

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fesoterodine Zentiva 4 mg depottabletter
Fesoterodine Zentiva 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Fesoterodine Zentiva 4 mg tabletter
Hver depottablett inneholder fesoterodinfumarat 4 mg som tilsvarer 3,1 mg fesoterodin.

Fesoterodine Zentiva 8 mg tabletter
Hver depottablett inneholder fesoterodinfumarat 8 mg som tilsvarer 6,2 mg fesoterodin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Fesoterodine Zentiva 4 mg tabletter
Hver 4 mg depottablett inneholder 127,1 mg laktose.

Fesoterodine Zentiva 8 mg tabletter
Hver 8 mg depottablett inneholder 124,1 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Fesoterodine Zentiva 4 mg tabletter
4 mg tabletter er lyseblå, ovale, bikonvekse, 13 x 7mm filmdrasjerte og merket med nummer '4' på den ene siden.

Fesoterodine Zentiva 8 mg tabletter
8 mg tabletter er blå, ovale, bikonvekse, 13 x 7mm filmdrasjerte og merket med nummer '8' på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fesoterodine Zentiva er indisert til voksne for symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme ved overaktiv blære.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (inkludert eldre)

Anbefalt startdose er 4 mg én gang daglig. Basert på individuell respons kan dosen økes til 8 mg én gang daglig. Maksimal daglig dose er 8 mg.

Fullstendig behandlingseffekt er sett etter 2 til 8 uker. Derfor bør virkningen hos den enkelte pasient evalueres etter 8 ukers behandling.

Hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon, og som får samtidig behandling med potent CYP3A4-hemmer, bør den maksimale daglige dosen av Fesoterodine Zentiva være 4 mg én gang daglig (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Følgende tabell viser daglig doseringsanbefaling for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon under fravær og nærvær av moderate og potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.2).

		Moderate ⁽³⁾ eller potente ⁽⁴⁾ CYP3A4-hemmere		
		Ingen	Moderat	Potent
Nedsatt nyrefunksjon ⁽¹⁾	Mild	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Bør unngås
	Moderat	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Kontraindisert
	Kraftig	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert
Nedsatt leverfunksjon	Mild	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Bør unngås
	Moderat	4 mg	Bør unngås	Kontraindisert
(1) Mild GFR = 50-80 ml/min; Moderat GFR = 30-50 ml/min; Kraftig GFR = <30 ml/min				
(2) Forsiktig doseøkning. Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2				
(3) Moderate CYP3A4-hemmere. Se pkt. 4.5				
(4) Potente CYP3A4-hemmere. Se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5				

Fesoterodine Zentiva er kontraindisert hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Fesoterodine Zentiva hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av Fesoterodine Zentiva hos barn i alderen 6 til 17 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas én gang daglig sammen med væske og svelges hele. Fesoterodine Zentiva kan administreres med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Urinretensjon
- Ventrikelretensjon
- Ukontrollert trangvinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C)
- Samtidig bruk av potent CYP3A4-hemmer hos pasienter med moderat til kraftig nedsatt lever- eller nyrefunksjon
- Alvorlig ulcerøs kolitt
- Toksisk megakolon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fesoterodine Zentiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter med:

- Betydelig hindret blæretømming med fare for urinretensjon (f.eks. klinisk signifikant forstørret

- prostata på grunn av benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.3)
- Obstruktiv sykdom i mage-tarmkanalen (f.eks. pylorusstenose)
 - Gastroesofageal refluks og/eller samtidig bruk av legemidler (som for eksempel orale bisfosfonater) som kan føre til eller forverre en øsofagitt
 - Nedsatt gastrointestinal motilitet
 - Autonom nevropati
 - Kontrollert trangvinkelglaukom

Forsiktighet må utvises når fesoterodin forskrives eller opptitreres til pasienter som forventes å ha en økt eksponering for den aktive metabolitten (se pkt. 5.1):

- Nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
- Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
- Samtidig administrering av potente eller moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5)
- Samtidig administrering av en potent CYP2D6-hemmer (se pkt. 4.5 og 5.2).

Doseøkninger

Hos pasienter som har en kombinasjon av disse faktorene forventes en ekstra økning i eksponeringen. Doseavhengige antimuskariner bivirkninger vil sannsynligvis oppstå. I populasjoner hvor dosen kan økes til 8 mg én gang om dagen, bør en evaluering av individuell respons og toleranse gjøres før doseøkningen.

