

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fesoterodine EG 4 mg tabletten met verlengde afgifte

Fesoterodine EG 8 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fesoterodine EG 4 mg tabletten

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg fesoterodinefumaraat overeenkomend met 3,1 mg fesoterodine.

Fesoterodine EG 8 mg tabletten

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg fesoterodinefumaraat overeenkomend met 6,2 mg fesoterodine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Fesoterodine EG 4 mg tabletten

Elke 4 mg tablet met verlengde afgifte bevat 127,1 mg lactose.

Fesoterodine EG 8 mg tabletten

Elke 8 mg tablet met verlengde afgifte bevat 124,1 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Fesoterodine EG 4 mg tabletten

De tabletten van 4 mg zijn lichtblauwe, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten van 13 x 7 mm die aan één kant gegraveerd zijn met het nummer '4'.

Fesoterodine EG 8 mg tabletten

De tabletten van 8 mg zijn blauwe, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten van 13 x 7 mm die aan één kant gegraveerd zijn met het nummer '8'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fesoterodine EG is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van de symptomen (veelvuldig plassen en/of plotselinge aandrang tot plassen en/of urge-incontinentie) die kunnen optreden met het overactieve blaassyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

De aanbevolen aanvangsdosering is 4 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags. De maximale dagelijkse dosis is 8 mg.

Het effect van de volledige behandeling werd waargenomen na 2 tot 8 weken. Daarom wordt aanbevolen om de werkzaamheid bij de individuele patiënt te herevalueren na 8 weken behandeling.

Bij personen met een normale nier- en leverfunctie die gelijktijdig krachtige CYP3A4-remmers toegediend krijgen, dient de maximale dagdosering van Fesoterodine EG 4 mg eenmaal daags te zijn (zie rubriek 4.5).

Speciale populatie

Nier- en leverfunctiestoornissen

De volgende tabel toont de aanbevolen dagelijkse dosis voor personen met een nier- of leverfunctiestoornis in af- en aanwezigheid van matige en krachtige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.2).

		Matige ⁽³⁾ of krachtige ⁽⁴⁾ CYP3A4-remmers		
		Geen	Matig	Krachtig
Nierfunctiestoornis ⁽¹⁾	Mild	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Dient te worden vermeden
	Matig	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Gecontra-indiceerd
	Ernstig	4 mg	Dient te worden vermeden	Gecontra-indiceerd
Leverfunctiestoornis	Mild	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Dient te worden vermeden
	Matig	4 mg	Dient te worden vermeden	Gecontra-indiceerd

(1) Mild GFR = 50-80 ml/min; Matig GFR = 30-50 ml/min; Ernstig GFR = < 30 ml/min
(2) Voorzichtige dosisverhoging. Zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2
(3) Matige CYP3A4-remmers. Zie rubriek 4.5
(4) Krachtige CYP3A4-remmers. Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5

Fesoterodine EG is gecontra-indiceerd bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fesoterodine EG bij kinderen onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tabletten dienen eenmaal daags met vloeistof te worden ingenomen. Vanwege de langzame afgifte van de tabletten dienen de tabletten met verlengde afgifte in hun geheel te worden doorgeslikt. Fesoterodine EG kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Urineretentie;
- Maagretentie;
- Nauwe-kamerhoekglaucoom dat niet onder controle is:

- Myasthenia gravis;
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C);
- Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers bij personen met een matige tot ernstige lever- of een nierfunctiestoornis;
- Ernstige colitis ulcerosa;
- Toxisch megacolon.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fesoterodine EG dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met:

- Een klinisch significante obstructie van de blaasuitgang met een risico op urineretentie (bijv. klinisch significante prostaatvergroting door benigne prostaathyperplasie, zie 4.3);
- Gastro-intestinale obstructie (bijv. pylorusstenose);
- Gastro-oesofageale reflux en/of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken (zoals orale bisfosfonaten) die oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren;
- Verminderde gastro-intestinale motiliteit;
- Autonome neuropathie;
- Nauwe-kamerhoekglaucoom dat onder controle is.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven of optitreren van fesoterodine bij patiënten bij wie een verhoogde blootstelling aan de actieve metaboliet (zie rubriek 5.1) wordt verwacht:

- Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2);
- Nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2);
- Gelijktijdige toediening van krachtige of matige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.2 en 4.5);
- Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP2D6-remmer (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Dosisverhogingen

Bij patiënten met een combinatie van deze factoren worden additionele toenames in de blootstelling verwacht. Het is waarschijnlijk dat dosisafhankelijke antimuscarinerge bijwerkingen zullen optreden. Bij populaties waarin de dosis kan worden verhoogd tot 8 mg eenmaal daags, dient de dosisverhoging te worden voorafgegaan door een evaluatie van de individuele respons en tolerantie.

Organische oorzaken dienen te worden uitgesloten voordat een behandeling met antimuscarinica wordt overwogen. De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld bij patiënten met een neurogene oorzaak voor detrusor-overactiviteit.

Vóór behandeling met fesoterodine moet worden onderzocht of er eventuele andere oorzaken zijn voor het veelvuldig urineren (behandeling van hartfalen of nierziekte). Als er sprake is van een urineweginfectie, moet met een geschikte medische/antibacteriële behandeling worden gestart.

Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld tijdens het gebruik van fesoterodine en trad in sommige gevallen op na de eerste dosis. Indien angio-oedeem optreedt, dient het gebruik van fesoterodine te worden gestaakt en dient onmiddellijk gepaste behandeling te worden gegeven.

Krachtige CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van fesoterodine met een krachtige CYP3A4-inductor (d.w.z. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

QT-verlenging

Fesoterodine EG dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een risico op QT-verlenging (bijv. hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en bij patiënten met relevante, al eerder bestaande hartaandoeningen (bijv. myocardiëmie, aritmie, congestief hartfalen) (zie rubriek 4.8). Dit geldt

vooral bij het gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

Lactose en natrium

Fesoterodine EG tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacologische interacties

Bij gelijktijdige toediening van fesoterodine met andere antimuscarinica en geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (bijv. amantadine, tricyclische antidepressiva, bepaalde neuroleptica) is voorzichtigheid geboden, omdat dit kan leiden tot meer uitgesproken therapeutische effecten en bijwerkingen (bijv. obstipatie, droge mond, slaperigheid, urineretentie).

Fesoterodine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de motiliteit van het maag-darmkanaal stimuleren, zoals metoclopramide.

Farmacokinetische interacties

*In-vitro*gegevens tonen aan dat de actieve metaboliet van fesoterodine CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4 niet remt of CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 of 3A4 niet induceert bij klinisch relevante plasmaconcentraties. Bijgevolg is het onwaarschijnlijk dat fesoterodine de klaring wijzigt van geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

CYP3A4-remmers

Krachtige CYP3A4-remmers.

Na inhibitie van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van tweemaal daags 200 mg ketoconazol stegen de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine bij snelle CYP2D6-metaboliseerders met respectievelijk een factor 2,0 en 2,3 en bij trage CYP2D6-metaboliseerders met respectievelijk een factor 2,1 en 2,5. Daarom moet de maximale dosis fesoterodine worden beperkt tot 4 mg bij gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (en alle door ritonavir versterkte therapieën met proteaseremmers), saquinavir en telithromycine (zie rubrieken 4.2 en 4.4)).

Matige CYP3A4-remmers

Na blokkade van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van de matige CYP3A4-remmer fluconazol 200 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen, stegen de C_{max} en de AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine met respectievelijk ongeveer 19% en 27%. Dosisaanpassingen worden niet aangeraden in de aanwezigheid van matige CYP3A4-remmers (bijv. erythromycine, fluconazol, diltiazem, verapamil en pompelmoessap).

