

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOSETAZ 4 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fesoterodin fumarat 4 mg (3,1 mg fesoterodine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)	82,125 mg
Lesitin	0,504 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı film kaplı tablet

Açık mavi, oval, bikonveks, bir yüzü "F4" baskılı, diğer yüzü baskısız, film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Aşırı aktif mesane sendromu olan hastalarda ortaya çıkabilecek semptomların (idrar sıklığında artış ve/veya sıkışma hissi ve/veya idrarını tutamama) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 4 mg'dır. Bireysel yanıtı bağlı olarak, doz günde bir kez 8 mg'a çıkarılabilir. Maksimum günlük doz 8 mg'dır.

Tedavinin tam etkisi 2 ila 8 hafta arasında gözlenmiştir. Bu nedenle, hastalarda etkililiğinin 8 haftalık tedavi sonrasında yeniden değerlendirilmesi tavsiye edilir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulanan günlük fesoterodin dozu günde bir kez maksimum 4 mg olmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

Tabletlerin günde bir kez sıvıyla birlikte ağızdan alınması ve bütün halinde yutulması gerekir. FOSETAZ aç karnına veya yiyeceklerle birlikte uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Hafif (GFR = 50-80 ml/dk) veya orta şiddette (GFR = 30-50 ml/dk) böbrek yetmezliği görülen ve herhangi bir CYP3A4 inhibitörünün beraberinde kullanılmadığı durumlarda doz dikkatli bir şekilde 4 mg'dan 8 mg'a artırılabilir (bkz. bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Şiddetli böbrek yetmezliğinin görüldüğü (GFR = <30 ml/dk) ve herhangi bir CYP3A4 inhibitörünün beraberinde kullanılmadığı durumlarda ise doz 4 mg olarak uygulanmalıdır.

Böbrek yetmezliği görülen durumlarda fesoterodin ve orta kuvvette CYP3A4 inhibitörünün birlikte kullanımıyla ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak hafif veya orta şiddette (GFR = 30-50 ml/dk) böbrek yetmezliği görülen ve beraberinde orta kuvvette CYP3A4 inhibitörünün kullanıldığı durumlarda tavsiye edilen doz 4 mg'dır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde orta kuvvette CYP3A4 inhibitörüyle birlikte; hafif böbrek yetmezliği görülen durumlarda ise güçlü CYP3A4 inhibitörüyle birlikte fesoterodin kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliğinde ise fesoterodin ve güçlü CYP3A4 inhibitörünün birlikte kullanılması kontrendikedir (Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanım için bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği görülen ve herhangi bir CYP3A4 inhibitörünün beraberinde kullanılmadığı durumlarda doz dikkatli bir şekilde 4 mg'dan 8 mg'a artırılabilir. (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2). Orta şiddette karaciğer yetmezliği görülen ve herhangi bir CYP3A4 inhibitörünün beraberinde kullanılmadığı durumlarda uygulanan fesoterodin dozu 4 mg'dır.

Hafif karaciğer yetmezliği görülen ve beraberinde orta kuvvette CYP3A4 inhibitörünün kullanıldığı durumlarda tavsiye edilen doz 4 mg'dır. Orta dereceli karaciğer yetmezliği görülen durumlarda orta kuvvette CYP3A4 inhibitörüyle birlikte; hafif karaciğer yetmezliği görülen durumlarda ise güçlü CYP3A4 inhibitörüyle birlikte fesoterodin kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Orta dereceli karaciğer yetmezliği görülen durumlarda fesoterodin ve güçlü CYP3A4 inhibitörünün birlikte kullanılması kontrendikedir.

Aşağıdaki tablo, orta ve güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin yokluğunda ve varlığında böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalar için günlük doz önerilerini sunmaktadır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.2).

