

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фезотекоп 4 mg таблетки с удължено освобождаване

Fesotecon 4 mg prolonged-release tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 4 mg фезотеродинов фумарат (fesoterodine fumarate), съответстващ на 3,1 mg фезотеродин (fesoterodine).

### Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка с удължено освобождаване 4 mg съдържа 127,125 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Светлосини, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери  $13,1 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$  x  $6,6 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$  и гравирани от едната страна с числото '4'.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптомите (по-често уриниране и/или неотложни позиви за уриниране и/или инконтиненция), които може да се появят при възрастни пациенти със синдром на свръхвъзбудим пикочен мехур.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни (включително в старческа възраст)

Препоръчителната начална доза е 4 mg веднъж дневно. В зависимост от индивидуалния отговор на всеки пациент дозата може да бъде увеличена до 8 mg веднъж дневно.

Максималната дневна доза е 8 mg.

Цялостен ефект от лечението се наблюдава между 2 и 8 седмици. Следователно е препоръчително, след 8 седмици лечение, да се преоцени ефективността за индивидуалния пациент.

При лица с нормална бъбречна и чернодробна функция, при които едновременно се прилагат мощни инхибитори на СYP3A4, максималната дневна доза на Фезотекоп трябва да бъде 4 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

ИЗДАТЕЛСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рез. №	20250193
Разрешение №	69138 / 16-06-2025
ВГ/МА/МР -	✓
Одобрение №	✓



### Специални популации

#### Бъбречно и чернодробно увреждане

Следващата таблица показва препоръките за дневно дозиране при лица с бъбречно или чернодробно увреждане, при отсъствието или наличието на умерени и мощни инхибитори на СУРЗА4 (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.2).

		Умерени <sup>(3)</sup> или мощни <sup>(4)</sup> СУРЗА4-инхибитори		
		Няма	Умерен	Мощен
Бъбречно увреждане <sup>(1)</sup>	Леко	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Трябва да се избягва
	Умерено	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Противопоказан
	Тежко	4 mg	Трябва да се избягва	Противопоказан
Чернодробно увреждане	Леко	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Трябва да се избягва
	Умерено	4 mg	Трябва да се избягва	Противопоказан

(1) Лека GFR (степен на гломерулна филтрация) = 50-80 ml/min; Умерена GFR = 30-50 ml/min;  
Тежка GFR = <30 ml/min  
(2) Внимателно увеличаване на дозата. Вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2  
(3) Умерени СУРЗА4 инхибитори. Вж. точка 4.5  
(4) Мощни СУРЗА4 инхибитори. Вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5

Фезотекон е противопоказан при лица с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Фезотекон при деца и юноши под 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Таблетките се приемат веднъж дневно с течност и се гълтат цели. Фезотекон може да се прилага със или без храна.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

- Ретенция на урина;
- Стомашна ретенция;
- Неконтролирана тесноъгълна глаукома;
- Миастения гравис;
- Тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C)
- Едновременно приложение на мощни инхибитори на СУРЗА4 при лица с умерено до тежко чернодробно или бъбречно увреждане;
- Тежък улцерозен колит;
- Токсичен мегаколон.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Фезотекон трябва да се прилага внимателно при пациенти с:

- Клинично значима обструкция на изхода на пикочния мехур, с риск от развитие на уринарна ретенция (напр. клинично значимо увеличение на простата, поради доброкачествена простатна хиперплазия, вж. точка 4.3);
- Обструктивни стомашно-чревни нарушения (напр. стеноза на пилора);



- Гастро-езофагеален рефлукс и/или при пациенти, които едновременно приемат лекарствени продукти (като перорални бифосфонати), които могат да причинят или обострят езофагит;
- Намален мотилитет на стомашно-чревния тракт;
- Автономна невропатия;
- Контролирана тесногълна глаукома.

Необходимо е повишено внимание, когато се предписва или повишава постепенно дозата на фезотеродин при пациенти, при които се очаква повишена експозиция на активния метаболит (вж. точка 5.1):

- Чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2);
- Бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2);
- Едновременно прилагане на мощни или умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.2 и 4.5);
- Едновременно прилагане на мощен CYP2D6-инхибитор (вж. точки 4.5 и 5.2).

