

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tosef 4 mg comprimidos de liberação prolongada
Tosef 8 mg comprimidos de liberação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tosef 4 mg comprimidos

Cada comprimido de liberação prolongada contém 4 mg de fumarato de fesoterodina equivalente a 3,1 mg de fesoterodina.

Tosef 8 mg comprimidos

Cada comprimido de liberação prolongada contém 8 mg de fumarato de fesoterodina equivalente a 6,2 mg de fesoterodina.

Excipientes com efeito conhecido:

Tosef 4 mg comprimidos

Cada comprimido de liberação prolongada de 4 mg contém 120,8 mg de lactose (lactose mono-hidratada).

Tosef 8 mg comprimidos

Cada comprimido de liberação prolongada de 4 mg contém 117,9 mg de lactose (lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de liberação prolongada.

Tosef 4 mg comprimidos

Os comprimidos de 4 mg são azuis-claros, ovais, biconvexos, revestidos por película 13,1 x 6,6 mm e num dos lados têm gravado o número "4".

Tosef 8 mg comprimidos

Os comprimidos de 8 mg são azuis, ovais, biconvexos, revestidos por película 13,1 x 6,6 mm e num dos lados têm gravado o número "8".

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tosef é indicado em adultos no tratamento dos sintomas (aumento da frequência e/ou urgência urinária e/ou incontinência de urgência) que possam ocorrer na síndrome de bexiga hiperativa.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos (incluindo idosos)

A dose inicial recomendada é de 4 mg uma vez por dia. Com base na resposta individual, a dose pode ser aumentada para 8 mg uma vez por dia. A dose diária máxima é de 8 mg.

O efeito total do tratamento foi observado entre a 2ª e 8ª semana. Consequentemente, após 8 semanas de tratamento é recomendado reavaliar a eficácia para o doente individual.

Em indivíduos com as funções renal e hepática normais a receberem tratamento concomitante com potentes inibidores do CYP3A4, a dose diária máxima de Tosef deve ser 4 mg uma vez por dia (ver secção 4.5).

População Especial

Compromisso renal e hepático

A tabela seguinte indica a dose diária recomendada para indivíduos com compromisso renal e hepático na ausência e na presença de inibidores moderados e potentes do CYP3A4 (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.2).

		Inibidores moderados ⁽³⁾ ou potentes ⁽⁴⁾ do CYP3A4		
		ausência	moderados	potentes
Compromisso renal ⁽¹⁾	ausência	4 mg ⁽²⁾	4 mg	4 mg
	moderados	4 mg ⁽²⁾	4 mg	4 mg
	potentes	4 mg ⁽²⁾	4 mg	4 mg
Compromisso hepático	ausência	4 mg ⁽²⁾	4 mg	4 mg
	moderados	4 mg ⁽²⁾	4 mg	4 mg
	potentes	4 mg ⁽²⁾	4 mg	4 mg
TFG ligeira (50-80 ml/min); TFG moderada (30-50 ml/min); TFG grave (< 30 ml/min) Aumento da dose com precaução. Ver secções 4.4, 4.5 e 5.2 Inibidores moderados do CYP3A4. Ver secção 4.5 Inibidores potentes do CYP3A4. Ver secções 4.3, 4.4 e 4.5				

Tosef está contraindicado em indivíduos com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tosef em crianças com idade inferior a 18 anos, não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados uma vez por dia com líquido e deglutido inteiro. Tosef pode ser administrado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Retenção urinária
- Retenção gástrica
- Glaucoma de ângulo fechado não controlado
- Miastenia grave
- Compromisso hepático grave (Child Pugh classe C)
- Indivíduos com compromisso hepático ou renal moderado a grave a receberem tratamento concomitante com inibidores potentes do CYP3A4
- Colite ulcerosa grave
- Megacólon tóxico

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tosef deve ser utilizado com precaução em doentes com:

- Obstrução do fluxo da bexiga, clinicamente significativa, em risco de retenção urinária (por ex. aumento do volume da próstata clinicamente significativo devido a hiperplasia benigna da próstata, ver secção 4.3)
- Distúrbios obstrutivos gastrointestinais (p. e, estenose pilórica)

- Refluxo gastro-esofágico e/ou indivíduos que estejam a tomar simultaneamente medicamentos (tais como bifosfonatos orais) que possam causar ou exacerbar a esofagite
- Diminuição da motilidade gastrointestinal
- Neuropatia do sistema nervoso autónomo
- Glaucoma de ângulo fechado controlado

Devem ser tomadas precauções quando se prescreve ou se aumenta gradualmente a dosagem de fesoterodina a doentes nos quais é esperado um aumento da exposição ao metabolito ativo (ver secção 5.1):

- Compromisso hepático (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2)
- Compromisso renal (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2)
- Tratamento concomitante com inibidores moderados ou potentes do CYP3A4 (ver secções 4.2 e 4.5)
- Tratamento concomitante com um inibidor potente do CYP2D6 (ver secções 4.5 e 5.2).