		Orta ⁽³⁾ veya güçlü ⁽⁴⁾ CYP3A4 inhibitörleri		
		Hiçbiri	Orta	Güçlü
Böbrek yetmezliği ⁽¹⁾	Hafif	4 → 8 mg ⁽²⁾	4 mg	Kaçınılmalıdır
	Orta	4 → 8 mg ⁽²⁾	4 mg	Kontraendike
	Şiddetli	4 mg	Kaçınılmalıdır	Kontraendike
Karaciğer yetmezliği	Zayıf	4 → 8 mg ⁽²⁾	4 mg	Kaçınılmalıdır
	Orta	4 mg	Kaçınılmalıdır	Kontraendike

(1) Hafif GFR = 50-80 ml/dak; Orta GFR = 30-50 ml/dak; Şiddetli GFR = <30 ml/dak
(2) Dikkatli doz artışı bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2
(3) Orta kuvvette CYP3A4 inhibitörleri bkz. Bölüm 4.5
(4) Güçlü CYP3A4 inhibitörleri bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5

Fesoterodin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Fesoterodin güvenlik ve etkinlik konusunda verilerin mevcut olmaması nedeniyle çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde kullanımı tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, yerfıstığına, soyaya ya da bölüm 6.1 'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Üriner retansiyon
- Gastrik retansiyon
- Kontrolsüz dar açılı glokom
- Myastenia gravis
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C)
- Orta ve şiddetli karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanım
- Şiddetli ülseratif kolit
- Toksik megakolon

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Fesoterodin kullanımında anjiyoödem raporlanmıştır ve bazı vakalarda ilk dozun ardından ortaya çıkmıştır. Anjiyoödem oluşursa, fesoterodin kullanımı kesilmeli ve uygun tedavi hemen başlatılmalıdır.

FOSETAZ aşağıda belirtilen durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Üriner retansiyon riski taşıyan, mesane çıkışında klinik açıdan belirgin obstrüksiyon (örn. benign prostat hiperplazisine bağlı klinik olarak önemli prostat büyümesi bkz. Bölüm 4.3)
- Gastrointestinal obstrüktif rahatsızlıklar (örn. pilor stenozu)
- Gastroözofageal reflü ve/veya aynı anda özofajite neden olabilen ya da özofajiti alevlendirebilen ilaç (oral bifosfonatlar gibi) alanlar
- Azalmış gastrointestinal motilite
- Otonomik nöropati
- Kontrollü dar açılı glokom

Aktif metabolite maruziyette artış (bkz. bölüm 5.1) beklenen hastalara fesoterodin reçetelerken ya da dozunu yukarı titre ederken dikkat edilmesi gerekir:

- Karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2)
- Böbrek yetmezliği (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2)
- Güçlü ya da orta kuvvette CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte kullanımı (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5)
- Güçlü bir CYP2D6 inhibitörünün birlikte kullanımı (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2)

Doz artışı

Bu faktörlerin bir arada bulunduğu hastalarda, maruziyette ilave artışlar beklenmektedir. Doza bağlı antimuskarinik yan etkilerin ortaya çıkması olasıdır. Dozun günde bir kez 8 mg'a çıkarılabildiği popülasyonlarda, doz artışı öncesinde hastanın yanıtının ve tolere edebilirliğinin değerlendirilmesi gerekir.

Aşırı aktif mesane tedavisinde endike ilaçlar ile olduğu gibi, antimuskariniklerle herhangi bir tedavi düşünülmeden önce organik nedenlerin hariç tutulması gerekir. Nörojenik nedenli aşırı detrusor aktivitesi olan hastalarda güvenlik ve etkililik henüz kanıtlanmamıştır.

Fesoterodin ile tedavi öncesinde sık idrara çıkmanın diğer nedenleri (kalp yetmezliği ya da böbrek hastalığı tedavisi) değerlendirilmelidir. Eğer idrar yolu enfeksiyonu varsa, uygun bir medikal yaklaşım benimsenmeli/antibakteriyel tedavi başlatılmalıdır.

Anjiyoödem

Fesoterodin kullanımı sırasında anjiyoödem bildirilmiştir ve bazı vakalarda ilk dozu takiben meydana gelmiştir. Bazı vakalar üst solunum yollarının şişmesi ile ilişkili olabilir ve hayati tehlike oluşturabilir. Eğer anjiyoödem ortaya çıkarsa, fesoterodin kesilmeli ve derhal uygun tedaviye başlanmalıdır.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri

Fesoterodinle aynı anda güçlü bir CYP3A4 indükleyicinin [örneğin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fenitoin, sarı kantaron (St. John's Wort)] kullanılması tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.5).

