέσες τιμές Cmax και AUC του ενεργού μεταβολίτη είναι κατά 1,7 και 2 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα, σε άτομα με χαμηλό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6, σε σύγκριση με άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό.
Απέκκριση
Ο ηπατικός μεταβολισμός και η νεφρική απέκκριση συμβάλουν σημαντικά στην κάθαρση του ενεργού μεταβολίτη. Μετά την από του στόματος χορήγηση της φεσοτεροδίνης, περίπου το 70% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως ενεργός μεταβολίτης (16%), καρβοξυ- μεταβολίτης (34%), καρβοξυ-Ν-δεσισοπροπυλικός μεταβολίτης (18%) ή Ν-δεσισοπροπυλικός μεταβολίτης (1%) και μια μικρότερη ποσότητα (7%) ανακτήθηκε στα κόπρανα. Η τελική ημίσεια ζωή του ενεργού μεταβολίτη μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 7 ώρες και καθορίζεται από τον βαθμό της απορρόφησης.
Ηλικία και φύλο
Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε αυτές τις υποομάδες πληθυσμού. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φεσοτεροδίνης δεν επηρεάζονται σημαντικά από την ηλικία και το φύλο.
Παιδιατρικός πληθυσμός
Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φεσοτεροδίνης δεν έχουν αξιολογηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.
Νεφρική δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 30-80 ml/min), οι τιμές Cmax και AUC του ενεργού μεταβολίτη αυξήθηκαν έως 1,5 και 1,8 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min), οι τιμές Cmax και AUC αυξήθηκαν κατά 2,0 και 2,3 φορές αντίστοιχα.
Ηπατική δυσλειτουργία
Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), οι τιμές Cmax και AUC του ενεργού μεταβολίτη αυξήθηκαν κατά 1,4 και 2,1 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της φεσοτεροδίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί.
5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια
Σε μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γενικής τοξικότητας, γονοτοξικότητας και ικανότητας καρκινογένεσης δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις, εκτός από εκείνες που σχετίζονται με την φαρμακολογική δράση της δραστικής ουσίας.
Μελέτες για την αναπαραγωγική ικανότητα κατέδειξαν μικρή εμβρυοτοξικότητα σε δόσεις παρόμοιες με τις τοξικές για τη μητέρα (αυξημένος αριθμός απορροφήσεων και απωλειών εμβρύου πριν και μετά την εμφύτευση).
Οι υπερθεραπευτικές συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη της φεσοτεροδίνης καταδείχθηκε ότι αναστέλλουν το ρεύμα K+ σε κανάλια κλωνοποιημένου hERG (human ether-à-go-go-related gene) και παρατείνουν τη διάρκεια του δυναμικού δράσης (70% και 90% επαναπόλωση) σε απομονωμένες ίνες Purkinje σκύλου. Ωστόσο, σε σκύλους που είχαν τις αισθήσεις τους, ο ενεργός μεταβολίτης δεν είχε καμία επίδραση στο διάστημα QT και στο διάστημα QTc, σε εκθέσεις πλάσματος τουλάχιστον 33 φορές υψηλότερες από τη μέση μέγιστη ελεύθερη