Aumento da dose

Pode ocorrer uma exposição adicional aumentada, em doentes com uma combinação destes fatores. É provável que ocorram reações adversas antimuscarínicas dependentes da dose. Em populações onde a dose pode ser aumentada para 8 mg uma vez por dia, o aumento de dose deve ser precedido de uma avaliação da resposta e tolerabilidade individual.

Devem ser excluídas as causas orgânicas antes de ser considerado qualquer tratamento com antimuscarínicos. A segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas em doentes com uma causa neurogénica para a hiperatividade do detrusor.

Antes do tratamento com fesoterodina devem ser avaliadas outras causas para a micção frequente (tratamento da insuficiência cardíaca ou da doença renal). Na presença de infeção do trato urinário deve ser feita uma abordagem médica adequada/deve ser iniciado um tratamento antibacteriano.

Angioedema

Foi notificado angioedema, com a fesoterodina, e nalguns casos ocorreu após a primeira dose. Se ocorrer angioedema, a fesoterodina deve ser interrompida e deve ser iniciada imediatamente terapêutica adequada.

Indutores potentes do CYP3A4

Não é recomendado o tratamento concomitante de fesoterodina com um indutor potente do CYP3A4 (i. e. carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, hipericão) (ver secção 4.5).

Prolongamento do intervalo QT

TOSEF deve ser utilizado com precaução em doentes com risco de prolongamento do intervalo QT (por ex. hipocaliemia, bradicardia e administração concomitante de medicamentos que possam prolongar o intervalo QT) e com doenças cardíacas pré-existentes relevantes (por ex. isquémia do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva), (ver secção 4.8). Isto é especialmente válido quando se tomam inibidores potentes do CYP3A4 (ver secções 4.2, 4.5 e 5.1).

Lactose e Sódio

Tosef comprimido de libertação prolongada contém lactose. Este medicamento não deve ser administrado a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacológicas

Deve ter-se cuidado na co-administração de fesoterodina com outros antimuscarínicos e medicamentos com propriedades anticolinérgicas (p. ex., amantadina, antidepressivos tricíclicos, alguns neurolépticos), uma vez que podem acentuar os efeitos terapêuticos e adversos (p. ex., obstipação, secura da boca, sonolência, retenção urinária).

A fesoterodina pode reduzir o efeito dos medicamentos que estimulam a motilidade do trato gastrointestinal, como a metoclopramida.

Interações farmacocinéticas

Dados in vitro demonstram que o metabolito ativo da fesoterodina não inibe o CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ou 3A4, ou induz o CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ou 3A4 em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes. Assim, é pouco provável que a fesoterodina altere a depuração dos medicamentos que são metabolizados por estas enzimas.

Inibidores do CYP3A4

Inibidores potentes do CYP3A4

Após a inibição do CYP3A4 mediante a co-administração de 200 mg de cetoconazol duas vezes por dia, a C_{max} e a AUC do metabolito ativo da fesoterodina aumentaram 2,0 e 2,3 vezes nos metabolizadores potentes do CYP2D6 e 2,1 e 2,5 vezes nos metabolizadores fracos do CYP2D6, respetivamente. A dose máxima de fesoterodina deve, portanto, ser restringida a 4 mg quando utilizada concomitantemente com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir (e todas as terapêuticas com IP potenciados pelo ritonavir), saquinavir e telitromicina) (ver secções 4.2 e 4.4).

Inibidores moderados do CYP3A4

Após o bloqueio do CYP3A4 pela coadministração de 200mg de fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A4, duas vezes por dia durante 2 dias, a C_{max} e a AUC do metabolito ativo da fesoterodina aumentaram aproximadamente 19 % e 27%, respetivamente. Não são recomendados ajustes de dose na presença de inibidores moderados do CYP3A4 (p. ex., eritromicina, fluconazol, diltiazem, verapamilo e sumo de toranja).