#### Повишаване на дозата

При пациенти с комбинация от тези фактори, се очаква допълнително увеличаване на експозицията. Възможно е да се проявят дозозависими антиму斯卡ринови нежелани реакции. В популации, при които дозата може да бъде увеличена до 8 mg веднъж дневно, повишаването на дозата трябва да бъде предшествано от оценка на индивидуалния отговор и поносимостта.

Трябва да се изключат органични причини, преди да се обмисли лечение с антиму斯卡ринови средства. Все още не са установени безопасността и ефикасността при пациенти с неврогенна причина за детрузорната свръхактивност.

Преди лечение с фезотеродин трябва да бъдат оценени и други причини за често уриниране (лечение на сърдечна недостатъчност или бъбречно заболяване). При наличие на уроинфекция трябва да се предприемат подходящи терапевтични мерки/да се започне антибактериална терапия.

#### Ангиоедем

Съобщаван е ангиоедем при фезотеродин, който в някои случаи е настъпил след първия прием. При поява на ангиоедем, приемът на фезотеродин трябва да се прекрати и веднага да се приложи съответно лечение.

#### Мощни CYP3A4 индуктори

Не се препоръчва едновременното приложение на фезотеродин и мощни индуктори на CYP3A4 (т.е. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион) (вж. точка 4.5).

#### Удължаване на QT интервала

Фезотекон трябва да се прилага с внимание при пациенти с риск от удължаване на QT-интервала (напр. хипокалемия, брадикардия и едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала) и съответни предходни сърдечни заболявания (напр. миокардна исхемия, аритмия, застойна сърдечна недостатъчност), (вж. точка 4.8). Това важи особено при приемане на мощни CYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.1).

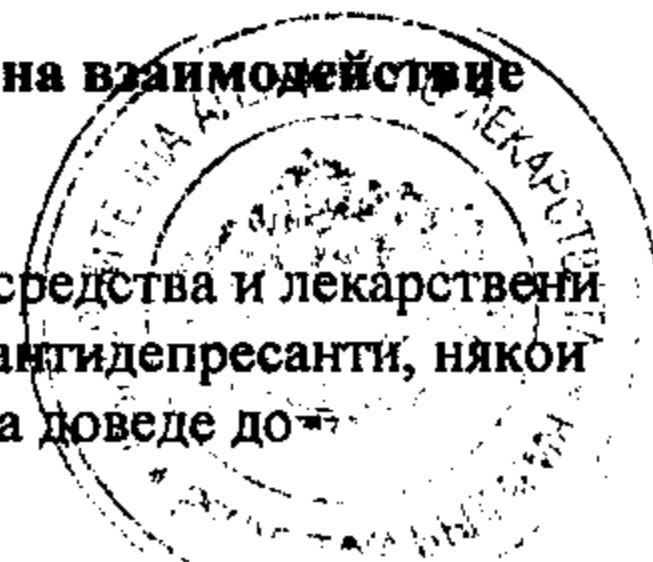
#### Лактоза

Таблетките с удължено освобождаване Фезотекон съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Фармакологични взаимодействия

Едновременното приложение на фезотеродин с други антиму斯卡ринови средства и лекарствени продукти с антихолинергични свойства (напр. амантадин, трициклически антидепресанти, някои невролептици), трябва да се извършва внимателно, тъй като това може да доведе до



по-изразени терапевтични и нежелани реакции (напр. запек, сухота в устата, сънливост, ретенция на урина).

Фезотеродин може да намали ефекта на лекарствени продукти, които стимулират мотилитета на гастроинтестиналния тракт като метоклопрамид.

#### **Фармакокинетични взаимодействия**

*In vitro* данните показват, че активният метаболит на фезотеродин не инхибира CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A4 и не индуцира CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 или 3A4 в клинично значими плазмени концентрации. Следователно е малко вероятно фезотеродин да променя клирънса на лекарствените продукти, които се метаболизират от тези ензими.