Zwakke CYP3A4-remmers

Het effect van zwakke CYP3A4-remmers (bijv. cimetidine) is niet onderzocht; het valt niet te verwachten dat dit groter is dan het effect van een matige CYP3A4-remmer.

CYP3A4-inductoren

Na inductie van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van eenmaal daags 600 mg rifampicine daalden de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine met respectievelijk ongeveer 70% en 75%, na orale toediening van fesoterodine 8 mg.

Inductie van CYP3A4 kan leiden tot subtherapeutische plasmaspiegels. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

CYP2D6-remmers

De interactie met CYP2D6-remmers werd niet klinisch getest. De gemiddelde C_{\max} en AUC van de actieve metaboliet zijn respectievelijk een factor 1,7 en 2 hoger bij trage CYP2D6-metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders. Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP2D6-remmer kan leiden tot een toename in blootstelling en bijwerkingen. Een dosisvermindering naar 4 mg kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Orale anticonceptiva

Fesoterodine belemmert de onderdrukking van de ovulatie door orale hormonale anticonceptie niet. Bij aanwezigheid van fesoterodine treden geen veranderingen op in de plasmaconcentraties van gecombineerde orale anticonceptiva die ethinylestradiol en levonorgestrel bevatten.

Warfarine

Een klinische studie onder gezonde vrijwilligers heeft laten zien dat fesoterodine eenmaal daags 8 mg geen significant effect heeft op de farmacokinetiek of de anticoagulerende activiteit van een enkele dosis warfarine.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fesoterodine bij zwangere vrouwen. Reproductietoxiciteitsonderzoeken met fesoterodine bij dieren laten geringe embryotoxiciteit zien. In reproductieonderzoeken bij dieren resulteerde orale toediening van fesoterodine aan drachtige muizen en konijnen tijdens de organogenese in foetotoxiciteit bij maternale blootstellingen die respectievelijk 6 en 3 keer de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD) bedroegen, gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Fesoterodine EG wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fesoterodine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden; daarom wordt borstvoeding tijdens het gebruik van Fesoterodine EG niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd om het effect van fesoterodine op de vruchtbaarheid bij de mens te beoordelen. Bevindingen bij muizen bij blootstellingen van ongeveer 5 tot 19 keer de MRHD tonen een effect op de vrouwelijke vruchtbaarheid. De klinische implicaties van deze bevindingen bij dieren zijn echter onbekend (zie rubriek 5.3). Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen te worden gewezen op het gebrek aan vruchtbaarheidsgegevens bij de mens. Fesoterodine EG dient alleen te worden gegeven na afweging van de individuele risico's en voordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fesoterodine EG heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines als gevolg van het mogelijk optreden van bijwerkingen als wazig zien, duizeligheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van fesoterodine werd in placebogecontroleerde klinische studies beoordeeld bij in totaal 2859 patiënten met een overactieve blaas, van wie 780 een placebo kregen.

Als gevolg van de farmacologische eigenschappen van fesoterodine kan de behandeling lichte tot matige antimuscarinerge effecten veroorzaken, zoals een droge mond, droge ogen, dyspepsie en obstipatie. Urineretentie kan soms voorkomen.

In de fesoterodine-groep trad een droge mond, de enige zeer vaak voorkomende bijwerking, op met een frequentie van 28,8% in vergelijking met 8,5% in de placebogroep. De meerderheid van de bijwerkingen trad gedurende de eerste maand van de behandeling op. Uitzondering waren gevallen geclassificeerd als urineretentie of residu na mictie groter dan 200 ml, die na langdurige behandeling konden optreden en die vaker voorkwamen bij mannen dan bij vrouwen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel wordt de frequentie weergegeven van tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen uit placebogecontroleerde klinische studies en vanuit postmarketing ervaring. De bijwerkingen worden in deze tabel weergegeven volgens de volgende frequentieconventie : zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie	
Psychische stoornissen		Slapeloosheid		Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid; Hoofdpijn	Dysgeusie; Slaperigheid	
Oogaandoeningen		Droge ogen	Wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Tachycardie; Palpitaties	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Droge keel	Faryngolaryngeale pijn; Hoesten; Droge neus	
Maag-darmstelselaandoeningen	Droge mond	Buikpijn; Diarree; Dyspepsie; Obstipatie; Misselijkheid	Buikklachten; Flatulentie; Gastro-oesofageale reflux	
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde ALAT; Verhoogde GGT	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag; Droge huid; Jeuk	Angio-oedeem; Netelroos
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie	Urineretentie (waaronder het gevoel dat de blaas niet helemaal leeg is, mictiestoornis); Urinaire hesitatie (druppelsgewijs urineren)	
Algemene aandoeningen			Vermoeidheid	

