

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FESOTERODINA DOC 4 mg compresse a rilascio prolungato  
FESOTERODINA DOC 8 mg compresse a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipienti con effetti noti

FESOTERODINA DOC 4 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato da 4 mg contiene 72 mg di fruttosio e 58 mg di lattosio.

FESOTERODINA DOC 8 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato da 8 mg contiene 72 mg di fruttosio e 55 mg di lattosio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

FESOTERODINA DOC 4 mg compresse a rilascio prolungato:  
compresse rivestite con film, ellittiche, biconvesse, azzurre di circa 6 mm di diametro con "F4" impresso su un lato.

FESOTERODINA DOC 8 mg compresse a rilascio prolungato  
compresse rivestite con film, ellittiche, biconvesse, blu di circa 6 mm di diametro con "F8" impresso su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

FESOTERODINA DOC 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 DOC 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 insufficienza 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 <sup>(3)</sup> o potenti <sup>(4)</sup> del CYP3A4		
		Nessuno	Moderati	Potenti
Insufficienza renale <sup>(1)</sup>	Lieve	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Deve essere evitata
	Moderata	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Controindicata
	Grave	4 mg	Deve essere evitata	Controindicata
Insufficienza epatica	Lieve	4→8 mg <sup>(2)</sup>	4 mg	Deve essere evitata
	Moderata	4 mg	Deve essere evitata	Controindicata

(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 DOC è controindicato in soggetti con insufficienza grave della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di FESOTERODINA DOC nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di FESOTERODINA DOC nei bambini e adolescenti di età compresa tra 6 anni e 17 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte una volta al giorno con un po' di liquido ed inghiottite intere, non devono essere divise, frantumate, sciolte, succhiate o masticate.

FESOTERODINA DOC 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 chiuso non controllato
- Miastenia grave
- Insufficienza epatica grave (Child Pugh C)
- Uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 in soggetti con insufficienza epatica o renale da moderata a grave
- Colite ulcerosa grave
- Megacolon tossico.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

FESOTERODINA DOC 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 pilorica)
- 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 chiuso 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):

- Insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2)
- Insufficienza 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 accertate in pazienti con iperattività del detrusore di origine neurogena.

Altre cause di minzione frequente (trattamento dello scompenso cardiaco 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.

Alcuni casi possono essere associati a gonfiore delle vie aeree superiori ed essere pericolosi per la vita.

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 DOC deve essere impiegata con cautela in pazienti a rischio di un prolungamento dell'intervallo QT (ad es. ipokaliemia, bradicardia e somministrazione concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT) e con storia di malattie cardiache pre-esistenti correlate (ad es. ischemia miocardica, aritmia, scompenso cardiaco congestizio) (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

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.

#### Fruttosio

Questo medicinale contiene fruttosio: 72 mg per compressa. Il fruttosio può danneggiare i denti.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 neurolettici) 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<sub>max</sub> 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 agli 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<sub>max</sub> e AUC del metabolita attivo di fesoterodina sono aumentati rispettivamente di circa 19% e 27%. Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in presenza degli 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 ecceda quello 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 uso 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 DOC 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 DOC.

### Fertilità

Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto di fesoterodina sulla fertilità nell'uomo. Nei topi con esposizioni superiori di circa 5 -19 volte 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 DOC 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 DOC altera lievemente la capacità di guidare veicoli o 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 effetto delle proprietà farmacologiche di fesoterodina, il trattamento può indurre effetti antimuscarinici da lievi a moderati, quali secchezza della bocca, secchezza oculare, dispepsia e stipsi. Episodi di ritenzione urinaria possono verificarsi con una frequenza non comune.

La secchezza della bocca, 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

di urina 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
Infezioni ed infestazioni			Infezioni delle vie urinarie	
Disturbi psichiatrici		Insonnia		Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso		Capogiro; Cefalea	Disgeusia; Sonnolenza	
Patologie dell'occhio		Secchezza oculare	Vista offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigini	
Patologie cardiache			Tachicardia; Palpitazioni	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Secchezza della gola	Dolore faringolaringeo; Tosse; Secchezza nasale	
Patologie gastrointestinali	Secchezza della bocca	Dolore addominale; Diarrea; Dispepsia; Stipsi; Nausea	Fastidio addominale; Flatulenza; Reflusso gastroesofageo	Ipoaestesia orale
Patologie epatobiliari			Aumento di ALT; Aumento di GGT	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea; Secchezza cutanea; Prurito	Angioedema; Orticaria
Patologie renali e urinarie		Disuria	Ritenzione urinaria (inclusi sensazione di ritenzione di urina; disturbi della minzione); Difficoltà iniziale alla minzione	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Astenia	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici condotti con fesoterodina, sono stati riportati aumenti elevati degli enzimi epatici con una frequenza di insorgenza non diversa da quella del gruppo trattato con 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 ≥ 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 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 utilizzo di cateterizzazione
- Midriasi: trattare con collirio a base di pilocarpina e/o portando il paziente in una stanza buia.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: urologici, antispastici urinari, codice ATC: G04B D11.