Inibidores fracos do CYP3A4

Não foi avaliado o efeito de inibidores fracos do CYP3A4 (p. ex. cimetidina); não deverá ser superior ao efeito do inibidor moderado.

Indutores do CYP3A4

Após a administração oral de 8 mg de fesoterodina, seguido da indução do CYP3A4 mediante a co-administração de 600 mg de rifampicina uma vez por dia, a C_{max} e a AUC do metabolito ativo da fesoterodina diminuíram em aproximadamente 70% e 75%, respetivamente.

A indução do CYP3A4 pode conduzir a níveis plasmáticos subterapêuticos. Não é recomendada a utilização concomitante com indutores do CYP3A4 (p. ex., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, hipericão) (ver secção 4.4).

Inibidores do CYP2D6

A interação com os inibidores do CYP2D6 não foi testada clinicamente. A C_{max} média e a AUC média do metabolito ativo são 1,7 e 2 vezes superiores, respetivamente, em metabolizadores fracos do CYP2D6 comparativamente a metabolizadores potentes. A coadministração de um inibidor potente do CYP2D6 pode resultar num aumento da exposição e acontecimentos adversos. Pode ser necessária uma redução da dose para 4 mg (ver secção 4.4).

Contraceptivos orais

A fesoterodina não diminui o efeito de inibição da ovulação pela contraceção hormonal oral. Na presença de fesoterodina não existem alterações nas concentrações plasmáticas dos contraceptivos orais combinados, contendo etinilestradiol e levonorgestrel.

Varfarina

Um estudo clínico em voluntários saudáveis demonstrou que 8 mg de fesoterodina uma vez por dia não tem efeito significativo na farmacocinética ou na atividade anticoagulante de uma dose única de varfarina.

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação suficiente sobre a utilização de fesoterodina na mulher grávida. Estudos de toxicidade reprodutiva em animais, com fesoterodina, apresentam uma embriotoxicidade pouco significativa. Em estudos de reprodução em animais, a administração oral de fesoterodina a fêmeas de ratinho e coelho prenhas durante a organogênese resultou em fetotoxicidade para exposições das progenitoras 6 e 3 vezes a dose máxima recomendada para humanos (DMRH), respetivamente, com base na AUC (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Durante a gravidez não é recomendada a utilização de Tosef.

Amamentação

Desconhece-se se a fesoterodina/metabólitos são excretados no leite materno; consequentemente, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com Tosef.

Fertilidade

Não foram realizados ensaios clínicos para avaliar o efeito da fesoterodina na fertilidade humana. Resultados em ratinhos com exposições aproximadamente 5 a 19 vezes as da DMRH mostram um efeito na fertilidade das fêmeas, contudo, as implicações clínicas destes resultados em animais são desconhecidas (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser alertadas para a ausência de dados de fertilidade em humanos e Tosef deve ser apenas utilizado após consideração dos riscos e benefícios individuais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Tosef sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Deve-se ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas devido à possível ocorrência de efeitos adversos tais como visão desfocada, tonturas e sonolência (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foi avaliada a segurança da fesoterodina em estudos clínicos controlados com placebo, num total de 2859 doentes com bexiga hiperativa, dos quais 780 receberam placebo.

A fesoterodina, devido às suas propriedades farmacológicas, pode causar efeitos antimuscarínicos ligeiros a moderados, como secura da boca, olhos secos, dispepsia e obstipação. Pode ocorrer pouco frequentemente retenção urinária.

A única reação adversa muito frequente, secura da boca, ocorreu com uma frequência de 28,8% no grupo tratado com fesoterodina comparativamente aos 8,5 % no grupo do placebo. A maioria das reações adversas ocorreu durante o primeiro mês de tratamento com exceção de casos, classificados como retenção urinária ou valor de urina residual após eliminação superior a 200 ml, que podem

ocorrer após um tratamento de longa duração e foi mais comum em indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino.