QT uzaması

Diğer antimuskariniklerle de olduğu gibi fesoterodin, QT-uzaması riski taşıyan (örneğin, hipokalemi, bradikardi ve QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar ile birlikte uygulanması) ve ciddi kalp hastalığı geçirmiş/mevcut olan (örn. miyokard iskemisi, aritmi, konjestif kalp yetmezliği) kişilerde dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Bu durum özellikle güçlü CYP3A4 inhibitörleri birlikte alındığında ortaya çıkar (bkz. Bölüm 4.2, 4.5 ve 5.1).

Yardımcı Maddeler:

Laktoz

FOSETAZ uzatılmış salımlı film kaplı tablet laktoz içermektedir. Nadiren görülen kalıtsal galaktoz intolerans sorunu, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Soya lesitini

FOSETAZ uzatılmış-salımlı tablet soya lesitini içermektedir. Yer fıstığına ya da soyaya aşırı duyarlılığı olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakolojik etkileşimler

Fesoterodinin diğer antimuskarinik ajanlarla ve antikolinergik özellikleri olan tıbbi ürünler (örn. amantadin, trisiklik antidepresanlar, bazı nöroleptikler) ile birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır, çünkü bu durum terapötik- ve yan-etkilerin daha da belirginleşmesine neden olabilir (örn. konstipasyon, ağız kuruluğu, uyku hali, üriner retansiyon).

Fesoterodin, metoklopramid gibi gastrointestinal sistem motilitesini uyaran tıbbi ürünlerin etkisini azaltabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

In vitro veriler aktif fesoterodin metabolitinin klinik açıdan anlamlı plazma konsantrasyonlarında CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmediğini ya da CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 veya 3A4'ü indüklemeyi göstermektedir. Bu nedenle, fesoterodinin bu enzimler tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin klerensini değiştirmesi olası değildir.

CYP3A4 İnhibitörleri

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri

Fesoterodin ile birlikte günde iki kez 200 mg ketokonazol uygulanarak CYP3A4'ün inhibisyonunu takiben, fesoterodinin aktif metabolitinin C_{max} ve EAA değeri CYP2D6 hızlı metabolize edicilerde sırasıyla 2 ve 2,3 kat, CYP2D6 yavaş metabolize edicilerde ise 2,1 ve 2,5 kat artmıştır. Bu nedenle, fesoterodinin maksimum dozu güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (örn. atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (ve tüm ritonavir destekli proteaz inhibitörü-tedavi programları), sakonavir ve telitromisin (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4) aynı anda kullanıldığında 4 mg ile sınırlandırılmalıdır.

Orta kuvvette CYP3A4 inhibitörleri

Orta kuvvette bir CYP3A4 inhibitörü olan flukonazolün günde 2 kez 200 mg dozda 2 gün boyunca fesoterodin ile birlikte uygulanması ile CYP3A4'ün blokajını takiben, fesoterodinin aktif metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %19 ve %27 artmıştır. Orta kuvvette CYP3A4 inhibitörleri (eritromisin, flukonazol, diltiazem, verapamil ve greyfurt suyu gibi) varlığında doz ayarlamaları önerilmemektedir.

Zayıf CYP3A4 inhibitörleri

Zayıf CYP3A4 inhibitörlerinin etkisi incelenmemiştir; fesoterodin farmakokinetiğini orta kuvvette CYP3A4 inhibitörlerinden fazla etkilemeleri beklenmemektedir.

CYP3A4 indükleyiciler

8 mg oral fesoterodin ile birlikte günde bir kez 600 mg rifampisin uygulanması ile CYP3A4'ün indüklenmesini takiben, fesoterodinin aktif metabolitinin C_{max} ve EAA değeri sırasıyla yaklaşık %70 ve %75 oranında azalmıştır.

CYP3A4'ün indüklenmesi subterapötik plazma seviyelerine yol açabilir. CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım (örn. karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fenitoin, Sarı Kantaron [St. John's Wort]) önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP2D6 inhibitörleri

CYP2D6 inhibitörleriyle etkileşim klinik olarak test edilmemiştir. Aktif metabolitin ortalama C_{max} ve EAA değeri, hızlı metabolize ediciler ile karşılaştırıldığında CYP2D6 yavaş metabolize edicilerde sırasıyla 1,7 kat ve 2 kat daha yüksektir. Güçlü bir CYP2D6 inhibitörüyle birlikte uygulanması maruziyet ve istenmeyen etkilerde artışla sonuçlanabilir. 4 mg'a kadar bir doz azaltımı gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Oral kontraseptifler

Fesoterodin oral hormonal kontrasepsiyon ile ovülasyonun baskılanmasını zayıflatmaz. Fesoterodinin varlığında etinilestradiyol ve levonorgestrel içeren kombine oral kontraseptiflerin plazma konsantrasyonlarında değişiklik olmaz.

