

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fesoterodine Accord 8 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 8 mg tablet met verlengde afgifte bevat 0,3 mg sojalecithine en 70 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Blauwe, ovaalvormige, filmomhulde tabletten, met aan één kant de opdruk "F II" en geen opdruk aan de andere kant. De tablet heeft een afmeting van ongeveer 13,2 x 6,65 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fesoterodine Accord 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 blaasyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief 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 4 mg eenmaal daags te bedragen (zie rubriek 4.5).

Speciale populatie

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Fesoterodine Accord bij kinderen onder de 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van Fesoterodine Accord bij kinderen van 6 jaar tot 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. Momenteel beschikbare gegevens zijn beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kunnen geen aanbevelingen over een dosering worden gedaan.

Wijze van toediening

De tabletten dienen eenmaal daags met vloeistof te worden ingenomen en in hun geheel te worden doorgeslikt. Fesoterodine Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda's of soja 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 Accord 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 toenames 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. In sommige gevallen houdt dit verband met zwelling in de bovenste luchtwegen, dit kan 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 Accord 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. myocardische 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

Fesoterodine Accord tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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_{\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, 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_{\max} en de AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine met respectievelijk ongeveer 19% en 27%. Doseringaanpassingen worden niet aanbevolen in de aanwezigheid van matige CYP3A4-remmers (bijv. erytromycine, fluconazol, diltiazem, verapamil en grapefruitsap).

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 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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
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	
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Buikpijn; Diarree; Dyspepsie; Obstipatie; Misselijkheid	Buikklachten; Flatulentie; Gastrooesofageale 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 Toedieningsplaatsstoornissen			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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

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 metabooliet, 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 ≥ 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 vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de behandeling voor primaire en geselecteerde secundaire eindpunten

Parameter	Onderzoek 1				Onderzoek 2		
	Placebo	Fesoterodine 4 mg	Fesoterodine 8 mg	Actief vergelijkingsproduct	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
Responspercentage	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

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.

Pediatrische patiënten

Fesoterodine werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label onderzoek bestaande uit een werkzaamheidsfase van 12 weken, gevolgd door een veiligheidsuitbreidingsfase van 12 weken bij pediatrische patiënten van 6 jaar tot 17 jaar oud met neurogene detrusor-overactiviteit. Er werden twee cohorten onderzocht. In cohort 1 kregen 124 patiënten die > 25 kg wogen een vaste dosis fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten eenmaal daags of actief vergelijkingsmiddel oxybutynine XL tabletten. In de veiligheidsuitbreidingsfase werden patiënten die naar actief vergelijkingsmiddel waren gerandomiseerd, overgeschakeld op fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten (toegewezen door de onderzoeker). In cohort 2 kregen 57 patiënten die ≤ 25 kg wogen een vaste dosis fesoterodine 2 mg of 4 mg onderzoeksformulering 'beads in capsule' (BIC, korrels in capsule) eenmaal daags. In de veiligheidsuitbreidingsfase bleven patiënten de dosis fesoterodine gebruiken waarnaar ze gerandomiseerd waren. Voor opname in het onderzoek moesten patiënten stabiele neurologische ziekte en klinisch of urodynamisch aangetoonde neurogene detrusor-overactiviteit hebben (zie rubriek 4.2).

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor beide cohorten was de gemiddelde verandering vanaf baseline in maximale cystometrische blaascapaciteit (MCBC) in week 12. Behandeling met fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten leidde tot verbeteringen van baseline tot week 12 in het primaire werkzaamheidseindpunt, MCBC, voor pediatrische patiënten in cohort 1, met numeriek grotere veranderingen vanaf baseline voor fesoterodine 8 mg tabletten dan voor fesoterodine 4 mg tabletten. Behandeling met fesoterodine 2 mg of 4 mg BIC leidde tot verbeteringen van baseline tot week 12 in het primaire werkzaamheidseindpunt, MCBC, voor pediatrische patiënten in cohort 2, met numeriek grotere veranderingen vanaf baseline voor fesoterodine 4 mg BIC dan voor fesoterodine 2 mg BIC.

Tabel 2: Gemiddelde baseline en verandering van baseline tot week 12 in maximale cystometrische blaascapaciteit (ml)

	Cohort 1 (lichaamsgewicht > 25 kg)			Cohort 2 (lichaamsgewicht ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg tablet	Feso 8 mg tablet	Oxybutynine XL	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Baseline	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Verandering vanaf baseline (95% BI) ^a	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. baseline ^a	0,0001	<0,0001	<0,0001	-- ^b	-- ^b

Afkortingen: BIC = beads-in-capsule; BI = betrouwbaarheidsinterval; Feso = fesoterodine, N = aantal patiënten met een niet-ontbrekende baselinemeting; vs. = versus.