#### ***Инхибитори на CYP3A4***

##### ***Мощни CYP3A4 инхибитори***

След инхибиране на CYP3A4 при едновременно приложение на 200 mg кетоконазол два пъти дневно, C<sub>max</sub> и AUC на активния метаболит на фезотеродин са се повишили съответно 2,0 и 2,3 пъти при пациенти със засилен CYP2D6 метаболизъм и 2,1 и 2,5 пъти при пациенти със слаб CYP2D6 метаболизъм. Затова, максималната доза фезотеродин, трябва да се ограничи до 4 mg, когато се използва едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. атазанавир, кларитромицин, идинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир (и всички подпомогнати от ритонавир терапевтични режими с протеазни инхибитори), саквинавир и телитромицин (вж. точки 4.2 и 4.4)).

##### ***Умерени инхибитори на CYP3A4***

След блокиране на CYP3A4 при едновременно прилагане на умерения CYP3A4 инхибитор флуконазол 200 mg два пъти дневно в продължение на 2 дни, C<sub>max</sub> и AUC на активния метаболит на фезотеродин нарастват съответно приблизително 19% и 27%. Не се препоръчва коригиране на дозовия режим при наличие на умерен CYP3A4 инхибитор (напр. еритромицин, флуконазол, дилтиазем, верапамил и сок от грейпфрут).

##### ***Слаби CYP3A4 инхибитори***

Ефектът на слабите CYP3A4 инхибитори (напр. симетидин) не е проучен; не се очаква да превъзхожда ефекта на умерен инхибитор.

##### ***Индуктори на CYP3A4***

След индукция на CYP3A4 при едновременно приложение на 600 mg рифампицин веднъж дневно, C<sub>max</sub> и AUC на активния метаболит на фезотеродин са намалели съответно с около 70 % и 75 %, след перорално приложение на 8 mg фезотеродин.

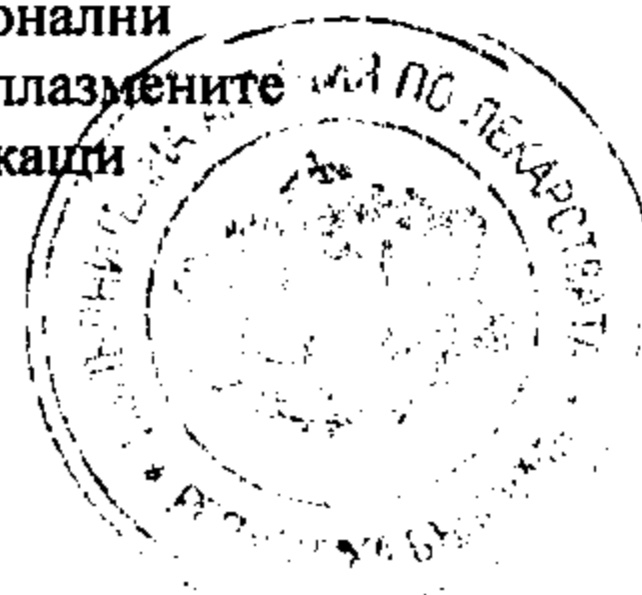
Индукцията на CYP3A4 може да доведе до по-ниски от терапевтичните плазмени нива. Не се препоръчва едновременно приложение с индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион) (вж. точка 4.4.).

##### ***Инхибитори на CYP2D6***

Взаимодействието с инхибитори на CYP2D6 не е клинично проучено. Средните стойности на C<sub>max</sub> и AUC на активния метаболит са съответно 1,7 и 2 пъти по-високи при CYP2D6-бавно метаболизирани, в сравнение с бързо метаболизирани. Едновременното приложение на мощен инхибитор на CYP2D6 може да доведе до повишена експозиция и нежелани реакции. Може да се наложи намаляване на дозата до 4 mg (вж. точка 4.4).

##### ***Перорални контрацептивни средства***

Фезотеродин не нарушава потискането на овулацията от пероралните хормонални контрацептивни средства. При наличието на фезотеродин, няма промени в плазмените концентрации на комбинирани перорални контрацептивни средства, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел.



### Варфарин

Клинично проучване при здрави доброволци е показало, че фезотеродин 8 mg веднъж дневно няма значим ефект върху фармакокинетиката или антикоагулантната активност на единична доза варфарин.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на фезотеродин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват слаба ембрионална токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Не се препоръчва прилагането на Фезотекон по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали фезотеродин се екскретира с кърмата при хора; следователно кърменето не се препоръчва по време на лечението с Фезотекон.