Varfarin

Sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilen bir klinik çalışma günde bir kere alınan 8 mg fesoterodinin, tek doz varfarinin farmakokinetiği veya antikoagülan aktivitesi üzerinde belirgin bir etkisi bulunmadığını göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, insanlarda doğurganlık verilerinin olmadığı konusunda bilgilendirilmeli ve fesoterodin yalnızca bireysel riskler ve faydalar dikkate alınarak verilmelidir.

Gebelik dönemi

FOSETAZ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

FOSETAZ'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda fesoterodin için yürütülen üreme toksisitesi çalışmalarında minör embriyotoksisite görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Hayvan üreme çalışmalarında, organogenez sırasında hamile farelere ve tavşanlara fesoterodin oral uygulanması, EAA'ya dayalı olarak sırasıyla, önerilen en yüksek insan dozunun 6 ve 3 katı olan maternal maruziyetlerde fetotoksisite ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Fesoterodinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; bu nedenle FOSETAZ ile tedavi sırasında emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fesoterodinin insan doğurganlığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için klinik çalışma yapılmamıştır. Farelerde en yüksek insan dozunun yaklaşık 5 ila 19 katı maruz kalmalardan elde edilen bulgular, dişi doğurganlığı üzerinde bir etki olduğunu göstermektedir; ancak, bu hayvan bulgularının klinik karşılığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, insanlarda doğurganlık verilerinin olmadığı konusunda bilgilendirilmeli ve FOSETAZ yalnızca bireysel riskler ve faydalar dikkate alınarak verilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FOSETAZ araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minimum etkiye sahiptir. Diğer

antimuskarinik ajanlarla olduğu gibi, bulanık görme, sersemlik ve somnolans gibi olası yan etkilerin oluşumu nedeniyle araba ya da makina kullanırken dikkat edilmesi gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Fesoterodinin güvenliliği, 780 tanesi plasebo alan toplam 2859 aşırı aktif mesaneli hastada yapılan plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Fesoterodinin farmakolojik özellikleri nedeniyle tedavi ağız kuruluğu, göz kuruluğu, dispepsi ve konstipasyon gibi hafif ve orta şiddette antimuskarinik etkilere neden olabilir. Üriner retansiyon nadiren oluşabilir.

Çok yaygın olarak görülen tek olay olan ağız kuruluğu, fesoterodin grubunda %28,8 oranında bir sıklıkta görülürken, plasebo grubunda %8,5 oranında görülmüştür. İstenmeyen etkilerin büyük bir çoğunluğu, uzun-dönemli tedavi sonrasında oluşabilecek ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülen üriner retansiyon ya da 200 ml'nin üzerinde işeme sonrası kalıntı idrar olarak sınıflandırılan olgular hariç, tedavinin ilk haftasında oluşmuştur.

Plasebo-kontrollü çalışmalarda tedavi sırasında ortaya çıkan tüm istenmeyen etkiler organ sistemi ve sıklık açısından aşağıda listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$) olarak tanımlanmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Üriner sistem enfeksiyonu

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Seyrek: Konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tat alma bozukluğu, somnolans

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kuruluğu

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, palpasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Boğaz kuruluğu

Yaygın olmayan: Boğaz ağrısı (faringolaringeal ağrı), öksürük, burunda kuruluk

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın: Abdominal ağrı, diyare, dispepsi, konstipasyon, mide bulantısı

Yaygın olmayan: Abdominal rahatsızlık, şişkinlik, gastroözofajial reflü

Seyrek: Oral hipoestezi

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: ALT'de artış, GGT'de artış

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, cilt kuruluğu, kaşıntı

Seyrek: Anjiyoödem, ürtiker

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Dizüri

Yaygın olmayan: Üriner retansiyon (rezidüel idrar hissi; miksiyon bozukluğu dahil), idrara çıkmada zorluk

Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Fesoterodinle yapılan klinik çalışmalarda ortaya çıkma sıklığı plasebo grubundakinden farklı olmayan, karaciğer enzimleri belirgin oranda artmış olgular bildirilmiştir. Fesoterodin tedavisiyle ilişkisi tam bilinmemektedir.

