

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fesoterodine AB 4 mg tabletten met verlengde afgifte  
Fesoterodine AB 8 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Fesoterodine AB 4 mg tabletten met verlengde afgifte: Elke 4 mg tablet bevat 72 mg fructose en 58 mg lactose.

Fesoterodine AB 8 mg tabletten met verlengde afgifte: Elke 8 mg tablet bevat 72 mg fructose en 55 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Fesoterodine AB 4 mg tabletten met verlengde afgifte: De 4 mg tabletten met verlengde afgifte zijn blauw, ovaal, biconvex, filmomhuld, aan één kant gegraveerd met "F4" en hebben een diameter van ongeveer 6 mm.

Fesoterodine AB 8 mg tabletten met verlengde afgifte: De 8 mg tabletten met verlengde afgifte zijn donkerblauw, ovaal, biconvex, filmomhuld, aan één kant gegraveerd met "F8" en hebben een diameter van ongeveer 6 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Fesoterodine AB 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 (waaronder ouderen)

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

Het effect van de volledige behandeling werd waargenomen na 2 tot 8 weken. Daarom wordt aanbevolen om de werkzaamheid bij individuele patiënten 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 AB 4 mg eenmaal daags te bedragen (zie rubriek 4.5).

Speciale populatieNier- en leverfunctiestoornissen

De volgende tabel toont de aanbevolen dagdosering voor personen met nier- of leverfunctiestoornissen in afwezigheid 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 AB is gecontra-indiceerd bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fesoterodine AB bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van Fesoterodine AB bij kinderen van 6 t/m 17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven

Wijze van toediening

De tabletten dienen eenmaal daags met vloeistof te worden ingenomen en in hun geheel te worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet gedeeld, geplet, opgelost, gekauwd of opgezogen worden. Fesoterodine AB 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
- Onvoldoende gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom
- Myasthenia gravis
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C)
- Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers bij personen met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen
- Ernstige colitis ulcerosa
- Toxisch megacolon

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

- Een klinisch significante obstructie van de blaasuitgang met een risico op urineretentie (bijv. klinisch

- significante prostaatvergroting door benigne prostaathyperplasie, zie rubriek 4.3)
- Gastro-intestinale obstructie (bijv. pylorusstenose)
  - Gastro-oesofageale reflux en/of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken (zoals orale bisfosfonaten) die een oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren
  - Verminderde gastro-intestinale motiliteit
  - Autonome neuropathie
  - Voldoende gereguleerd nauwehoekglaucoom

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

- Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2)
- Nierfunctiestoornissen (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 toenamen in blootstelling verwacht. Het is waarschijnlijk dat dosisafhankelijke antimuscarinerge bijwerkingen zullen optreden. Bij populaties waarin de dosis verhoogd kan worden tot 8 mg eenmaal daags, dient de dosisverhoging voorafgegaan te worden door een evaluatie van de individuele respons en tolerantie.

Organische oorzaken dienen te worden uitgesloten voordat een behandeling met antimuscarinerge geneesmiddelen 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 dosering. Sommige gevallen kunnen gepaard gaan met zwelling van de bovenste luchtwegen en kunnen levensbedreigend zijn. Indien angio-oedeem optreedt, dient het gebruik van fesoterodine gestaakt te worden en dient direct gepaste behandeling verleend te worden.

#### Krachtige CYP3A4-inductoren

Het 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 AB 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. myocardischemie, aritmie, congestief hartfalen), (zie rubriek 4.8). Dit geldt speciaal bij gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

#### Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Fructose

Dit geneesmiddel bevat 72 mg fructose per tablet.

### **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 maagdarmkanaal 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. Derhalve is het onwaarschijnlijk dat fesoterodine de klaring van geneesmiddelen wijzigt 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<sub>max</sub> 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, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (en alle door ritonavir versterkte therapieën met proteaseremmers), saquinavir en telitromycine (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<sub>max</sub> en de AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine met respectievelijk ongeveer 19% en 27%. Doseringaanpassingen worden niet aangeraden in de aanwezigheid van matige CYP3A4-remmers (bijv. erytromycine, 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> en AUC van de actieve metaboliet zijn respectievelijk een factor 1,7 en 2 hoger bij trage CYP2D6 metaboliseerders vergeleken met 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 AB 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 AB 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 vruchtbaarheid van wijfjesmuizen. De klinische implicaties van deze bevindingen bij dieren zijn echter onbekend (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geattendeerd te worden op het gebrek aan vruchtbaarheidsgegevens bij de mens. Fesoterodine AB dient alleen gegeven te worden na afweging van de individuele risico's en voordelen.