en toedieningsplaats- stoornissen				
--------------------------------------	--	--	--	--

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In klinisch onderzoek naar fesoterodine werden gevallen van duidelijk verhoogde leverenzymen gemeld. De frequentie hiervan verschilde niet met die in de placebogroep. De relatie tot behandeling met fesoterodine is onduidelijk.

Er werden electrocardiogrammen gemaakt van 782 patiënten die met 4 mg, 785 patiënten die met 8 mg, 222 patiënten die met 12 mg fesoterodine werden behandeld en van 780 patiënten die een placebo kregen. Het voor de hartfrequentie gecorrigeerde QT-interval van met fesoterodine behandelde patiënten verschilde niet van het interval dat werd gezien bij patiënten die een placebo kregen. De incidentiepercentages van QTc \geq 500 ms na de uitgangswaarde of van een QTc-stijging \geq 60 ms bedragen 1,9%, 1,3%, 1,4% en 1,5% voor respectievelijk fesoterodine 4 mg, 8 mg, 12 mg en placebo. De klinische relevantie van deze bevindingen is afhankelijk van de aanwezige risicofactoren en gevoeligheid van de individuele patiënt (zie rubriek 4.4).

Na het op de markt brengen werden er gevallen van urineretentie beschreven, die over het algemeen binnen de eerste week van de behandeling met fesoterodine optraden en waarvoor katheterisatie nodig was. Het betrof voornamelijk oudere mannelijke patiënten (65 jaar of ouder) met een voorgeschiedenis van benigne prostaathyperplasie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tel.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Overdosering

Overdosering met antimuscarinica, waaronder fesoterodine, kan in ernstige anticholinerge effecten resulteren. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. In geval een overdosis wordt ECG-bewaking aanbevolen; ook moeten standaard ondersteunende maatregelen voor het behandelen van de QT-verlenging worden toegepast. Fesoterodine is in klinische studies bij doses tot 28 mg/dag veilig toegediend.

In geval van een overdosis fesoterodine moet de patiënt met een maagspoeling en actieve kool worden behandeld. De symptomen moeten als volgt worden behandeld:

- Ernstige centrale anticholinerge effecten (bijv. hallucinaties, ernstige opwinding): behandelen met fysostigmine;
- Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepinen;
- Ademhalingsinsufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing;
- Tachycardie: behandelen met bètablokkers;
- Urineretentie: behandelen door middel van katheterisatie;
- Mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of de patiënt in een donkere kamer plaatsen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij urine-incontinentie, urologische spasmolytica, ATC-code: G04BD11.

Werkingsmechanisme

Fesoterodine is een competitieve specifieke muscarinerge receptorantagonist. Het wordt snel en in hoge mate door niet-specifieke plasma-esterasen gehydrolyseerd tot het 5-hydroxymethyl derivaat, de primaire actieve metaboliet, dat de belangrijkste farmacologisch actieve vorm van fesoterodine is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van vaste doses fesoterodine 4 mg en 8 mg werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies met een duur van 12 weken. Vrouwelijke (79%) en mannelijke patiënten (21%) met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (spreiding 19-91 jaar) werden geïncludeerd. Het aantal patiënten ≥ 65 jaar was 33% en ≥ 75 jaar was 11%.