4 mg fesoterodin ile tedavi edilen 782 hastanın, 8 mg fesoterodin ile tedavi edilen 785 hastanın, 12 mg fesoterodin ile tedavi edilen 222 hastanın ve plasebo ile tedavi edilen 780 hastanın elektrokardiyogramları çekilmiştir. Fesoterodin ile tedavi edilen hastalarda kalp hızı düzeltilmiş QT aralığı plasebo ile tedavi edilen hastalarda görülenden farklı olmamıştır. Başlangıç sonrası ≥ 500 ms olan QTc insidans oranları ya da ≥ 60 ms'lik QTc artışı 4 mg fesoterodinde %1,9, 8 mg'da %1,3, 12 mg'da %1,4 ve plaseboda %1,5'dir. Bu bulguların klinik anlamı her bir hastanın risk faktörlerine ve mevcut duyarlılıklarına bağlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası araştırmalarda, genellikle fesoterodin tedavisinin ilk haftasında kateterizasyon gerektiren üriner retansiyon bildirilmiştir. Bu hastalar çoğunlukla benign prostat hiperplazisi geçmişi olan yaşlı (≥ 65 yaş), erkek hastalardır (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Fesoterodin dahil antimuskarinik maddelerde doz aşımı şiddetli antikolinergik etkilerle sonuçlanabilir. Tedavinin semptomatik ve destekleyici özellikte olması gerekir. Doz aşımı durumunda EKG takibi önerilmektedir; QT uzamasının giderilmesinde kullanılan standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Fesoterodin klinik çalışmalarda 28 mg/gün'e varan dozlarda güvenli bir şekilde uygulanmıştır.

Fesoterodin ile doz aşımı durumunda gastrik lavaj uygulayıp, aktif kömür veriniz. Semptomları aşağıdaki şekilde tedavi ediniz:

- Şiddetli santral antikolinergik etkiler (örn. halüsinasyonlar, şiddetli uyarılma); fizostigmin ile tedavi ediniz.

- Konvülsiyonlar ya da belirgin uyarılma: benzodiazepinlerle tedavi ediniz
- Solunum yetmezliği: yapay solunum ile tedavi ediniz
- Taşikardi: beta-blokerlerle tedavi ediniz
- Üriner retansiyon: Kateterizasyon ile tedavi ediniz
- Midriyazis: pilokarpin içeren göz damlalarıyla tedavi ediniz ve/veya hastayı karanlık bir odaya alınız

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Üriner antispazmodikler, Ürolojik ilaçlar (İdrar sıklığı ve inkontinans için ilaçlar) ATC kodu: G04BD11.

Fesoterodin kompetitif, spesifik bir muskarinik reseptör antagonistidir. Spesifik-olmayan plazma esterazları tarafından hızlı ve yaygın bir şekilde, fesoterodinin temel aktif farmakolojik unsuru olan, primer aktif metaboliti 5-hidroksimetil türevine hidrolize edilir.

4 mg ve 8 mg sabit fesoterodin dozlarının etkililiği iki Faz 3 randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, 12 haftalık çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya ortalama 58 yaşında (yaş aralığı: 19-91) kadın (%79) ve erkek (%21) hastalar dahil edilmiştir. Hastaların %33'ü ≥ 65 yaş, %11'i ise ≥ 75 yaş olmuştur.

Tedavi sonunda fesoterodin ile tedavi edilen hastaların 24 saatteki miksiyon sayısında ve 24 saatteki sıkışma inkontinansı dönemleri sayısında plaseboya göre istatistiksel açıdan anlamlı azalmalar görülmüştür. Aynı şekilde, yanıt oranı (4-puanlı bir Tedaviden Faydalanma Ölçeği kullanılarak ölçülen, durumlarını “büyük ölçüde düzeldi” ya da “düzeldi” şeklinde bildiren hastaların yüzdesi) plasebo ile karşılaştırıldığında fesoterodinle anlamlı oranda daha yüksek olmuştur. Ayrıca, fesoterodin miksiyon hacimindeki ortalama değişimi ve haftalık idrarı tutma günü sayısındaki ortalama değişimi düzeltmiştir (bkz. Tablo 1).