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

Fesoterodine AB 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 onderzoeken beoordeeld bij in totaal 2859 patiënten met een overactieve blaas, van wie 780 een placebo ontvingen.

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%, vergeleken 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.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In de onderstaande tabel wordt de frequentie van door de behandeling veroorzaakte bijwerkingen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken aangegeven en vanuit postmarketing ervaring. De in deze tabel vermelde bijwerkingen worden met de volgende frequentieconventie gepresenteerd: 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

Zenuwstelselaan- doeningen		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	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Droge mond	Buikpijn; Diarree; Dyspepsie; Obstipatie; Misselijkheid	Buikklachten; Flatulentie; Gastro-oesofageale reflux	Orale hypoesthesie
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 en toedieningsplaats- stoornissen			Vermoeidheid	

#### 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 ontvingen. 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 ontvingen. 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 fesoterodine-behandeling 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 het:

#### 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 klinisch onderzoek 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: G04B D11

##### 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 Fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken 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  $\geq 65$  jaar was 33% en  $\geq 75$  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 vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de behandeling voor primaire en geselecteerde secundaire eindpunten**

Onderzoek 1					Onderzoek 2		
Parameter	Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg	Actief vergelijkingsproduct	Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg
<b>Aantal micties per 24 hours#</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267

Uitgangswaar	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
<b>Responspercentage (reactie op behandeling)#</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Responsperscentage	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-waarde		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
<b>Aantal urge-incontinentie episodes per 24 uur</b>							
	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

<b>Aantal continente dagen per week</b>							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Uitgangswaar-de	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Verandering t.o.v. uitgangs-waarde	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-waarde		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
<b>Mictievolume (ml)</b>							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Uitgangswaar-de	150	160	154	154	159	152	156
Verandering t.o.v. uitgangs-waarde	10	27	33	24	8	17	33
p-waarde		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

# primaire eindpunten

#### Cardiologische elektrofysiologie

Het effect van 4 mg en 28 mg fesoterodine op het QT-interval werd uitgebreid beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en positiefgecontroleerd (400 mg moxifloxacin) onderzoek met parallelgroep met eenmaal daagse behandeling gedurende een periode van 3 dagen bij 261 mannen en vrouwen, in leeftijd variërend tussen 45 en 65 jaar. Veranderingen vanaf de uitgangswaarde in QTc, gebaseerd op de Fridericia correctiemethode lieten geen verschillen zien tussen de actieve behandeling en de placebogroep.

Pediatrie patiënten Fesoterodine werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label onderzoek dat bestond uit een werkzaamheidsfase van 12 weken, gevolgd door een veiligheidsvervolgfase van 12 weken bij kinderen van 6 t/m 17 jaar met neurogene detrusoroveractiviteit. Er werden twee cohorten bestudeerd. In cohort 1 kregen 124 patiënten met een gewicht van > 25 kg een vaste dosis van fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten eenmaal daags of het actieve vergelijkingsproduct oxybutynine XL tabletten. In de veiligheidsvervolgfase werden de patiënten die waren gerandomiseerd naar de tabletten van het actieve vergelijkingsproduct overgezet naar fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten (toegewezen door de onderzoeker). In cohort 2 kregen 57 patiënten met een gewicht van ≤ 25 kg een vaste dosis van fesoterodine 2 mg of 4 mg eenmaal daags in de vorm van korrels in een capsule (beads-in-capsule, BIC). In de veiligheidsvervolgfase zetten de patiënten de dosis fesoterodine voort waarnaar ze waren gerandomiseerd. Voor opname in het onderzoek diende de neurologische ziekte van de patiënten stabiel te zijn en dienden ze te beschikken over klinisch of urodynamisch aangetoonde neurogene detrusoroveractiviteit (zie rubriek 4.2). Het primaire werkzaamheidseindpunt was voor beide cohorten de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de maximale cystometrische blaascapaciteit (maximum cystometric bladder capacity, MCBC) in week 12. Behandeling met fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten leidde tot verbeteringen in het primaire werkzaamheidseindpunt, MCBC, in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde voor kinderen in cohort 1, met numeriek grotere veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor fesoterodine 8 mg tabletten dan voor fesoterodine 4 mg tabletten. Behandeling met fesoterodine 2 mg en 4 mg BIC leidde tot verbeteringen in het primaire werkzaamheidseindpunt, MCBC, in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde voor kinderen in cohort 2, met numeriek grotere veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor fesoterodine 4 mg BIC dan voor fesoterodine 2 mg BIC.

