

 23. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fesoterodin "Accord", depottabletter 8 mg**

**0. D.SP.NR.**

32021

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fesoterodin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver depottablet indeholder 8 mg fesoterodinfumarat svarende til 6,2 mg fesoterodin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 8 mg depottablet indeholder 0,3 mg sojalecithin og 70 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Blå, ovale, filmovertrukne tabletter, der er præget med "F ׀׀" på den ene side og glatte på den anden side. Tabletten måler ca. 13,2×6,65 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fesoterodin "Accord" er indiceret til voksne til behandling af de symptomer (hyppig vandladning og/eller imperiøs vandladningstrang og/eller urgeinkontinens), som kan forekomme med overaktiv blære.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne (herunder ældre)

Den anbefalede startdosis er 4 mg en gang daglig. Der er andre tilgængelige præparater for den anbefalede startdosis på 4 mg. På basis af individuelt respons kan dosis øges til 8 mg en gang daglig.

Den maksimale daglige dosis er 8 mg.

Fuld behandlingseffekt blev set efter mellem 2 og 8 uger. Det anbefales derfor, at virkningen hos den enkelte patient reevalueres efter 8 ugers behandling.

Den maksimale daglige dosis Fesoterodin "Accord" hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, der samtidig behandles med potente CYP3A4-hæmmere, bør være 4 mg en gang daglig (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Følgende tabel angiver dosisrekommandationer for patienter med nedsat nyre- og leverfunktion, både med og uden samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.2).

|  |  |
| --- | --- |
|  | Moderate(3) eller potente(4) CYP3A4-hæmmere |
| Ingen | Moderat3 | Potent4 |
| Nedsat nyrefunktion1 | Let | 4→8 mg2 | 4 mg | Bør undgås |
|  | Moderat | 4→8 mg2 | 4 mg | Kontraindiceret |
|  | Svær | 4 mg | Bør undgås | Kontraindiceret |
| Nedsat leverfunktion | Let | 4→8 mg2 | 4 mg | Bør undgås |
|  | Moderat | 4 mg | Bør undgås | Kontraindiceret |
| 1. Let: GFR = 50-80 ml/min; moderat: GFR = 30-50 ml/min; svær GFR ≤30 ml/min
2. Dosis øges forsigtigt. Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2
3. Moderate CYP3A4-hæmmere. Se pkt. 4.5
4. Potente CYP3A4-hæmmere. Se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5
 |

Fesoterodin "Accord" er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3)

*Pædiatrisk population*

Fesoterodin "Accord"s sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 6 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Fesoterodine ”Accord”s sikkerhed og virkning hos børn i alderen 6 år til 17 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**Administration**

Tabletterne skal tages en gang daglig sammen med væske og synkes hele. Fesoterodin "Accord" kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1 eller over for jordnødder eller soja.
* Urinretention
* Ventrikelretention
* Ukontrolleret snævervinklet glaukom
* Myasthenia gravis
* Svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C)
* Samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere hos patienter med svært nedsat lever- eller nyrefunktion
* Svær colitis ulcerosa
* Toksisk megacolon

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Fesoterodin "Accord" bør anvendes med forsigtighed til patienter med:

* klinisk signifikant blæreobstruktion og deraf følgende risiko for urinretention (f.eks. klinisk signifikant forstørret prostata på grund af benign prostatahyperplasi, se pkt. 4.3)
* gastrointestinale obstruktive lidelser (f.eks. pylorusstenose)
* gastro-øsofageal refluks og/eller samtidig indtagelse af lægemidler (som orale bisfosfonater), som kan forårsage eller forværre oesophagitis
* reduceret gastrointestinal motilitet
* autonom neuropati
* velbehandlet snævervinklet glaukom

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af eller optitrering af dosis til patienter, der forventes at være mere eksponerede for den aktive metabolit (se pkt. 5.1):

* nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
* nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2)
* samtidig behandling med potent eller moderat CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.2 og 4.5)
* samtidig behandling med potent CYP2D6-hæmmer (se pkt. 4.5 og 5.2).

Dosisøgning

Patienter med en kombination af disse faktorer må forventes at være yderligere eksponerede for den aktive metabolit. Dosisafhængige antimuskarine bivirkninger må forventes at forekomme. I populationer, hvor dosis kan øges til 8 mg en gang daglig, skal øgningen af dosis ledsages af en evaluering af den enkeltes respons og tolerance.