Organiske årsaker må utelukkes før man vurderer behandling med antimuskariner. Sikkerhet og effekt er hittil ikke fastslått hos pasienter med en nevrologisk årsak til overaktiv detrusor.

Andre årsaker til hyppig vannlating (behandling av hjertesvikt eller nyresykdom) må vurderes før man begynner behandling med fesoterodin. Ved forekomst av urinveisinfeksjon må man behandle på passende medisinsk måte/sette i gang antibakteriell behandling.

Angioødem

Angioødem er blitt rapportert med fesoterodin og har i noen tilfeller oppstått etter første dose. Noen tilfeller kan være assosiert med hevelse i øvre luftveier og kan være livstruende. Hvis angioødem forekommer, skal fesoterodin avsluttes og egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Potente CYP3A4-indusere

Samtidig bruk av fesoterodin med en potent CYP3A4-induser (dvs. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke (se pkt. 4.5).

QT-forlengelse

Fesoterodine Zentiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for QT-forlengelse (f.eks. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet) og relevante tidligere hjertesykdommer (f.eks. myokardiell iskemi, arytmier, medfødt hjertesvikt), (se pkt. 4.8). Dette gjelder spesielt når man tar potente CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Laktose og natrium

Fesoterodine Zentiva depottabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per depottablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakologiske interaksjoner

Man bør være forsiktig med samtidig administrasjon av fesoterodin og andre legemidler som har antimuskariner eller antikolinerge egenskaper (f.eks. amantadin, trisykliske antidepressiva, enkelte

nevroleptika) ettersom dette kan medføre uttalte terapeutiske følger og bivirkninger (f.eks. forstoppelse, munntørrehet, søvnighet, urinretensjon). Fesoterodin kan redusere effekten av legemidler som stimulerer motiliteten i mage-tarmkanalen, som for eksempel metoklopramid.

Farmakokinetiske interaksjoner

In vitro data viser at den aktive metabolitten i fesoterodin ikke hemmer CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, eller induserer CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 eller 3A4 ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. Derfor er det lite sannsynlig at fesoterodin endrer clearance av legemidler som også metaboliseres av disse enzymerne.

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere

Etter hemming av CYP3A4 gjennom samtidig administrasjon av ketokonazol 200 mg to ganger daglig, økte $C_{\max}$ og AUC for den aktive metabolitten i fesoterodin med 2,0 og 2,3 ganger hos pasienter med rask CYP2D6-metabolisme og 2,1 og 2,5 ganger hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme. Derfor bør den maksimale dosen av fesoterodin begrenses til 4 mg når det brukes samtidig med en potent CYP3A4-hemmer (f.eks. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (og alle ritonavirforsterkede PI-regimer) sakinavir og telitromycin) (se pkt. 4.2 og 4.4)).

Moderate CYP3A4-hemmere

Etter blokkade av CYP3A4 ved samtidig administrasjon av den moderate CYP3A4-hemmeren flukonazol 200 mg 2 ganger daglig i 2 dager økte $C_{\max}$ og AUC for den aktive metabolitten til fesoterodin med hhv. ca 19 % og 27 %. Det anbefales ingen dosejustering ved nærvær av moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, flukonazol, diltiazem, verapamil og grapefrukt juice).

Svake CYP3A4-hemmere

Effekten av svake CYP3A4-hemmere (f.eks. cimetidin), ble ikke undersøkt; den forventes ikke å være større enn effekten til moderate hemmere.

CYP3A4-induserere

Etter induksjon av CYP3A4 gjennom samtidig administrasjon av rifampicin 600 mg én gang daglig, avtok $C_{\max}$ og AUC for den aktive metabolitten i fesoterodin med henholdsvis ca. 70 % og 75 % etter oral administrasjon av fesoterodin 8 mg.

Induksjon av CYP3A4 kan føre til subterapeutiske plasmanivåer. Samtidig bruk med CYP3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesurt) anbefales ikke (se pkt. 4.4.).

CYP2D6-hemmere

Interaksjon med CYP2D6-hemmere ble ikke klinisk testet. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC for den aktive metabolitten er henholdsvis 1,7 og 2 ganger høyere hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme sammenliknet med pasienter med høy CYP2D6-metabolisme. Samtidig administrasjon av en potent CYP2D6-hemmer kan resultere i en økt eksponering og bivirkninger. En dosereduksjon til 4 mg kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

Orale prevensjonsmidler

Fesoterodin svekker ikke orale, hormonelle prevensjonsmidlers hemming av eggøsning. Det skjer ingen endringer i plasmakonsentrasjonen i kombinerte orale prevensjonsmidler som inneholder etinylestradiol og levonorgestrel ved bruk av fesoterodin.