**Tabel 2: Gemiddelde uitgangswaarde en verandering vanaf de uitgangswaarde tot week 12 in de maximale cystometrische blaascapaciteit (ml)**

	Cohort 1 (lichaamsgewicht > 25 kg)			Cohort 2 (lichaamsgewicht ≤ 25 kg)	
	fesoterodine 4 mg tablet	fesoterodine 8 mg tablet	Oxybutynin XL	fesoterodine 2 mg BIC	fesoterodine 4 mg BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Uitgangswaarde	195.1	173.3	164.1	131.4	126.7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (95% BI) <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)
p-waarde vs. uitgangswaarde <sup>a</sup>	0.0001	<.0001	<.0001	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>

Afkortingen: BIC = beads-in-capsule; BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal patiënten met niet-ontbrekende meting voor de uitgangswaarde; t.o.v. = ten opzichte van. Uitgangswaarde is gedefinieerd als de laatste beschikbare meting vóór aanvang van de behandeling.

a. Gebaseerd op een analyse van een covariantiemodel met termen voor behandelgroep, uitgangswaarde voor de maximale cystometrische blaascapaciteit en uitgangsgewicht. 'Last observation carried forward' /uitgangswaarneming werd gebruikt voor het invullen van ontbrekende waarden.

b. Er was geen hypothesetoetsing voor cohort 2 gepland, daarom worden er geen p-waarden vermeld.

#### *Secundaire eindpunten*

Behandeling met fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten leidde tot statistisch significante verbeteringen in het secundaire eindpunt: urodynamische meting van het blaasvolume bij de eerste onvrijwillige detrusorcontractie. De meest gemelde bijwerkingen in de werkzaamheidsfase waren diarree, droge mond, obstipatie, buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik) en hoofdpijn. Deze lichte tot matige bijwerkingen komen overeen met de farmacologische, antimuscarinerige eigenschappen van fesoterodine. Bij patiënten die Fesoterodine AB kregen, werden stijgingen van de hartslag waargenomen die niet gepaard gingen met klinische symptomen. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij kinderen met neurogene detrusoroveractiviteit vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen met het overactieve blaassyndroom.

## **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 metaboliet is 52%. Na orale toediening van enkel of meerdere doses fesoterodine in doses van 4 mg tot 28 mg zijn de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet proportioneel aan de dosis.

De blootstellingen aan 5-HMT tijdens steady-state bij gezonde volwassen proefpersonen na fesoterodine 4 mg en 8 mg tabletten eenmaal daags worden samengevat in tabel 3.

**Tabel 3: Samenvatting van de geometrische gemiddelde [% CV] farmacokinetische parameters voor de actieve metaboliet na toediening van fesoterodine tijdens steady-state bij gezonde volwassen proefpersonen van 18 t/m 50 jaar**

Dosering/toedieningsv	N	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau,ss</sub> (ng*uur/ml)
-----------------------	---	-----------------------------	-----------------------------------

orm			
4 mg QD/tablet	6	1.71 (74.9)	16.39 (69.8)
8 mg QD/tablet	6	4.66 (43.3)	46.51 (46.8)

Afkortingen: AUC<sub>tau,ss</sub> = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve tijdens steady-state over het toedieningsinterval van 24 uur; C<sub>max,ss</sub> = maximale plasmaconcentratie tijdens steady-state; CV = coefficient of variation (variatiecoëfficiënt); N = aantal patiënten met PK-gegevens; QD = eenmaal daags

De maximale plasmaspiegels worden na ongeveer 5 uur bereikt.

Therapeutische plasmaspiegels worden na de eerste toediening van fesoterodine bereikt. Er treedt na toediening van meerdere doses geen accumulatie op.

#### Distributie

De plasma-eiwitbinding van de actieve metaboliet 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 metaboliet bedraagt 169 l.