Lista de reações adversas em formato tabelar

A tabela seguinte indica a frequência das reações adversas resultantes do tratamento durante os ensaios clínicos controlados com placebo e da experiência pós-comercialização. As reações adversas são descritas nesta tabela usando a seguinte convenção de frequências: efeitos muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Reações de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Infecções e infestações			Infecção das vias urinárias	
Distúrbios do foro gástrico		Diárréia		Estado confuso
Distúrbios do sistema nervoso		Dor de cabeça; Cefaleia	Letargia; Sonolência	
Distúrbios oculares		Occhio seco	Visão turva	
Distúrbios do ouvido e do nariz			Vertigens	
Doenças cardíacas			Taquicardia; Palpitações	
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Respiração seca	Irritação faringolaríngea; Tosse; Congestão nasal	
Distúrbios gastrointestinais	Eructação da boca	Dor abdominal; Náusea; Dispepsia; Diarreia; Vômitos	Indigestão abdominal; Refluxo gastroesofágico	
Distúrbios hepato-biliares			Aumento da ALT; Aumento da bilirrubina; Transaminase (TGO)	
Distúrbios dos tecidos conjuntivos e cutâneos			Prurido cutâneo; Pele seca; Edema	Edema; Eritema
Distúrbios renais e urinárias		Disúria	Alteração urinária (incluindo alteração de urina residual); Alteração da micção urinária	
Distúrbios gerais e locais no local de administração			Prurido	

Descrição de reações adversas selecionadas

Nos ensaios clínicos da fesoterodina, foram descritos casos de enzimas hepáticas acentuadamente elevadas, não sendo a frequência de ocorrência diferente do grupo placebo. A relação com o tratamento com fesoterodina não está esclarecida.

Foram obtidos eletrocardiogramas de 782 doentes tratados com 4 mg, de 785 tratados com 8 mg, de 222 tratados com 12 mg de fesoterodina e de 780 doentes com placebo. O intervalo QT corrigido para frequência cardíaca em doentes tratados com fesoterodina não divergiu do observado nos doentes tratados com placebo. As taxas de incidência de $QTc \geq 500$ ms após o início do estudo ou aumento de $QTc \geq 60$ ms são de 1,9%, 1,3%, 1,4% e

1,5% para 4 mg, 8 mg e 12 mg de fesoterodina e placebo, respetivamente. A relevância clínica destes resultados vai depender dos fatores de risco do doente individual e de suscetibilidades presentes (ver secção 4.4).

Foram descritos casos pós-comercialização de retenção urinária que requereram cateterização, geralmente durante a primeira semana de tratamento com fesoterodina. Envolveram maioritariamente doentes idosos (≥ 65 anos) do sexo masculino com um historial consistente de hiperplasia benigna da próstata. (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P.:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com antimuscarínicos, incluindo a fesoterodina, pode resultar em efeitos anticolinérgicos graves. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Em caso de sobredosagem é recomendada a monitorização por ECG e devem ser adotadas medidas padrão de suporte para controlo do prolongamento do intervalo QT. A fesoterodina tem sido administrada com segurança em ensaios clínicos com doses até 28 mg/dia.

Uma situação de sobredosagem com fesoterodina deve tratar-se com lavagem gástrica e administração de carvão ativado. Tratar os sintomas da seguinte forma:

- Efeitos anticolinérgicos centrais graves (p. ex., alucinações, excitação grave): administrar fisostigmina
- Convulsões ou excitação pronunciada: administrar benzodiazepinas
- Compromisso respiratório: efetuar respiração artificial
- Taquicardia: administrar bloqueadores beta
- Retenção urinária: efetuar cateterização
- Midríase: administrar colírio de pilocarpina e/ou colocar o doente em ambiente escuro.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urológicos, Antiespasmódicos urinários, código ATC: G04BD11.

Mecanismo de ação

A fesoterodina é um antagonista competitivo, específico dos recetores muscarínicos. É hidrolisada rápida e extensivamente pelas esterases plasmáticas não específicas no derivado 5-hidroxiometil, o seu metabolito ativo primário, que é o princípio ativo farmacológico principal da fesoterodina.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia das doses fixas de fesoterodina 4 mg e 8 mg foi avaliada em dois ensaios de fase 3, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo e com a duração de 12 semanas. Foram incluídos doentes do sexo feminino (79%) e masculino (21%), com uma idade média de 58 anos (intervalo 19-91 anos). Um total de 33% dos doentes tinham ≥ 65 anos de idade e 11% tinham ≥ 75 anos de idade.