Tablo 1: Tedavi sonunda birincil ve seçili ikincil sonlanım noktalarında başlangıca göre ortalama değişimler

	Çalışma 1				Çalışma 2		
Parametre	Plasebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg	Etkin karşılaştırma	Plasebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
24 saatteki miksiyon sayısı#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Başlangıç	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Başlangıca göre değişim	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-değeri		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Yanıt verenlerin oranı (tedaviye yanıt) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Oran	%53,4	%74,7	%79,0	%72,4	%45,1	%63,7	%74,2
p-değeri		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001

24 saatteki sıkışma inkontinans dönemi sayısı							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Başlangıç	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Başlangıca göre değişim	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-değeri		0,001	<0,001			0,003	<0,001
İdrarın hafta bazında tutulduğu gün sayısı							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Başlangıç	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Başlangıca göre değişim	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-değeri		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Miksiyon başına idrar hacmi (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Başlangıç	150	160	154	154	159	152	156
Başlangıca göre değişim	10	27	33	24	8	17	33
p-değeri		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

birincil sonlanım noktaları

Kardiyak elektrofizyoloji: 4 mg ve 28 mg fesoterodinin QT aralığı üzerindeki etkisi 45 ila 65 yaşları arasındaki 261 erkek ve kadın hastada 3 günlük bir sürede günde bir kez tedavi uygulaması yapılan çift-kör, randomize, plasebo ve pozitif kontrollü (400 mg moksifloksasin) paralel grup tasarımlı bir çalışmada ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. QTc'deki başlangıca göre değişim Fridericia düzeltme yöntemi ile aktif tedavi grubu ve plasebo grubu arasında herhangi bir farklılık göstermemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Fesoterodin hızlıca di-esterifiye olarak aktif metaboliti (R)-2-(3-diizopropilamino-1- fenilpropil)-4-hidroksimetil-fenol veya bir muskarinik reseptör antagonisti olan 5-hidroksimetil tolterodine dönüşür.

Emilim:

Oral uygulamayı takiben spesifik-olmayan plazma esterazlarının oluşturduğu hızlı ve kapsamlı hidroliz nedeniyle plazmada fesoterodin tespit edilmemiştir.

Aktif metabolitin biyoyararlanımı %52'dir. Maksimum plazma seviyelerine yaklaşık 5 saat sonra ulaşılmaktadır. Terapötik plazma seviyelerine ilk fesoterodin uygulamasından sonra ulaşılmaktadır. Çoklu-doz uygulaması sonrasında birikim oluşmamaktadır.

Dağılım:

Albümin ve alfa-1-asit glikoproteine yaklaşık olarak %50 bağlanma ile aktif metabolitin plazma proteinlerine bağlanması düşüktür. Aktif metabolitin intravenöz infüzyonu sonrasındaki dağılımının ortalama kararlı durum hacmi 169 L'dir.

Biyotransformasyon:

Oral uygulamayı takiben fesoterodin hızlı ve kapsamlı bir şekilde aktif metabolitine hidrolize olur. Aktif metabolit karaciğerde CYP2D6 ve CYP3A4'ün de katılımı ile daha ileri derecede metabolize olarak karboksi, karboksi-N-desisopropil ve N-desisopropil metabolitlerine dönüşür. Bu metabolitlerin hiçbiri fesoterodinin antimuskarinik aktivitesine belirgin oranda katkıda bulunmaz. Aktif metabolitin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri CYP2D6 yavaş metabolizörlerinde hızlı metabolizörlere kıyasla sırasıyla 1,7 ve 2 kat daha fazladır.

Eliminasyon:

Hepatik metabolizma ve böbreklerden atılım aktif metabolitin eliminasyonuna belirgin oranda katkı sağlar. Fesoterodinin oral yolla uygulanmasını takiben, uygulanan dozun yaklaşık %70'i idrarda aktif metabolit (%16), karboksi metaboliti (%34), karboksi-N-desisopropil metaboliti (%18) ve N-desisopropil metaboliti (%1) olarak bulunur, çok az bir kısmı ise (%7) feçeste bulunur. Oral uygulamayı takiben aktif metabolitin nihai yarı ömrü yaklaşık 7 saattir ve emilim oranıyla sınırlıdır.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Fesoterodinin 4 mg ile 28 mg arasındaki dozlarda tek ya da çoklu-dozda oral uygulamalarını takiben oluşan aktif metabolitin plazma konsantrasyonları dozla doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet: Bu alt popülasyonlar için doz ayarlaması önerilmemektedir. Fesoterodinin farmakokinetiği yaş ve cinsiyetten anlamlı oranda etkilenmemektedir.