Warfarin

En klinisk studie med friske frivillige har vist at fesoterodin 8 mg én gang daglig ikke har noen signifikant effekt på farmakokinetikk eller antikoagulerende effekt av en enkelt dose warfarin.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data ved bruk av fesoterodin hos gravide kvinner.

Reproduksjonstoksiske studier med fesoterodin hos dyr viser mindre embryotoksisitet. I reproduksjonsstudier hos dyr førte oral administrasjon av fesoterodin til direkte mus og kaniner under organogenese til føtotoksisitet ved maternale eksponeringer som var hhv. 6 og 3 ganger maksimal anbefalt human dose (MRHD), basert på AUC (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Fesoterodine Zentiva anbefales derfor ikke under graviditet.

Amming

Det er ukjent om fesoterodin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker; derfor bør ikke Fesoterodine Zentiva brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Det er ikke utført kliniske studier for å vurdere effekten av fesoterodin på human fertilitet. Funn hos mus ved eksponeringer på cirka 5 til 19 ganger MRHD viser en effekt på fertilitet hos hunner, men de kliniske implikasjonene av disse funnene hos dyr er ikke kjent (se pkt. 5.3). Kvinner i fertil alder bør gjøres oppmerksom på manglende fertilitetsdata for mennesker, og Fesoterodine Zentiva bør bare gis etter en individuell vurdering av nytte og risiko.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fesoterodine Zentiva har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Forsiktighet må utvises når man kjører bil eller bruker maskiner på grunn av mulige bivirkninger som f.eks. uklart syn, svimmelhet og søvnighet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Fesoterodins sikkerhet ble evaluert i placebokontrollerte, kliniske studier som omfattet totalt 2859 pasienter med overaktiv blære, hvorav 780 fikk placebo.

På grunn av fesoterodins farmakologiske egenskaper, kan behandling medføre svake til moderate antimuskariske bivirkninger som munntørrehet, tørre øyne, dyspepsi og forstoppelse. Urinretensjon kan oppstå i sjeldne tilfeller.

Munntørrehet, den vanligste bivirkningen, oppstod med en hyppighet på 28,8 % i fesoterodin-gruppen sammenlignet med 8,5 % i placebogruppen. Størstedelen av bivirkningene oppstod i løpet av den første måneden med behandling med unntak av urinretensjon eller mer enn 200 ml gjenværende urin i urinblæren, noe som kunne oppstå etter langtidsbehandling og var vanligere hos menn enn hos kvinner.

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser hyppigheten av behandlingsutløste bivirkninger som oppstod under placebokontrollerte, kliniske forsøk og ved bruk etter markedsføring. Bivirkningene er rapportert i denne tabellen med følgende frekvenser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem	Svært vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sjelden
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Urinveisinfeksjon	
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet		Forvirrings-tilstand
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet; Hodepine	Smaksforstyrrelse; Somnolens	
Øyesykdommer		Tørre øyne	Uklart syn	
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo	
Hjertesykdommer			Takykardi; Palpitasjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Tørr hals	Faryngolaryngeal smerte; Hoste; Nesetørhet	
Gastrointestinale sykdommer	Munntørhet	Abdominale smerter; Diaré; Dyspepsi; Forstoppelse; Kvalme	Abdominalt ubehag; Flatulens, Gastrosofageal refluks	Oral hypoestesi
Sykdommer i lever og galleveier			Økning i ALAT; Økning i GGT	
Hud- og underhudssykdommer			Utslett; Tørr hud; Kløe	Angioødem; Urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri	Urinretensjon (inkludert følelse av resturin; sykkelig trang til vannlating); Urinhesitasjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Fatigue	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske forsøk med fesoterodin, skilte ikke hyppigheten av rapporterte kasus med forhøyede leverenzymers seg fra placebogruppen. Forbindelsen til behandling med fesoterodin er uklar.