Os doentes tratados com fesoterodina tiveram reduções, estatisticamente significativas, da média do número de micções por 24 horas e do número de episódios de incontinência de urgência por 24 horas, no final do tratamento, comparativamente ao placebo. Do mesmo modo, a taxa de resposta (% de doentes que referiram que a sua doença “melhorou significativamente” ou “melhorou” utilizando uma escala de benefício do tratamento com 4 pontos) foi significativamente superior com a fesoterodina comparativamente ao placebo. Além disso, a fesoterodina melhorou a variação média do volume vazio por micção e a variação média do número de dias de continência por semana (ver tabela 1 em baixo).

Tabela 1: Variações médias, desde o início até ao fim do tratamento, para os objetivos primários e secundários selecionados

Parâmetro	Grupo 1				Grupo 2		
	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg	Parador	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg
Número de micções por 24 horas #							
Valor médio	19	15	16	13	16	17	17
Variação desde o início							
Teste p		01	01				01
Porcentagem de respondedores (resposta ao tratamento) #							
Valor médio	79	85	76	83	86	87	87
Variação desde o início							
Teste p		01	01			01	01
Número de episódios de incontinência de urgência por 24 horas							
Valor médio	1	0,9	0,3	0,3	0,5	0,8	0,8
Variação desde o início							
Teste p			01				01
Número de dias de continência por semana							
Valor médio	1	0,9	0,3	0,3	0,5	0,8	0,8
Variação desde o início							
Teste p			01			01	01
Volume excretado por micção (ml)							
Valor médio	19	15	16	13	16	17	17
Variação desde o início							
Teste p		01	01				01

objetivos primários

Eletrofisiologia cardíaca: O efeito de 4 mg e 28 mg de fesoterodina sobre o intervalo QT foi avaliado exaustivamente num ensaio paralelo com um grupo de dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo e com um grupo controlo positivo (monofloxacina 400 mg), com um tratamento de uma vez por dia durante um período de 3 dias em 261 indivíduos do sexo masculino e feminino com idades compreendidas entre 45 e 65 anos. As alterações no QTc inicial, com base no método de correção Fridericia, não diferiram entre o placebo e os grupos de tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, devido à rápida e extensa hidrólise pelas esterases plasmáticas não específicas, não foi detetada fesoterodina no plasma.

A biodisponibilidade do metabolito ativo é de 52%. Após administração oral de uma dose única ou de doses múltiplas de fesoterodina com doses desde 4 mg a 28 mg, as concentrações plasmáticas do metabolito ativo são proporcionais à dose. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados após aproximadamente 5 horas. Os níveis plasmáticos terapêuticos são alcançados após a primeira administração de fesoterodina. Após a administração de doses múltiplas não ocorre acumulação.

Distribuição

A ligação do metabolito ativo às proteínas plasmáticas é baixa, com aproximadamente 50% ligado à albumina e à alfa-1 glicoproteína ácida. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio após perfusão intravenosa do metabolito ativo é de 169 l.

Biotransformação

Após a administração oral, a fesoterodina é rápida e extensivamente hidrolisada no seu metabolito ativo. O metabolito ativo é adicionalmente metabolizado no fígado nos seus metabolitos carboxilo, carboxi-N-desisopropilo e N-desisopropilo, com envolvimento do CYP2D6 e do CYP3A4. Nenhum destes metabolitos contribui significativamente para a atividade antimuscarínica da fesoterodina. A C_{max} média e a AUC média do metabolito ativo são 1,7 e 2 vezes superiores, respetivamente, nos metabolizadores fracos do CYP2D6 quando comparadas com metabolizadores potentes.

Eliminação

O metabolismo hepático e a excreção renal contribuem significativamente para a eliminação do metabolito ativo. Após a administração oral da fesoterodina, aproximadamente 70% da dose administrada foi recuperada na urina na forma de metabolito ativo (16%), metabolito carboxilo (34%), metabolito carboxi-N-desisopropilo (18%) ou metabolito N-desisopropilo (1%) e uma quantidade mais pequena (7%) foi recuperada nas fezes. A semivida terminal do metabolito ativo após a administração oral é de aproximadamente 7 horas e a sua taxa de absorção limitada.

Idade e sexo

Não são recomendados ajustes da dose nestas subpopulações. A farmacocinética da fesoterodina não é significativamente influenciada pela idade e pelo sexo.

População pediátrica

A farmacocinética da fesoterodina não foi avaliada em doentes pediátricos.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (TFG 30-80 ml/min), a C_{max} e a AUC do metabolito ativo aumentaram até 1,5 e 1,8 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min), a C_{max} e a AUC aumentaram 2,0 e 2,3 vezes, respetivamente.