### Фертилитет

Не са проведени клинични изпитвания за оценка на ефекта на фезотеродин върху фертилитета при хора. Фезотеродиновият фумарат няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет при мишки или някакви ефекти върху репродуктивната функция или ранното ембрионално развитие на фетуса при мишки (за подробни данни вижте точка 5.3). Жените с детороден потенциал трябва да бъдат информирани за липсата на данни за фертилитета и Фезотекон трябва да бъде прилаган само след преценка на индивидуалните рискове и ползи.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Фезотекон повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се внимава при шофиране или работа с машини, поради възможната поява на нежелани реакции като замъглено виждане, замаяност и сомнолентност (вж. точка 4.8).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на фезотеродин е оценена в плацебо-контролирани клинични проучвания при общо 2 859 пациенти със свръхвъзбудим пикочен мехур, 780 от които са получавали плацебо.

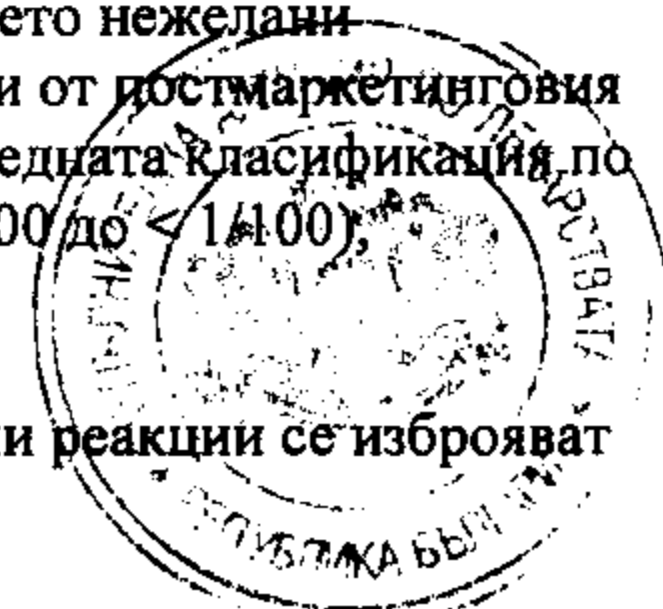
Поради фармакологичните характеристики на фезотеродин, лечението може да причини леки до умерени антиму斯卡ринови ефекти като сухота в устата, сухота в очите, диспепсия и запек. Уринарна ретенция може да възникне рядко.

Сухота в устата, единствената много честа нежелана реакция, се е появила с честота 28,8 % в групата на фезотеродин, сравнено с 8,5 % в групата на плацебо. Повечето нежелани лекарствени реакции са се появили през първия месец от лечението с изключение на случаите, класифицирани като задръжка на урина или остатъчна урина след изпразване повече от 200 ml, което може да се появи след продължително лечение и са по-чести при мъже, отколкото при женски индивиди.

### Табличен списък на нежеланите реакции

В следващата таблица е посочена честотата на появилите се при лечението нежелани лекарствени реакции при плацебо-контролирани клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит. Съобщените нежелани лекарствени реакции в таблицата са със следната класификация по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват



в низходящ ред по отношение на тежестта.