Man tok elektrokardiogram av 782 pasienter som ble behandlet med 4 mg, 785 som ble behandlet med 8 mg, 222 som ble behandlet med 12 mg fesoterodin og 780 med placebo. Det korrigerte QT-intervallet i hjertefrekvens hos pasienter som ble behandlet med fesoterodin avvok ikke fra det man så hos pasienter behandlet med placebo. Forekomstgraden av $QT_c \geq 500$ ms etter behandlingsstart eller QT_c -økning på ≥ 60 ms er henholdsvis 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % og 1,5 % for fesoterodin 4 mg, 8 mg, 12 mg og placebo. Den kliniske relevansen av disse funnene vil avhenge av individuelle pasientrisikofaktorer og deres mottakelighet (se pkt. 4.4).

Etter markedsføring er det sett tilfeller av urinretensjon hvor kateterisering har vært nødvendig, vanligvis iløpet av den første behandlingsuken med fesoterodin. Dette er i hovedsak sett hos eldre mannlige pasienter (>65 år) som tidligere har hatt benign prostatahyperplasi (se pkt. 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering med antimuskarine midler, inkludert fesoterodin, kan føre til alvorlige antikolinerge virkninger. Behandling bør være symptomatisk og støttende. Det anbefales EKG-overvåkning ved overdosering; man bør ta i bruk standard støttetiltak for styring av QT-forlengelse. Fesoterodin har i kliniske studier blitt sikkert administrert i doser opptil 28 mg/dag.

Hvis det skulle skje en overdosering av fesoterodin, bør pasienter behandles med ventrikkelskylling og medisinsk kull. Symptomer bør behandles på følgende måte:

- Alvorlige antikolinerge sentralnervøse effekter (f.eks. hallusinasjoner, uttalt eksitasjon): behandle med fysostigmin.
- Krampetrekninger eller utpreget eksitasjon: Behandle med benzodiazepiner
- Respirasjonsproblemer: Behandle med kunstig åndedrett
- Takykardi: Behandle med betablokkere
- Urinretensjon: Behandle med kateterisering
- Mydriasis: Behandle med pilokarpin øyedråper og/eller pasienten bør plasseres i et mørkt rom.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, urologiske spasmolytika, ATC-kode: G04B D11.

Virkningsmekanisme

Fesoterodin er en kompetitiv, spesifikk muskarinreseptorantagonist. Den blir raskt og i stor utstrekning hydrolysert av uspesifikke plasmaesteraser til 5-hydroksymetyl-derivatet, dens primære aktive metabolitt, som er det dominante aktive farmakologiske prinsippet i fesoterodin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av fastsatte doser av fesoterodin 4 mg og 8 mg ble evaluert i to randomiserte, dobbelblinde, placebokontrollerte fase 3-studier av 12-ukers varighet. Kvinnelige (79 %) og mannlige (21 %) pasienter med en gjennomsnittsalder på 58 år (fra 19-91 år) var med i studien. I alt var 33 % av pasientene ≥ 65 år og 11 % var ≥ 75 år.

Pasienter som ble behandlet med fesoterodin hadde en statistisk signifikant gjennomsnittsreduksjon av antall vannlatinger pr. 24 timer og i antall episoder av urgeinkontinens pr. 24 timer sammenlignet med placebo ved slutten av behandlingen. Likeledes var responsprosenten (% av pasienter som rapporterte at tilstanden deres hadde "forbedret seg betydelig" eller "forbedret seg" på en 4-punkts behandlingsnytteskala) signifikant høyere med fesoterodin sammenlignet med placebo. Dessuten forbedret fesoterodin gjennomsnittsendringen i tømningsevnen pr. tilfelle av vannlating, og gjennomsnittsendringen i antall kontinensdager pr. uke (se Tabell 1 nedenfor).

Tabell 1: Gjennomsnittendringer fra behandlingsstart til -slutt for primære og utvalgte sekundære endepunkt

Parameter	Studie 1				Studie 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg	Aktiv komparator	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
Antall vannlatinger pr. 24 timer #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Behandlingsstart	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Endringer fra behandlingsstart	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-verdi		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Responder rate (behandlingsreaksjon) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Svarprosent	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p-verdi		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Antall episoder av urgeinkontinens pr. 24 timer							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Behandlingsstart	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Endringer fra behandlingsstart	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-verdi		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Antall kontinensdager pr. uke							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Behandlingsstart	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Endringer fra behandlingsstart	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-verdi		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Tømningsvolum pr. vannlating (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Behandlingsstart	150	160	154	154	159	152	156
Endringer fra behandlingsstart	10	27	33	24	8	17	33
p-verdi		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primære endepunkt

Hjertets elektrofysiologi

Effekten av fesoterodin 4 mg og 28 mg på QT-intervallet ble grundig evaluert i en dobbeltblind, randomisert, placebo- og positivkontrollert (moksifloksacin 400 mg) parallellgruppestudie med behandling én gang daglig over en periode på 3 dager på 261 menn og kvinner i alderen 45 til 65 år. Endring fra baseline i QTc basert på Fridericia korreksjonsmetode viste ikke noen forskjell mellom gruppen som fikk aktiv behandling og placebogruppen.