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh classe B), a C_{max} e a AUC do metabolito ativo aumentaram 1,4 e 2,1 vezes, respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis. A farmacocinética da fesoterodina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos não clínicos de farmacologia de segurança, toxicidade geral, genotoxicidade e carcinogenicidade não foram observados efeitos clinicamente relevantes, exceto os que estão relacionados com o efeito farmacológico da substância ativa.

Os estudos de reprodução demonstraram uma embriotoxicidade pouco significativa, com doses próximas das doses maternotóxicas (aumento do número de reabsorções, perdas pré-implantação e pós-implantação).

Demonstrou-se que as concentrações supraterapêuticas do metabolito ativo da fesoterodina inibem a corrente de K⁺ em canais dos genes humanos clonados (hERG - ether-à-go-go-related gene) e prolongam a duração do potencial de ação (70% e 90% de repolarização) em fibras de Purkinje caninas isoladas. No entanto, em cães conscientes, o metabolito ativo não teve efeito sobre o intervalo QT, nem sobre o intervalo QTc, em exposições plasmáticas pelo menos 33 vezes superiores ao pico médio da concentração plasmática livre, em indivíduos que são metabolizadores potentes e 21 vezes superiores à medida em indivíduos que são metabolizadores fracos do CYP2D6 após a administração oral única diária de 8 mg de fesoterodina.

Num estudo de fertilidade e de desenvolvimento embrionário inicial em ratinhos, a fesoterodina não teve efeito na função reprodutora ou na fertilidade dos machos com doses até 45 mg/kg/dia. Com a dose de 45 mg/kg/dia, foi observado um número inferior de corpos lúteos, de locais de implantação e de fetos viáveis em ratinhos fêmea às quais foi administrada fesoterodina durante 2 semanas antes do acasalamento, prosseguindo até ao 7.º dia de gestação. Os Níveis de Não Observação de Efeitos (NOEL) maternos e os NOEL na reprodução e desenvolvimento embrionário inicial, foram ambos de 15 mg/Kg/dia. Com base na AUC, a exposição sistémica foi 0,6 a 1,5 vezes superior em ratinhos do que em humanos, na dose máxima recomendada em humanos (MRHD), enquanto que nos picos de concentrações plasmáticas, a exposição em ratinhos foi 5 a 9 vezes superior.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Dibehenato de glicerol
Hipromelose
Talco
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina

Revestimento por película

Para 4 mg

Álcool polivinílico
Talco
Dioxido de Titaneo (E171)
Glicerol monocaprilocaprato
Laurilsulfato de sódio
Laca de alumínio de indigotina (E132)

Para 8 mg

Álcool polivinílico

Talco

Dioxido de Titaneo (E171)

Glicerol monocaprilocaprato

Laurilsulfato de sódio

Laca de alumínio de indigotina (E132)

Óxido de Ferro Vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Para 4 mg: 2 anos.

Para 8 mg: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Para 4 mg:

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem de modo a proteger da humidade.

Para 8 mg:

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem de modo a proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/Alu/PVC- Alumínio.

Tosef está disponível em embalagens de 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LifeWell - Pharmaceutical & Healthcare, Lda.

Rua da Boavista 417 A

3720-502 Santiago de Riba-Ul

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tosef 4 mg

Registo n.º 5856877 no INFARMED, I.P – 14 unidades
Registo n.º 5856901 no INFARMED, I.P – 28 unidades
Registo n.º 5856919 no INFARMED, I.P – 30 unidades
Registo n.º 5856927 no INFARMED, I.P – 56 unidades
Registo n.º 5856935 no INFARMED, I.P – 60 unidades
Registo n.º 5856943 no INFARMED, I.P – 98 unidades
Registo n.º 5856950 no INFARMED, I.P – 100 unidades

Tosef 8 mg

Registo n.º 5856968 no INFARMED, I.P – 14 unidades
Registo n.º 5856976 no INFARMED, I.P – 28 unidades
Registo n.º 5857008 no INFARMED, I.P – 30 unidades
Registo n.º 5857016 no INFARMED, I.P – 56 unidades
Registo n.º 5857024 no INFARMED, I.P – 60 unidades
Registo n.º 5857032 no INFARMED, I.P – 98 unidades
Registo n.º 5857040 no INFARMED, I.P – 100 unidades

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2023