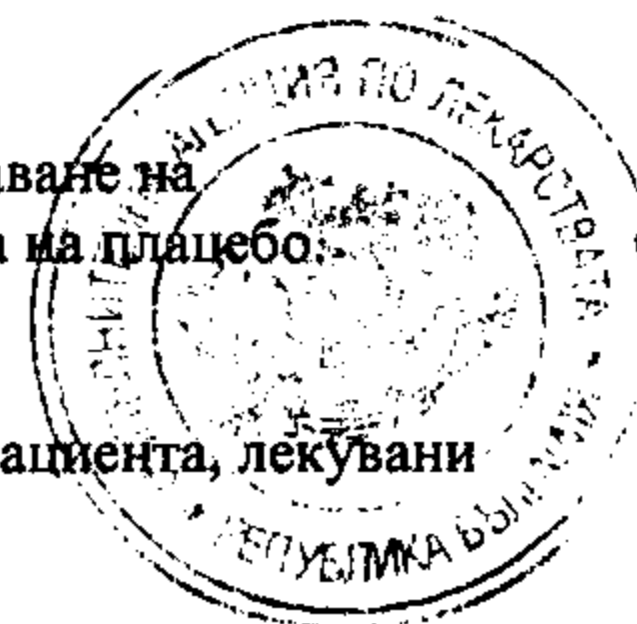
Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации			Уроинфекции	
Психични нарушения		Безсъние		Състояние на обърканост
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие	Дисгезия, сомнолентност	
Нарушения на очите		Сухота в очите	Замъглено зрение	
Нарушения на ухото и лабиринта			Световъртеж	
Сърдечни нарушения			Тахикардия, палпитации	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Сухота в гърлото	Болки във фаринкса и ларинкса; Кашлица; Сухота в носа	
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Коремна болка; Диария; Диспепсия; Залек; Гадене	Абдоминален дискомфорт; Отделяне на газове; Гастро-езофагеален рефлукс	
Хепатобилиарни нарушения			Повишен ALT; повишен GGT	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив; сухота на кожата; пруритус	Ангиоедем, уртикария
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия	Ретенция на урина (вкл. усещане за остатъчна урина; нарушения на микцията); затруднено начало на уринирането	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора	

Описание на избрани нежелани реакции

При клиничните изпитвания на фезотеродин случаите със значително повишаване на чернодробните ензими са били с честота, която не се е различавала от групата на плацебо.

Връзката с лечението с фезотеродин не е ясна.

Направени са електрокардиограми на 782 пациента, лекувани с 4 mg, на 785 пациента, лекувани



с 8 mg, на 222 пациента, лекувани с 12 mg фезотеродин, и на 780 пациента, получавали плацебо. Коригираният към сърдечната честота QT-интервал при пациентите, лекувани с фезотеродин не се е различавал от този, видян при пациентите на плацебо. Честотата на случаите с QTc  $\geq$  500 ms след изходната точка или с удължаване на QTc  $\geq$  60 ms е съответно 1,9%, 1,3%, 1,4% и 1,5% за 4 mg, 8 mg, 12 mg фезотеродин и плацебо. Клиничната значимост на тези данни ще зависи от индивидуалния рисков фактор на пациента и настоящата чувствителност (вж. точка 4.4).

Описани са постмаркетингови случаи на уринарна ретенция, изискваща катетеризация, обикновено през първата седмица от лечението с фезотеродин. Те включват предимно пациенти в старческа възраст ( $\geq$  65 години), от мъжки пол с анамнеза, съответстваща на доброкачествена простатна хиперплазия (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Предозирането на антиму斯卡ринови средства, включително фезотеродин, може да доведе до тежки антихолинергични ефекти. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. В случай на предозиране се препоръчва проследяване на ЕКГ; трябва да се предприемат стандартни поддържащи мерки за овладяване удължаването на QT-интервала. При клинични проучвания фезотеродин е бил прилаган безопасно в дози до 28 mg/ден.

В случай на предозиране на фезотеродин, трябва да се направи стомашна промивка на пациентите и да им се даде активен въглен. Симптомите трябва да се лекуват както следва:

- Тежки централни антихолинергични ефекти (напр. халюцинации, силна възбуда) – да се лекуват с физостигмин;
- Конвулсии или изразена възбудимост – да се лекуват с бензодиазепини;
- Дихателна недостатъчност – да се лекува с изкуствено дишане;
- Тахикардия – да се лекува с бета-блокери;
- Ретенция на урина – да се лекува с катетеризация;
- Мидриаза – да се лекува с капки за очи с пилокарпин и/или пациентът да бъде поставен в тъмно помещение.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Урологични лекарствени продукти, спазмолитици на пикочните пътища, АТС код: G04BD11.



### Механизъм на действие

Фезотеродин представлява специфичен конкурентен антагонист на мускариновите рецептори. Хидролизира се бързо и екстензивно от неспецифични плазмени естерази до 5-хидроксиметиллов дериват - неговият основен активен метаболит, който е основната активна фармакологична съставка на фезотеродин.