Vergeleken met placebo was bij met fesoterodine behandelde patiënten aan het eind van de behandeling sprake van een statistisch significante gemiddelde daling van het aantal micties per 24 uur en van het aantal episodes van urge-incontinentie per 24 uur. Eveneens was het responspercentage (percentage patiënten dat zijn aandoening op een Treatment Benefit Scale van 4 punten als ‘zeer verbeterd’ of ‘verbeterd’ beschreef) bij gebruik van fesoterodine significant groter dan bij gebruik van een placebo. Bovendien verbeterde fesoterodine de gemiddelde verandering in het uitgescheiden volume per mictie en de gemiddelde verandering in het aantal continente dagen per week (zie tabel 1 hieronder).

Tabel 1. Gemiddelde veranderingen t.o.v. de uitgangswaarde tot aan het einde van de behandeling voor primaire en geselecteerde secundaire eindpunten

Parameter	Studie 1				Studie 2		
	Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg	Actief vergelijkings-product	Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg

Aantal micties per 24 uur #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Uitgangswaarde	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-waarde		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Responspercentage (reactie op behandeling)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Respons- percentage	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-waarde		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Aantal urge-incontinentie episodes per 24 uur							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Uitgangswaarde	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-waarde		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Aantal continente dagen per week							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Uitgangswaarde	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-waarde		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Mictievolume (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Uitgangswaarde	150	160	154	154	159	152	156
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	10	27	33	24	8	17	33
p-waarde		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primaire eindpunten

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van 4 mg en 28 mg fesoterodine op het QT-interval werd uitgebreid beoordeeld in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo- en positiefgecontroleerde (400 mg moxifloxacin) studie met parallelle groepen met eenmaal daagse behandeling gedurende een periode van 3 dagen bij 261 mannen en vrouwen tussen 45 en 65 jaar. Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in QTc, gebaseerd op de Fridericia correctiemethode lieten geen verschillen zien tussen de actieve behandeling en de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening werd fesoterodine niet in plasma gedetecteerd, als gevolg van een snelle en uitgebreide hydrolyse door niet-specifieke plasma-esterasen.

De biologische beschikbaarheid van de actieve metabooliet is 52%. Na orale toediening van een of meerdere doses fesoterodine van 4 mg tot 28 mg zijn de plasmaconcentraties van de actieve metabooliet proportioneel aan de dosis. De maximale plasmaspiegels worden na ongeveer 5 uur bereikt. Therapeutische plasmaspiegels worden na de eerste toediening van fesoterodine bereikt. Na toediening van meerdere doses treedt geen accumulatie op.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van de actieve metabooliet is laag, waarbij ongeveer 50% bindt aan albumine en alfa-1-zuur glycoproteïne. Het gemiddelde verdelingsvolume tijdens steady-state na intraveneuze infusie van de actieve metabooliet bedraagt 169 l.

Biotransformatie

Na orale toediening wordt fesoterodine snel en in hoge mate gehydrolyseerd tot de actieve metabooliet ervan. De actieve metabooliet wordt verder in de lever gemetaboliseerd tot de carboxy-, de carboxy-N-desisopropyl- en de N-desisopropyl-metabooliet, gemedieerd door CYP2D6 en CYP3A4. Geen van deze metaboolieten draagt significant bij aan de antimuscarinerge activiteit van fesoterodine. De gemiddelde C_{max} en AUC van de actieve metabooliet zijn respectievelijk een factor 1,7 en 2 hoger bij trage CYP2D6-metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders.

Eliminatie

Levermetabolisme en renale excretie dragen significant bij aan de eliminatie van de actieve metabooliet. Na orale toediening van fesoterodine werd ongeveer 70% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine als de actieve metabooliet (16%), de carboxy-metabooliet (34%), de carboxy-N-desisopropyl-metabooliet (18%) of de N-desisopropyl-metabooliet (1%), en een kleinere hoeveelheid (7%) werd in de feces teruggevonden. De terminale halfwaardetijd van de actieve metabooliet na orale toediening is ongeveer 7 uur en wordt gelimiteerd door de absorptiesnelheid.