Organiske årsager skal udelukkes, før en behandling med antimuskarine lægemidler overvejes. Sikkerhed og virkning er endnu ikke fastlagt hos patienter med en neurogen årsag til detrusoroveraktivitet.

Andre årsager til hyppig vandladning (behandling af hjertesvigt eller nyresygdom) bør vurderes, før der behandles med fesoterodin. Hvis der er urinvejsinfektion, bør relevant medicinsk/antibakteriel behandling indledes.

Angioødem

Der er set angioødem ved brug af fesoterodin, i nogle tilfælde opstået efter den første dosis. Hvis angioødem opstår, skal behandlingen med fesoterodin seponeres og passende behandling straks påbegyndes.

Stærke CYP3A4-induktorer

Samtidig brug af fesoterodin og en stærk CYP3A4-induktor (dvs. carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, phenytoin, prikbladet perikon) frarådes (se pkt. 4.5).

QT-forlængelse

Fesoterodin "Accord" bør anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for QT-forlængelse (f.eks. hypokaliæmi, bradykardi og samtidig behandling med lægemidler, der forlænger QT-intervallet) og relevante forud bestående hjertekarsygdomme (f.eks. myokardieiskæmi, arytmi, venstresidig hjerteinsufficiens, se pkt. 4.8). Dette gør sig især gældende ved brug af potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

Lactose

Fesoterodin "Accord" depottabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose­malabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakologiske interaktioner

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af fesoterodin og andre lægemidler, som har antimuskarine eller antikolinerge egenskaber (f.eks. amantadin, tricykliske antidepressiva, visse neuroleptika), da dette kan medføre mere udtalte terapeutiske virkninger og bivirkninger (f.eks. forstoppelse, mundtørhed, døsighed, urinretention).

Fesoterodin kan nedsætte virkningen af lægemidler, der stimulerer motiliteten af mavetarmkanalen, f.eks. metoclopramid.

Farmakokinetiske interaktioner

*In vitro*-data viser, at fesoterodins aktive metabolit ikke hæmmer CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 eller inducerer CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 eller 3A4 ved klinisk relevante plasma-koncentrationer. Det er derfor ikke sandsynligt, at fesoterodin ændrer clearance af lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer.

*CYP3A4-hæmmere*

*Potente CYP3A4-hæmmere*

Efter hæmning af CYP3A4 ved samtidig administration af ketoconazol 200 mg to gange daglig blev Cmax og AUC for fesoterodins aktive metabolit øget med henholdsvis 2,0 og 2,3 gange hos hurtige CYP2D6-omsættere og 2,1 og 2,5 gange hos langsomme CYP2D6-omsættere. Derfor bør maksimaldosis af fesoterodin begrænses til 4 mg ved samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (og alle ritonavir-boostede protease-hæmmer-regimer), saquinovir og telithromycin (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Moderate CYP3A4-hæmmere*

Efter blokering af CYP3A4 på grund af samtidig administration af den moderate CYP3A4-hæmmer fluconazol 200 mg to gange daglig i 2 dage, blev Cmax og AUC af den aktive metabolit af fesoterodin øget med henholdsvis ca. 19 % og 27 %. Dosisjustering anbefales ikke ved tilstedeværelse af moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. erythromycin, fluconazol, diltiazem, verapamil og grapefrugtjuice).

*Svage CYP3A4-hæmmere*

Virkningen af svage CYP3A4-hæmmere (f.eks. cimetidin) er ikke undersøgt. Det forventes ikke at overstige virkningen af moderate hæmmere.

*CYP3A4-induktorer*

Efter induktion af CYP3A4 ved samtidig administration af rifampicin 600 mg en gang daglig faldt Cmax og AUC for fesoterodins aktive metabolit med henholdsvis cirka 70 % og 75 % efter oral administration af 8 mg fesoterodin.

Induktion af CYP3A4 kan føre til subterapeutiske plasmaniveauer. Samtidig brug af CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, phenytoin, perikon) frarådes (se pkt. 4.4).