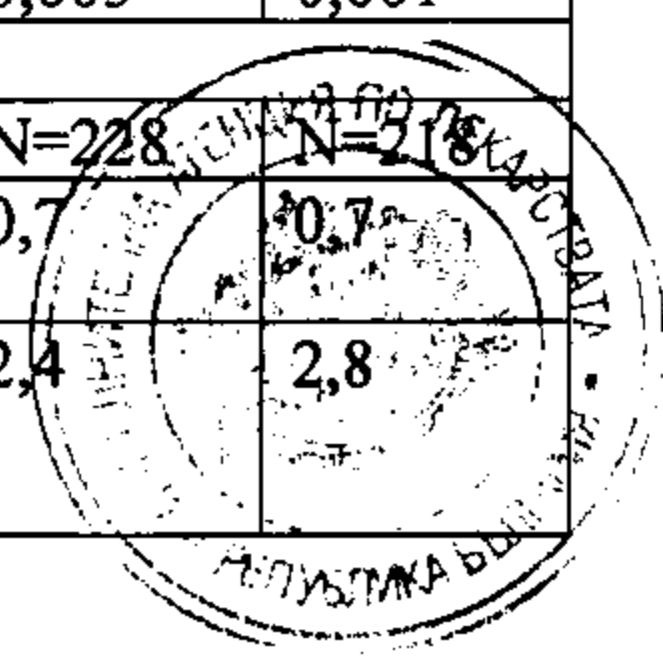
### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на фиксираните дози фезотеродин от 4 mg и 8 mg е оценена в рамките на две фаза 3 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с продължителност 12 седмици. Включени са пациенти от женски (79%) и мъжки пол (21%) на средна възраст 58 години (интервал 19 - 91 години). От тях 33% са били на възраст  $\geq 65$  години и 11% са били на възраст  $\geq 75$  години.

При пациентите, лекувани с фезотеродин, е имало статистически значимо средно намаляване на броя на микциите за 24 часа и на броя на пристъпите на инконтиненция за 24 часа в сравнение с плацебо в края на лечението. Също така, честотата на отговор (% пациенти, съобщили, че състоянието им се е "подобрило много" или "подобрило" по 4-степенна Скала за полза от лечението) е била значително по-висока за фезотеродин в сравнение с плацебо. Освен това фезотеродин е повишил средната промяна в отделеното за едно уриниране количество и средната промяна в броя на дните без инконтиненция за седмица в сравнение с плацебо (вж. Таблица 1 по-долу).

Таблица 1: Средни промени от изходната точка до края на лечението на първичните и избрани вторични крайни точки

Параметър	Проучване 1				Проучване 2		
	Плацебо	Фезотеродин 4 mg	Фезотеродин 8 mg	Активна съставка за сравнение	Плацебо	Фезотеродин 4 mg	Фезотеродин 8 mg
<b>Брой микции за 24 часа #</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Изходна точка	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Промяна спрямо изходната точка	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-стойност		< 0,001	< 0,001			0,032	0,001
<b>Брой пристъпи на инконтиненция за 24 часа</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Изходна точка	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Промяна спрямо изходната точка	-1,20	2,06	-2,27	1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-стойност		< 0,001	< 0,001			0,003	0,001
<b>Брой дни без инконтиненция на седмица</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Изходна точка	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Промяна спрямо изходната	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8



точка							
р-стойност		0,007	0,001			< 0,001	< 0,001
<b>Отделено количество на микция(ml)</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Изходна точка	150	160	154	154	159	152	156
Промяна спрямо изходната точка	10	27	33	24	8	17	33
р-стойност		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

# първични крайни точки на лечението

#### Електрофизиология на сърцето:

Ефектът на 4 mg и 8 mg фезотеродин върху QT-интервала е оценен детайлно в двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано и контролирано с активна съставка (моксифлоксацин 400 mg) проучване с паралелни групи на лечение веднъж дневно за период от 3 дни при 261 пациенти от мъжки и женски пол на възраст между 45 и 65 години. Промяната в QTc от изходната точка, базираща се на метода за корекция на Fridericia, не е показала никакви разлики между групите с активно лечение и с плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение фезотеродин не се открива в плазмата, поради бърза и екстензивна хидролиза от неспецифични плазмени естерази.