Pediyatrik hastalar: Fesoterodinin farmakokinetiği pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği: Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği (GFR 30-80 ml/dk) olan hastalarda aktif metabolitin C_{maks} ve EAA değerleri sağlıklı gönüllülere göre sırasıyla 1.5 ila 1,8 kat oranında artış göstermiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği (GFR <30 ml/dk) olan hastalarda ise, C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla 2 ve 2,3 kat artmıştır.

Karaciğer yetmezliği: Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh B), aktif metabolitin C_{maks} ve EAA değerleri sağlıklı gönüllülere kıyasla sırasıyla 1,4 ve 2,1 kat oranında artış göstermiştir. Fesoterodinin şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik-dışı güvenlik farmakolojisi, genel toksisite, genotoksisite ve karsinogenesis çalışmaları etken maddenin farmakolojik etkisiyle bağlantılı olanlar hariç klinik açıdan bağlantılı herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Üreme çalışmaları annedeki toksik dozlara yakın dozlarda az miktarda embriyotoksisite olduğunu göstermiştir (rezorpsiyon sayısında artış, implantasyon-öncesi ve implantasyon-sonrası kayıplar).

Fesoterodinin aktif metabolitinin subterapötik konsantrasyonlarının klonlanmış insan eter-à-go-go'yla bağlantılı gen (hERG) kanallarında K^+ 'i engellediği ve köpekden izole edilen Purkinje liflerindeki (%70 ve %90 repolarizasyon) etki potansiyelini uzattığı gösterilmiştir. Buna karşın, bilinci yerinde olan köpeklere günde bir kez 8 mg fesoterodin uygulanmasını takiben aktif metabolitin hızlı metabolizör olan insan deneklerdeki piksiz ortalama plazma konsantrasyonundan en az 33 kat daha yüksek, zayıf CYP2D6 metabolizörü olan deneklerde ölçülenden ise 21 kat daha yüksek plazma konsantrasyonlarında QT aralığı ve QTc aralığında etki görülmemiştir.

Farelerde doğurganlık ve erken embriyonik gelişim üzerine yapılan bir araştırmada, 45 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda fesoterodinin erkek üreme fonksiyonu veya doğurganlık üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. 45 mg/kg/gün dozlarında çiftleşmeden önce 2 hafta boyunca fesoterodin verilen ve gebeliğin 7. gününe kadar devam edilen dişi farelerde daha az sayıda korpus luteum, implantasyon bölgesi ve canlı fetus gözlenmiştir. Hem maternal herhangi bir etki görülmeyen seviye (NOEL) ve hem de üreme ile erken embriyonik gelişim üzerine etkiler için NOEL 15 mg/kg/gün'dür. EAA'ya dayanarak, sistemik maruziyet, farelerde en yüksek insan dozundan 0,6 ila 1,5 kat daha yüksekken; pik plazma konsantrasyonlarına dayanarak, farelerdeki maruziyet 5 ila 9 kat daha yüksektir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen) ve mikrokristalin selüloz (E460)

Mannitol (E421)

Hipromelloz (K100) (E464)

Hipromelloz (K4M) (E464)

Talk (E553b)

Kolloidal silikon dioksit (E551)

Gliseril dibehenat

Film kaplama içeriği:

Opadry II Blue 85G505038*

*Bileşimi: Polivinil alkol-part. Hidrolize (E1203), talk (E553b), titanyum dioksit (E171), makrogol/PEG (E1521), lesitin (soya) (E322), FD&C mavi #2/indigo karmin AL %3 - %5 (E132), FD&C mavi #2/indigo karmin alüminyum lake (E132)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında tutunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FOSETAZ 4 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet 14, 28 ve 84 tablet içeren karton kutularda alüminyum folyo – alüminyum folyo blister içinde paketlenmiştir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No: 4

34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

Tel: 0212 366 84 00

Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2022/709

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.11.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