Pediatrisk populasjon

Fesoterodin ble evaluert i en randomisert, åpen studie bestående av en 12-ukers effektfasestudie etterfulgt av en 12-ukers sikkerhetsforlengelsesfase hos pediatriske pasienter fra 6 til 17 år med en nevrologisk årsak til overaktiv detrusor. Studien besto av to kohorter. I kohort 1 fikk 124 pasienter 10 som veide > 25 kg, en fast dose fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter én gang daglig eller tabletter av aktiv komparator oksybutynin XL. I sikkerhetsforlengelsesfasen ble pasienter randomisert til tabletter av aktiv komparator byttet til fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter (utprøverbestemt). I kohort 2 fikk 57 pasienter som veide ≤ 25 kg, en fast dose fesoterodin 2 mg eller 4 mg av utprøvningslegemidlet med kuler-i-kapsel-formulering (beads-in-capsule; BIC) én gang daglig. I sikkerhetsforlengelsesfasen fortsatte pasientene på dosen av fesoterodin som de hadde blitt randomisert til. For å kunne delta i studien måtte pasientene ha stabil nevrologisk sykdom og klinisk eller urodynamisk påvist nevrologisk årsak til overaktiv detrusor (se pkt. 4.2).

Det primære effektendepunktet for begge kohortene var gjennomsnittlig endring fra baseline i maksimal cystometrisk blærekapasitet (MCBC) ved uke 12. Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter resulterte i forbedringer fra baseline til uke 12 i det primære effektendepunktet, MCBC, for pediatriske pasienter i kohort 1, med numerisk høyere endringer fra baseline for fesoterodin 8 mg tabletter enn for fesoterodin 4 mg tabletter. Behandling med fesoterodin 2 mg og 4 mg BIC resulterte i forbedringer fra baseline til uke 12 i det primære effektendepunktet, MCBC, for pediatriske pasienter i kohort 2, med numerisk høyere endringer fra baseline for fesoterodin 4 mg BIC enn for fesoterodin 2 mg BIC.

Tabell 2: Gjennomsnitt ved baseline og endring fra baseline til uke 12 i maksimal cystometrisk blærekapasitet (ml)

	Kohort 1 (kroppsvekt > 25 kg)			Kohort 2 (kroppsvekt ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg tablet	Feso 8 mg tablet	Oxybutynin 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
Endring fra baseline (95 % KI) ^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-verdi vs. baseline ^a	0.0001	<0001	<0001	-- ^b	-- ^b

Forkortelser: BIC = beads-in-capsule (kuler-i-kapsel); KI = konfidensintervall; Feso = fesoterodin, N = antall pasienter som har en baseline-måling; vs. = versus.

Baseline er definert som den siste tilgjengelige målingen før behandlingsstart.

a. Basert på en analyse av kovariansmodell med termer for behandlingsgruppe, maksimal cystometrisk blærekapasitet ved baseline og vekt ved baseline. Siste observasjon videreført / observasjon ved baseline ble brukt for å beregne manglende verdier.

b. Ingen hypotesetesting var planlagt for kohort 2, derfor presenteres det ingen p-verdier.

Sekundære endepunkter

Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter resulterte i statistisk signifikante forbedringer i det urodynamiske målet for sekundært endepunkt, som var blærevolum ved første ufrivillige detrusorkontraksjon.

De vanligst rapporterte bivirkningene i effektfasen var diaré, munntørrehet, forstoppelse, magesmerter (inkludert smerter i øvre del av magen) og hodepine. Disse milde til moderate bivirkningene stemmer overens med de farmakologiske, antimuskariske egenskapene til fesoterodin. Økning i hjerterefrekvens ble observert hos pasienter som fikk Fesoterodine Zentiva, men dette var ikke assosiert med kliniske symptomer. Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter med nevrologisk årsak til overaktiv detrusor lik den som ble observert hos voksne med overaktiv blære-syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon, på grunn av hurtig og ekstensiv hydrolyse av uspesifikke plasmaesteraser, ble ikke fesoterodin påvist i plasma.