Leeftijd en geslacht

Voor deze subpopulaties wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De farmacokinetiek van fesoterodine wordt niet significant beïnvloed door leeftijd en geslacht.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van fesoterodine is bij pediatrie patiënten niet beoordeeld.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (GFR 30-80 ml/min) stegen de C_{max} en AUC van de actieve metabooliet, in vergelijking met gezonde proefpersonen, met respectievelijk een factor 1,5 en 1,8. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min) stegen de C_{max} en AUC met respectievelijk een factor 2,0 en 2,3.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (ChildPugh B) stegen de C_{max} en AUC van de actieve metabooliet, in vergelijking met gezonde proefpersonen, met respectievelijk een factor 1,4 en 2,1. De farmacokinetiek van fesoterodine is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet bestudeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, algemene toxiciteit, genotoxiciteit en

carcinogeniteit zijn geen klinisch relevante effecten waargenomen, behalve die welke te wijten zijn aan het farmacologisch effect van het actieve bestanddeel.

Reproductieonderzoeken hebben geringe embryotoxiciteit aangetoond bij doses die voor de moeder net niet toxisch waren (verhoogd aantal resorpties, pre- en postimplantatie verliezen).

Van suprathérapeutische concentraties van de actieve metabooliet van fesoterodine is aangetoond dat ze de K⁺-stroom in gekloonde hERG-kanalen (human ether-à-go-go-related gene) remmen en de duur van de actiepotentiaal in geïsoleerde Purkinje-vezels van de hond verlengen (70% en 90% repolarisatie). In honden die bij bewustzijn waren, had de actieve metabooliet echter geen effect op het QT-interval en het QTc-interval bij plasmaconcentraties van minimaal een factor 33 hoger dan de gemiddelde maximale vrije plasmaconcentratie bij proefpersonen die snelle metabooliseerders zijn en een factor 21 hoger dan gemeten bij proefpersonen die trage CYP2D6-metabooliseerders zijn na toediening van eenmaal daags 8 mg fesoterodine.

In een studie naar de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij muizen had fesoterodine geen effect op de mannelijke reproductie of vruchtbaarheid bij doses tot 45 mg/kg/dag. Bij 45 mg/kg/dag werd een lager aantal corpora lutea, innestelingsplaatsen en levensvatbare foetussen waargenomen bij wijfjesmuizen die fesoterodine kregen toegediend vanaf 2 weken vóór het paren tot en met dag 7 van de dracht. De maternale 'No-Observed-Effect Level' (NOEL) en de NOEL voor effecten op de reproductie en de vroege embryonale ontwikkeling waren beide 15 mg/kg/dag. Gebaseerd op de AUC was de systemische blootstelling 0,6 tot 1,5 keer hoger bij muizen dan bij de mens bij de MRHD, terwijl de blootstelling, gebaseerd op de piekplasmaconcentraties, bij muizen 5 tot 9 keer hoger was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Glyceroldibehenaat
Hypromellose
Talk
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling

4 mg:

Poly(vinylalcohol)
Talk
Titaandioxide (E171)
Glycerol monocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

8 mg:

Poly(vinylalcohol)
Talk
Titaandioxide (E171)
Glycerol monocaprylocapraat
Natriumlaurylsulfaat
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 mg: 21 maanden

8 mg: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

4 mg:

Bewaren beneden 30 °C.

De blisterverpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

8 mg:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarconditie wat betreft de temperatuur.

De blisterverpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC-aluminium blisterverpakkingen.

Fesoterodine EG is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 14, 28, 30, 56, 84, 90, 100 tabletten in geperforeerde en niet-geperforeerde blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fesoterodine EG 4 mg tabletten met verlengde afgifte : BE583680

Fesoterodine EG 8 mg tabletten met verlengde afgifte : BE583697

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: XX/XX/2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2021

Datum van herziening van de tekst: 03/2021