Бионаличността на активния метаболит е 52%. След перорално приложение на единична или многократна доза фезотеродин от 4 mg до 28 mg, плазмените концентрации на активния метаболит са пропорционални на дозата. Максимални плазмени нива се достигат след около 5 часа. Терапевтични плазмени нива се достигат след първия прием на фезотеродин. Не се установява акумулация след прилагане на многократна доза.

### Разпределение

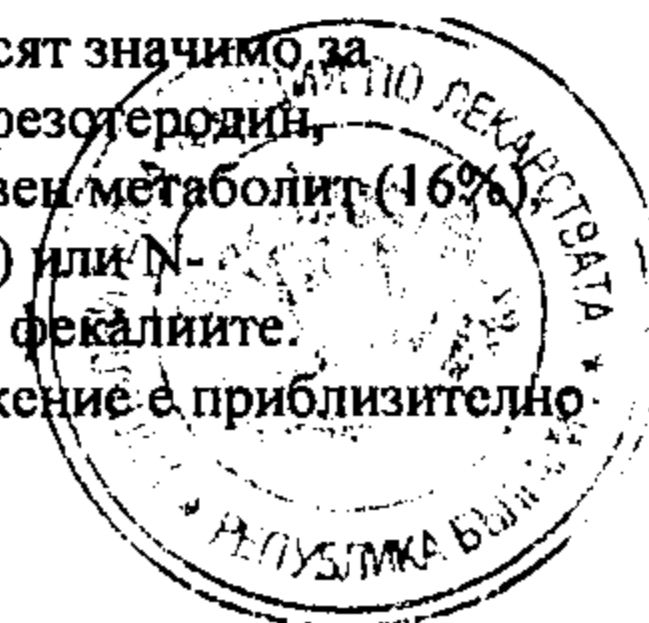
Свързването на активния метаболит с плазмените протеини е в ниска степен, като около 50% се свързват с албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният стационарен обем на разпределение след венозна инфузия на активния метаболит е 169 l.

### Биотрансформация

След перорално приложение, фезотеродин се хидролизира бързо и екстензивно до неговия активен метаболит. В последствие, активният метаболит се метаболизира в черния дроб до неговите карбокси, карбокси-N-десизопропилов и N-десизопропилов метаболити, с участието на CYP2D6 и CYP3A4. Никой от тези метаболити не допринася значително за антимускариновата активност на фезотеродин. Средните C<sub>max</sub> и AUC на активния метаболит са съответно до 1,7 и 2 пъти по-високи при CYP2D6-бавни метаболитизатори, в сравнение с бързите метаболитизатори.

### Елиминиране

Метаболизирането в черния дроб и екскрецията чрез бъбреците допринасят значимо за елиминирането на активния метаболит. След перорално приложение на фезотеродин, приблизително 70% от приложената доза се открива в урината като активен метаболит (16%) карбокси-метаболит (34%), карбокси-N-десизопропилов метаболит (18%) или N-десизопропилов метаболит (1%) и малко количество (7%) се открива във фекалиите. Терминалният полуживот на активния метаболит след перорално приложение е приблизително 7 часа и е лимитиран от скоростта на абсорбцията.



### Възраст и пол

Не се препоръчва адаптиране на дозата за тези субпопулации. Фармакокинетиката на фезотеродин не се влияе съществено от възрастта и пола.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на фезотеродин не е оценена при педиатрични пациенти.

### Бъбречно увреждане

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (гломерулна филтрация 30-80 ml/min) C<sub>max</sub> и AUC на активния метаболит са повишени съответно до 1,5 и 1,8 пъти в сравнение с тези при здрави индивиди. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация < 30 ml/min) C<sub>max</sub> и AUC са повишени съответно 2,0 и 2,3 пъти.