Den aktive metabolittens biotilgjengelighet er 52 %. Etter oral administrasjon av én eller flere doser av fesoterodin i doser fra 4 mg til 28 mg, er plasmakonsentrasjonene av den aktive metabolitten proporsjonale med dosen. Eksponeringen ved steady-state av 5-HMT hos friske voksne personer etter fesoterodin 4 mg og 8 mg tabletter én gang daglig er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Sammendrag av geometriske gjennomsnittlige [% VK] farmakokinetiske parametere for den aktive metabolitten etter steady-state-dosering av fesoterodin hos friske voksne personer, 18 år til 50 år

Dosering/formulering	N	C _{max,ss} (nanog/mL)	AUC _{tau,ss} (nanog*t/mL)
4 mg én gang daglig/tablett	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg én gang daglig/tablett	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Forkortelser: AUC_{tau,ss} = areal under konsentrasjon/tid-kurven ved steady-state over 24-timers doseringsintervall; C_{max,ss} = maksimal plasmakonsentrasjon ved steady-state; VK = variasjonskoeffisient; N = antall pasienter med PK-data.

Det maksimale plasmanivået nås etter ca. 5 timer. Terapeutiske plasmanivåer oppnås etter den første administrasjonen av fesoterodin. Det skjer ingen akkumulering etter administrasjon av flere doser.

Distribusjon

Den aktive metabolittens plasmaproteinbinding er lav med ca. 50 % bundet til albumin og alfa-1-syre glykoprotein. Det gjennomsnittlige steady-state fordelingsvolumet etter intravenøs infusjon av den aktive metabolitten er 169 l.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon hydrolyseres fesoterodin raskt og i stor utstrekning til sin aktive metabolitt. Den aktive metabolitten metaboliseres ytterligere i leveren til sin karboksy-, karboksy-N-desisopropyl- og N-desisopropylmetabolitt med innblanding av CYP2D6 og CYP3A4. Ingen av disse metabolittene bidrar betydelig til fesoterodins antimuskariske aktivitet. Den aktive metabolittens gjennomsnittlige C_{max} og AUC øker opptil henholdsvis 1,7 ganger og 2 ganger hos personer med langsom metabolisme for CYP2D6 sammenlignet med personer med rask metabolisme.

Eliminasjon

Levermetabolisme og nyreutskilling bidrar i betydelig grad til å utskille den aktive metabolitten. Etter oral administrasjon av fesoterodin, ble ca. 70 % av den administrerte dosen funnet igjen i urinen i form av den aktive metabolitten (16 %), karboksymetabolitt (34 %), karboksy-N-desisopropylmetabolitt (18 %) eller N-desisopropylmetabolitt (1 %), i tillegg til at en mindre mengde (7 %) ble funnet igjen i avføringen. Den terminale halveringstiden for den aktive metabolitten etter oral administrasjon er ca. 7 timer og er begrenset av absorpsjonshastigheten.

Alder og kjønn

Det anbefales ingen dosejusteringer i disse undergruppene. Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper påvirkes ikke i betydelig grad av alder og kjønn.

Pediatrik populasjon

Hos pediatrike pasienter i alderen 6 til 17 år som veier 35 kg, har nevrologisk årsak til overaktiv detrusor, er raske omsettere (extensive metabolisere) via CYP2D6 og får fesoterodintabletter, er gjennomsnittsverdiene for tilsynelatende oral clearance, distribusjonsvolum og 12 absorpsjonshastighetskonstant for 5-HMT estimert til å være henholdsvis ca. 72 l/t, 68 l og 0,09 t⁻¹. T_{max} og halveringstid for 5-HMT er estimert til å

være henholdsvis ca. 2,55 timer og 7,73 timer. Som for voksne ble 5-HMT-eksponeringen hos pasienter med langsom CYP2D6-metabolisme estimert til å være omtrent 2 ganger høyere sammenliknet med pasienter med rask metabolisme.