#### Biotransformatie

Na orale toediening wordt fesoterodine snel en in hoge mate gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet ervan. De actieve metaboliet wordt verder in de lever gemetaboliseerd tot de carboxy-, carboxy-N-desisopropyl- en N-desisopropyl-metaboliet, gemedieerd door CYP2D6 en CYP3A4. Geen van deze metabolieten draagt significant bij aan de antimuscarinerige activiteit van fesoterodine. De gemiddelde C<sub>max</sub> en AUC van de actieve metaboliet 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 metaboliet. Na orale toediening van fesoterodine werd ongeveer 70% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine als de actieve metaboliet (16%), carboxy-metaboliet (34%), carboxy-N-desisopropyl-metaboliet (18%) of N-desisopropyl-metaboliet (1%), en een kleinere hoeveelheid (7%) werd in de feces teruggevonden. De terminale halfwaardetijd van de actieve metaboliet 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 door leeftijd en geslacht niet significant beïnvloed.

#### Pediatrie patiënten

Bij kinderen van 6 jaar t/m 17 jaar met neurogene detrusoroveractiviteit en een gewicht van 35 kg die snelle metaboliseerders van CYP2D6 zijn en fesoterodine-tabletten krijgen, worden de gemiddelde waarden van schijnbare orale klaring, distributievolume en de absorptiesnelheidsconstante van 5-HMT geschat op respectievelijk ongeveer 72 l/uur, 68 l en 0,09 uur<sup>-1</sup>. De T<sub>max</sub> en de halfwaardetijd van 5-HMT worden geschat op respectievelijk ongeveer 2,55 uur en 7,73 uur. Net zoals bij volwassenen wordt de blootstelling aan 5-HMT bij trage CYP2D6 metaboliseerders geschat op een factor 2 hoger dan bij snelle metaboliseerders.

De post-hoc schattingen van de blootstellingen aan 5-HMT tijdens steady-state bij kinderen na fesoterodine 4 mg en 8 mg tabletten eenmaal daags worden samengevat in tabel 4.

**Tabel 4: Samenvatting van de geometrische gemiddelde [% CV] farmacokinetische parameters voor de actieve metaboliet na toediening van fesoterodine tijdens steady-state bij kinderen met neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) of overactieve blaas (OAB), met een gewicht > 25 kg**

Leeftijd	Dosage/Formulation	N	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau,ss</sub> (ng*uur/ml)
6 t/m 17 jaar (patiënten met NDO)	4 mg QD/tablet	32	4.88 (48.2)	59.1 (51.7)
	8 mg QD/tablet	39	8.47 (41.6)	103 (46.2)

<b>8 t/m 17 jaar (patiënten met NDO of OAB)</b>	<b>8 mg QD/tablet<sup>1</sup></b>	<b>21</b>	<b>7.15 (39.5)</b>	<b>86.4 (44.0)</b>
---	-----------------------------------	-----------	--------------------	--------------------

<sup>1</sup>De dosering werd gestart met 4 mg QD gedurende 4 weken en verhoogd tot 8 mg QD gedurende de volgende 4 weken. Afkortingen: AUC<sub>tau,ss</sub> = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve tijdens steady-state over het toedieningsinterval van 24 uur; C<sub>max,ss</sub> = maximale plasmaconcentratie tijdens steady-state; CV = coefficient of variation (variatiecoëfficiënt); N = aantal patiënten met PK-gegevens; QD = eenmaal daags

#### Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (GFR 30-80 ml/min) stegen de C<sub>max</sub> en AUC van de actieve metaboliet in vergelijking met gezonde proefpersonen tot respectievelijk een factor 1,5 en 1,8. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min) stegen de C<sub>max</sub> en AUC respectievelijk met een factor 2,0 en 2,3.

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (ChildPugh B) stegen de C<sub>max</sub> en AUC van de actieve metaboliet tot respectievelijk een factor 1,4 en 2,1, in vergelijking met gezonde proefpersonen. 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 gerelateerd waren 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 metaboliet van fesoterodine is aangetoond dat ze de K<sup>+</sup>-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 metaboliet 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 metaboliseerders zijn en een factor 21 hoger dan gemeten bij proefpersonen die trage CYP2D6 metaboliseerders 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 twee weken vóór het parentot en met dag zeven 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 piek-plasmaconcentraties, bij muizen 5 tot 9 keer hoger was.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Fructose

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Hypromellose

Glyceroldibehenaat

Talk

Filmomhulling

Polyvinylalcohol

Titaandioxide (E171)

Macrogol 4000

Talk

Indigokarmijnlak

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fesoterodine AB 4 mg en 8 mg tabletten zijn verpakt in blisterverpakking van aluminium/aluminium. De doos bevat 28, 30, 100 en 200 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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**

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

4 mg: BE661134

8 mg: BE661135

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

**10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2024.