#### 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 di dosi fisse di fesoterodina 4 mg e 8 mg è stata valutata in due studi randomizzati di fase 3 in doppio cieco e controllati verso placebo della durata di 12 settimane, in pazienti di sesso femminile (79%) e maschile (21%) e con età media di 58 anni (range compreso tra 19 e 91 anni). Il 33% dei pazienti era di età ≥ 65 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 "sensibilmente 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
<b>Numero di minzioni nelle 24 ore #</b>							
	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

<b>Percentuale di responder (risposta al trattamento) #</b>							
	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
<b>Numero di episodi di incontinenza da urgenza nelle 24 ore</b>							
	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
<b>Numero di giorni con normale continenza a settimana</b>							
	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
<b>Volume urinario vuotato per minzione (ml)</b>							
	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 condotto su gruppi paralleli controllato verso placebo e controllo positivo (moxifloxacina 400 mg) in 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.

#### Popolazione pediatrica

Fesoterodina è stata valutata in uno studio in aperto randomizzato composto da una fase di valutazione dell'efficacia della durata di 12 settimane, seguita da una fase di estensione, della durata di 12 settimane, per valutare la sicurezza in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni con iperattività del detrusore di origine neurogena. Sono state studiate due coorti. Nella Coorte 1, 124 pazienti di peso > 25 kg hanno ricevuto una dose fissa di fesoterodina da 4 mg o 8 mg compresse una volta al giorno oppure ossibutinina XL compresse come comparatore attivo. Nella fase di estensione volta a valutare la sicurezza, i pazienti randomizzati al comparatore attivo sono passati a fesoterodina da 4 mg o 8 mg (assegnazione effettuata dallo sperimentatore). Nella Coorte 2, 57 pazienti di peso ≤ 25 kg hanno ricevuto una dose fissa di fesoterodina da 2 mg o 4 mg in capsule a rilascio controllato (microsfere in capsula [beads-in-capsule, BIC]) una volta al giorno. Nella fase di estensione volta a valutare la sicurezza, i pazienti hanno continuato la dose di fesoterodina a cui erano stati randomizzati. Per essere inclusi nello studio, i pazienti dovevano avere una malattia neurologica stabile e iperattività del detrusore di origine neurogena dimostrata clinicamente o urodynamicamente (vedere paragrafo 4.2).

L'endpoint primario di efficacia per entrambe le coorti era la variazione media rispetto al basale della capacità cistometrica massima della vescica (maximum cystometric bladder capacity - MCBC) alla Settimana 12. Il trattamento con compresse di fesoterodina da 4 mg o 8 mg ha comportato miglioramenti dal basale alla Settimana 12 dell'endpoint primario di efficacia, MCBC, per i pazienti pediatrici nella Coorte 1, con variazioni numericamente più elevate rispetto al basale per le compresse di fesoterodina da 8 mg rispetto a quelle da 4 mg. Il trattamento con la formulazione BIC di fesoterodina da 2 mg e 4 mg ha comportato miglioramenti dal basale alla Settimana 12 dell'endpoint primario di efficacia, MCBC, per i pazienti pediatrici nella Coorte 2, con variazioni numericamente più elevate rispetto al basale per la formulazione BIC di fesoterodina da 4 mg rispetto a quella da 2 mg.

**Tabella 2: Valore basale medio e variazione dal basale alla Settimana 12 nella capacità cistometrica massima della vescica (mL)**

	<b>Coorte 1 (peso corporeo &gt; 25 kg)</b>			<b>Coorte 2 (peso corporeo ≤ 25 kg)</b>	
	<b>Compresa di feso da 4 mg</b>	<b>Compresa di feso da 8 mg</b>	<b>Ossibutinina XL</b>	<b>BIC di feso da 2 mg</b>	<b>BIC di feso da 4 mg</b>
	<b>N = 41</b>	<b>N = 41</b>	<b>N = 38</b>	<b>N = 25</b>	<b>N = 28</b>



Basale	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Variazione dal basale (IC 95%) <sup>a</sup>	58,12 (28,84; 87,39)	83,36 (54,22; 112,49)	87,17 (56,82; 117,53)	23,49 (3,03; 43,95)	40,17 (20,84; 59,50)
valore p vs basale <sup>a</sup>	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	— <sup>b</sup>	— <sup>b</sup>

Abbreviazioni: BIC = microsfere in capsula; IC = intervallo di confidenza; feso = fesoterodina, N = numero di pazienti con una misurazione basale non mancante; vs = rispetto a.

Il valore basale è definito come l'ultima misurazione disponibile prima dell'inizio del trattamento.

a. In base a un modello di analisi della covarianza per gruppo di trattamento, capacità cistometrica massima della vescica al basale e peso al basale. L'ultima osservazione riportata/osservazione al basale è stata utilizzata per imputare i valori mancanti.

b. Nessun test di ipotesi è stato pianificato per la Coorte 2; pertanto, non vengono riportati valori p.

#### Endpoint secondari

Il trattamento con fesoterodina da 4 mg o 8 mg compresse ha determinato miglioramenti statisticamente significativi nell'endpoint secondario della misura urodinamica del volume vescicale alla prima contrazione involontaria del detrusore.