Post-hoc-estimatene av steady-state-eksponeringer av 5-HMT hos pediatriske pasienter etter fesoterodin 4 mg og 8 mg tabletter én gang daglig er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Sammendrag av geometriske gjennomsnittlige [% VK] farmakokinetiske parametere for den aktive metabolitten etter steady-state-dosering av fesoterodin hos pediatriske pasienter som veier > 25 kg og har NDO eller OAB

Alder	Dosering/formulering	N	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng*h/mL)
6 til 17 år (pasienter med NDO)	4 mg én gang daglig/tablett	32	4,88 (48,2)	59 ,1 (51,7)
	8 mg én gang daglig/tablet	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 til 17 år (pasienter med NDO eller OAB)	8 mg én gang daglig/tablett1	21	7,15 (39,5)	86,4 (44 ,0)

¹ Dosering startet med 4 mg daglig i 4 uker og ble økt til 8 mg daglig i de neste 4 ukene. Forkortelser: AUC_{tau,ss} = areal under konsentrasjon/tids-kurven ved steady-state over 24-timers doseringsintervall; C_{max,ss} = maksimal plasmakonsentrasjon ved steady-state; VK = variasjonskoeffisient; N = antall pasienter med PK-data.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med svakt eller moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30 – 80 ml/min), økte den aktive metabolittens C_{max} og AUC med opptil henholdsvis 1,5 ganger og 1,8 ganger sammenliknet med friske personer. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min), økte C_{max} og AUC med henholdsvis 2,0 og 2,3 ganger.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B), økte den aktive metabolittens C_{max} og AUC med henholdsvis 1,4 ganger og 2,1 ganger sammenliknet med friske personer. Fesoterodins farmakokinetiske egenskaper har ikke blitt studert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier av farmakologi, generell toksisitet, gentoksisitet og karsinogenitet har man ikke observert noen relevante kliniske effekter, unntatt de forbundet med legemidlets farmakologiske effekt.

Reproduksjonsstudier har minimal embryotoksisitet (fosterskade) ved tilnærmet toksiske maternelle doser (økt antall resorpsjoner, preimplantasjons- og postimplantasjonstap).

Supraterapeutiske konsentrasjoner av fesoterodins aktive metabolitt har vist seg å hemme K⁺-spenning i klonede hERG- (human ether-à-go-go-related gener) kanaler og forlenge aksjonspotensialets varighet (70 % og 90 % repolarisering) i isolerte Purkinje-fibre fra hunder. Men hos hunder ved bevissthet hadde den aktive metabolitten ingen effekt på QT og QTc-intervallet ved plasmaeksponeringer på minst 33 ganger høyere enn gjennomsnittstoppen for fri plasmakonsentrasjon hos mennesker som har omfattende metabolisme, og 21 ganger høyere enn målt hos personer som hadde langsommere CYP2D6-metabolisme etter fesoterodin 8 mg én gang daglig.

I en studie på fertilitet og tidlig utvikling av embryo hos mus hadde fesoterodin ingen effekt på reproduksjonsfunksjon eller fertilitet hos hanner ved doser opptil 45 mg/kg/dag. Ved 45 mg/kg/dag ble et lavere antall corpus lutea, implantasjonssteder og levedyktige fostre observert hos hunnmus som fikk administrert fesoterodin i 2 uker før paring og til og med dag 7 i drektighetsperioden. Morens "No-Observed-Effect-Level" (NOEL) og NOEL for effekter på reproduksjonen og tidlig

utvikling av embryo var begge 15 mg/kg/dag. Basert på AUC, var systemisk eksponering 0,6 til 1,5 ganger høyere hos mus enn hos mennesker ved MRHD, mens eksponeringen hos mus basert på maksimal plasmakonsentrasjon var 5 til 9 ganger høyere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Glyseroldibehenat

Hypromellose

Talkum

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Filmdrasjering

For 4 mg:

Polyvinylalkohol

Talkum

Titandioksid (E171)

Glyserolmonokaprylkaprat

Natriumlaurylsulfat

Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

For 8 mg:

Polyvinylalkohol

Talkum

Titandioksid (E171)

Glyserolmonokaprylkaprat

Natriumlaurylsulfat

Indigokarmin aluminiumlakk (E132)

Jernoksid rød (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

For 4 mg:

2 år

For 8 mg:

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Fesoterodine Zentiva 4 mg

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Fesoterodine Zentiva 8 mg

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Alu/PVC- aluminium blistere.

Fesoterodine Zentiva 4 mg og 8 mg tilgjengelig i pakninger med 14, 28, 30, 84, 100 depottabletter i perforerte eller ikke perforerte blister.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10
Tjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 22-14987

8 mg: 22-14988

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

06.04.2024