Baseline is gedefinieerd als de laatste beschikbare meting vóór het begin van de behandeling.

^a Op basis van een covariantieanalysemodel met termen voor behandelingsgroep, maximale cystometrische blaascapaciteit bij baseline en gewicht bij baseline. 'Last observation carried forward'/baselineobservatie werd gebruikt voor het invoeren van ontbrekende waarden.

^b Voor cohort 2 was geen hypothesetoetsing gepland. Daarom worden er geen p-waarden gepresenteerd.

Secundaire eindpunten

Behandeling met fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten leidde tot statistisch significante verbeteringen in de urodynamische maat van het secundaire eindpunt blaasvolume bij eerste onvrijwillige detrusorcontractie. De vaakst gemelde bijwerkingen in de werkzaamheidsfase waren diarree, droge mond, constipatie, buikpijn (inclusief bovenbuikpijn) en hoofdpijn. Deze lichte tot matige bijwerkingen zijn in overeenstemming met de farmacologische antimuscarine-eigenschappen van fesoterodine. Verhogingen in hartfrequentie werden waargenomen bij patiënten die TOVIAZ kregen en hielden geen verband met klinische symptomen. In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten met neurogene detrusor-overactiviteit vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen met 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 bij steady state van 5-HMT bij volwassen proefpersonen na fesoterodine 4 mg en 8 mg eenmaal daags zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Samenvatting van geometrisch gemiddelde [% CV] farmacokinetische parameters voor de actieve metaboliet na steady-state dosering van fesoterodine bij gezonde volwassen proefpersonen, 18 jaar tot 50 jaar oud

Dosering/formulering	N	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
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_{tau,ss} = steady-state-oppervlak onder de concentratie-tijdcurve over het doseringsinterval van 24 uur; C_{max,ss} = maximale plasmaconcentratie bij steady-state; CV = 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 antimuscarinerge activiteit van fesoterodine. 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.

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.

Pediatri sche patiënten

Bij pediatri sche patiënten van 6 jaar tot 17 jaar met neurogene detrusor-overactiviteit die 35 kg wegen met de status van uitgebreide CYP2D6-metaboliseerder die fesoterodine-tabletten kregen, zijn de gemiddeld waarden van schijnbare orale klaring, distributievolume en absorptiesnelheidsconstante van 5-HMT geschat op respectievelijk ongeveer 72 l/h, 68 l en 0,09 h⁻¹. De T_{max} en halfwaardetijd van 5-HMT zijn geschat op respectievelijk ongeveer 2,55 h en 7,73 h. Net als bij volwassenen werd de blootstelling aan 5-HMT bij trage CYP2D6-metaboliseerders geschat op ongeveer twee keer zo hoog in vergelijking met uitgebreide metaboliseerders. De post-hoc-schattingen van blootstellingen aan 5-HMT bij steady-state bij pediatri sche patiënten na fesoterodine 4 mg en 8 mg tabletten eenmaal daags zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van geometrisch gemiddelde [% CV] farmacokinetische parameters voor de actieve metaboliet na dosering van fesoterodine bij steady state bij pediatri sche patiënten met NDO of OAB, die > 25 kg wegen

Leeftijd	Doseringg/formulering	N	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
6 tot 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)
8 tot 17 jaar (patiënten met NDO of OAB)	8 mg QD/tablet ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹ Dosering werd ingesteld op 4 mg QD gedurende 4 weken en verhoogd tot 8 mg QD gedurende de volgende 4 weken. Afkortingen: AUC_{tau,ss} = steady-state-oppervlak onder de concentratie-tijdcurve over het doseringsinterval van 24 uur; C_{max,ss} = maximale plasmaconcentratie bij steady-state; CV = variatiecoëfficiënt; N = aantal patiënten met PK-gegevens; QD = eenmaal daags; NDO = neurogene detrusor-overactiviteit; OAB = overactieve blaas.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (GFR 30-80 ml/min) stegen de C_{max} 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_{max} en AUC respectievelijk met 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 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 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 metaboolisierders zijn en een factor 21 hoger dan gemeten bij proefpersonen die trage CYP2D6 metaboolisierders 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 paren tot 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

Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Watervrije lactose
Siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling

Titaandioxide (E171)
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Talk (E553b)
Sojalecithine (E322)
Xantaamgom (E415)
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fesoterodine Accord 8 mg tabletten zijn verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen in dozen die 14, 28, 30, 56, 84 of 100 tabletten bevatten. Bovendien zijn Fesoterodine Accord 8 mg tabletten verpakt in HDPE flessen moeilijk te openen voor kinderen. Verpakkingsgrootten van 90 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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

RVG 126608

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 augustus 2021

Datum van laatste verlenging: 7 mei 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8: 13 december 2025