### Чернодробно увреждане

При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B), C<sub>max</sub> и AUC на активния метаболит са повишени съответно 1,4 и 2,1 пъти, в сравнение с тези при здрави индивиди. Фармакокинетиката на фезотеродин не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

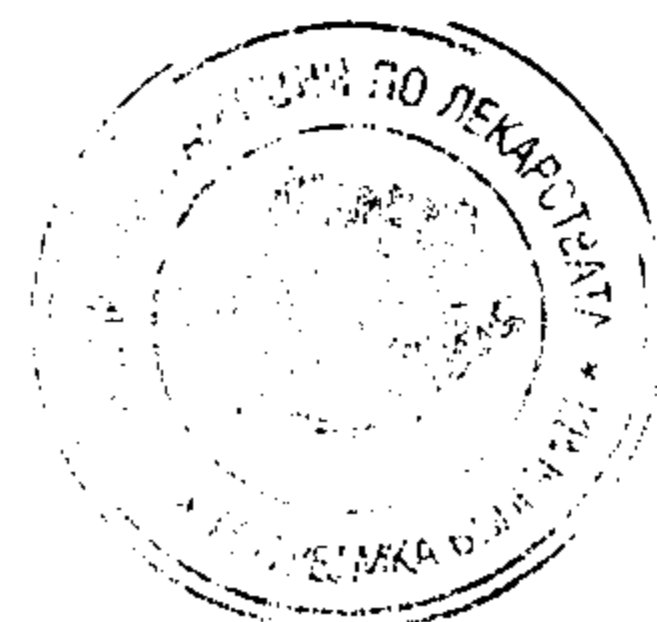
## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При неклиничните фармакологични проучвания за безопасност, обща токсичност, генотоксичност и карциногенност не са наблюдавани клинично значими ефекти, с изключение на тези, свързани с фармакологичните ефекти на активното вещество.

Репродуктивните проучвания са показвали незначителна ембриотоксичност в дози, близки до тези, токсични за майката (увеличен брой на резорбциите, преимплантационни и постимплантационни загуби).

Концентрации на активния метаболит на фезотеродин над терапевтичните са показали инхибиране потока на K<sup>+</sup>-йони в клонирани човешки ether-à-go-go-related ген (hERG) канали и удължаване продължителността на акционния потенциал (70% и 90% реполяризация) в изолирани от куче влакна на Пуркиние. При кучета в съзнание, активният метаболит обаче е без ефект върху QT- и QTc-интервала при плазмени експозиции най-малко 33 пъти по високи от средната пикова плазмена концентрация при хора, които са със засилен CYP2D6 метаболизъм и 21 пъти по-високи от тази, измерена при хора, които са със слаб CYP2D6 метаболизъм, след приложение на 8 mg фезотеродин веднъж дневно.

В проучване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при мишки, фезотеродин няма ефект върху фертилитета на мъжките или женските при най-високата оценена доза, 45 mg/kg/ден. Фезотеродин няма ефект върху репродуктивната функция или ранното ембрионално развитие на фетуса при нетоксични за майката дози при мишки, въпреки че е забелязано леко намаляване на броя на жълтите тела, имплантационните места и жизнеспособните фетуси при токсични за майката дози от 45 mg/kg/ден. Дозата при майката, при която не се наблюдава ефект (No-Observed-Effect Level -NOEL) и NOEL за ефектите върху репродукцията и ранното ембрионално развитие е била 15 mg/kg/ден и в двата случая. Въз основа на AUC, системната експозиция е била от 0,6 до 1,5 пъти по-висока при мишки, отколкото при прилагане на максималната препоръчителна доза при хора, докато въз основа на максималните плазмени концентрации, експозицията при мишки е от 5 до 9 пъти по-висока.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Помощни вещества:

глицерол дибехенат

хипромелоза 2208

хипромелоза 2208

талк

лактоза монохидрат / целулоза, микрокристална (75%:25%), състояща се от:

лактоза монохидрат

целулоза, микрокристална

#### Филмово покритие:

*Готова за употреба смес, състояща се от:*

поли(винилов алкохол) (E1203)

талк

титанов диоксид E (171)

глицерол монокаприлокапрат (тип I)

натриев лаурилсулфат

индиго кармин алуминиев лак (E132)

червен железен оксид E (172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Фезотекон 4 mg таблетки с удължено освобождаване се предлагат в OPA/Alu/PVC-Alu-алуминиеви блистери.

Блистери от алуминий/алуминий в картонена опаковка съдържаща 28 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ФАРМАКОНС АД

бул. „Пейо К. Яворов” № 44 ет.1

София 1164

България



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. №

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2025