Le reazioni avverse riportate più comunemente nella fase di efficacia sono state diarrea, bocca secca, stipsi, dolore addominale (incluso dolore addominale superiore) e cefalea. Queste reazioni avverse da lievi a moderate sono coerenti con le proprietà farmacologiche e antimuscariniche di fesoterodina. Nei pazienti che hanno ricevuto TOVIAZ sono stati osservati aumenti della frequenza cardiaca non associati a sintomi clinici. Nel complesso, il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici con iperattività del detrusore di origine neurogena è risultato simile a quello osservato negli adulti con sindrome della vescica iperattiva.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

A causa della rapida ed ampia idrolisi da parte delle 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. Le esposizioni allo stato stazionario di 5-HMT in soggetti adulti sani dopo l'assunzione di compresse di fesoterodina da 4 mg e 8 mg una volta al giorno sono riassunte nella Tabella 3.

**Tabella 3: Media geometrica [% CV] dei parametri farmacocinetici per il metabolita attivo allo stato stazionario dopo somministrazione di fesoterodina in soggetti adulti sani, di età compresa tra 18 e 50 anni**

Dosaggio/formulazione	N	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau,ss</sub> (ng*h/mL)
4 mg QD/compressa	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/compressa	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Abbreviazioni: AUC<sub>tau,ss</sub> = area sotto la curva concentrazione/tempo allo stato stazionario nell'intervallo di somministrazione di 24 ore; C<sub>max,ss</sub> = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario; CV = coefficiente di variazione; N = numero di pazienti con dati farmacocinetici; QD = una volta al giorno.

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, a sua volta 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<sub>max</sub> 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

Nei pazienti pediatrici, di età compresa tra 6 e 17 anni con iperattività del detrusore di origine neurogena, peso pari a 35 kg, con status di metabolizzatori rapidi per CYP2D6 che ricevono compresse di fesoterodina, i valori medi di clearance orale apparente, volume di distribuzione e costante del tasso di assorbimento di 5-HMT sono stimati in circa 72 L/h, 68 L e 0,09 h<sup>-1</sup>, rispettivamente. La T<sub>max</sub> e l'emivita di 5-HMT sono stimate rispettivamente pari a circa 2,55 h e 7,73 h. Come per gli adulti, si stima che l'esposizione a 5-HMT nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 sia circa 2 volte superiore rispetto ai metabolizzatori rapidi.

Le stime post-hoc delle esposizioni allo stato stazionario di 5-HMT in soggetti pediatrici dopo l'assunzione di compresse di fesoterodina da 4 mg e 8 mg una volta al giorno sono riassunte nella Tabella 4.

**Tabella 4: Media geometrica [% CV] dei parametri farmacocinetici per il metabolita attivo allo stato stazionario dopo somministrazione di fesoterodina in pazienti pediatrici con NDO od OAB, di peso > 25 kg**

Età	Dosaggio/formulazione	N	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau,ss</sub> (ng*h/mL)
Da 6 a 17 anni (pazienti con NDO)	4 mg QD/compressa	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD/compressa	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
Da 8 a 17 anni (pazienti con NDO od OAB)	8 mg QD/compressa <sup>1</sup>	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

<sup>1</sup> La dose iniziale era 4 mg QD per 4 settimane ed è stata aumentata a 8 mg QD per le 4 settimane successive.

Abbreviazioni: AUC<sub>tau,ss</sub> = area sotto la curva concentrazione/tempo allo stato stazionario nell'intervallo di somministrazione di 24 ore; C<sub>max,ss</sub> = concentrazione plasmatica massima allo stato stazionario;

CV = coefficiente di variazione; N = numero di pazienti con dati farmacocinetici; QD = una volta al giorno.

#### Insufficienza renale

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

#### Insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica moderata (Child Pugh B), i valori di C<sub>max</sub> 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 insufficienza epatica grave non è stata studiata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi non clinici di safety pharmacology, 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 di entità minima a dosi simili a quelle tossiche per la madre (aumento dei casi di riassorbimento, perdite pre-impianto e post-impianto).

Concentrazioni del metabolita attivo di fesoterodina superiori a quelle terapeutiche hanno mostrato una inibizione della corrente di ioni K<sup>+</sup> 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 raccomandata nell'uomo (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

Fruttosio  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Dibeenato di glicerina  
Talco

#### Film di rivestimento

Alcol polivinilico  
Diossido di titanio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Lacca di alluminio, contenente indaco carminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse di FESOTERODINA DOC da 4 mg e 8 mg sono confezionate in blister alluminio-alluminio in astucci di cartone contenenti 14 o 28 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità con la normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici Srl  
Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia

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

050110016 - 4 mg compresse a rilascio prolungato – 14 compresse in blister Al/Al  
050110028 - 4 mg compresse a rilascio prolungato – 28 compresse in blister Al/Al  
050110030 - 8 mg compresse a rilascio prolungato – 14 compresse in blister Al/Al  
050110042 - 8 mg compresse a rilascio prolungato – 28 compresse in blister Al/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Novembre 2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2024