*CYP2D6-hæmmere*

Interaktion med CYP2D6-hæmmere er ikke klinisk undersøgt. Gennemsnitlig Cmax og AUC for den aktive metabolit er hhv. 1,7 og 2 gange højere hos langsomme CYP2D6-omsættere og hurtige omsættere. Samtidig anvendelse af en potent CYP2D6-hæmmere kan resultere i øget eksponering og bivirkninger. Dosisreduktion til 4 mg kan blive nødvendig (se pkt. 4.4).

*P-piller*

Fesoterodin hæmmer ikke P-pillers undertrykkelse af ovulation. Ved brug af fesoterodin er der ingen ændringer i plasmakoncentrationerne for kombinations-P-piller, som indeholder ethinylestradiol og levonorgestrel.

*Warfarin*

Et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner har vist, at fesoterodin 8 mg en gang daglig ikke har nogen signifikant virkning på farmakokinetikken eller den koagulations­hæmmende virkning af en enkelt dosis warfarin.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af fesoterodin hos gravide kvinder. Reproduktive toksicitetsforsøg med fesoterodin i dyr viser lettere embroyotoksicitet. I dyrereproduktionsstudier resulterede oral administration af fesoterodin til gravide mus og kaniner under organogenese i føtotoksicitet ved maternelle eksponeringer, som var henholdsvis 6 og 3 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD - Maximum Recommended Human Dose) baseret på AUC (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Fesoterodin "Accord" bør ikke bruges under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om fesoterodin/metabolitter udskilles i modermælk. Derfor bør Fesoterodin "Accord" ikke bruges til kvinder, der ammer.

Fertilitet

Der er ikke udført kliniske forsøg med henblik på vurdering af fesoterodins virkning på fertilitet hos mennesker. Fund fra mus ved eksponeringer, der var ca. 5 til 19 gange højere end MRHD, viser en påvirkning af hunnens fertilitet. De kliniske betydninger af disse fund er dog ikke kendt (se pkt. 5.3). Kvinder i den fertile alder skal oplyses om de manglende data vedrørende fertilitet hos mennesker, og Fesoterodin "Accord" bør kun gives efter overvejelse af individuelle risici og fordele.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Fesoterodin "Accord" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der skal udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner på grund af mulige bivirkninger som tågesyn, svimmelhed eller søvnighed (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af fesoterodin blev vurderet i placebokontrollerede kliniske forsøg med i alt 2.859 patienter med overaktiv blære, hvoraf 780 fik placebo.

På grund af fesoterodins farmakologiske egenskaber kan behandlingen give lette til moderate anti-muskarine virkninger som mundtørhed, tørre øjne, dyspepsi og forstoppelse. Urinretention kan opstå i sjældne tilfælde.

Mundtørhed, som er den eneste meget almindelige bivirkning, forekom med en frekvens på 28,8 % i fesoterodin-gruppen sammenlignet med 8,5 % i placebogruppen. Hovedparten af bivirkningerne forekom i løbet af den første måned af behandlingen, med undtagelse af urinretention med mere end 200 ml residualurin, der kunne forekomme efter længere tids behandling og forekom hyppigere hos mænd end hos kvinder.

Bivirkningstabel

Nedenstående tabel viser hyppigheden af bivirkninger, som forekom under behandlingen i placebo-kontrollerede kliniske undersøgelser og efter markedsføring. Bivirkningerne er anført i denne tabel, og frekvenser er defineret som følger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/1.0000 til <1/1.000).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Urinvejsinfektion |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnløshed |  | Konfusion |
| Nervesystemet |  | Svimmelhed, hovedpine | Dysgeusi, søvnighed |  |
| Øjne |  | Tørre øjne | Sløret syn |  |
| Øre og labyrint |  |  | Vertigo |  |
| Hjerte |  |  | Takykardi, palpitationer |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Tørhed i svælget | Smerter i hals og svælg, hoste, tørhed i næsen |  |
| Mave-tarm-kanalen | Mundtørhed | Abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, forstoppelse, kvalme | Ubehag i maven, flatulens, gastroøsofageal refluks |  |
| Lever og galdeveje |  |  | Øget ALAT, øget GGT |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Udslæt, tør hud, pruritus | Angioødem, urticaria |
| Nyrer og urinveje |  | Dysuri | Urinretention (herunder følelse af resturin, miktionslidelser), igangsætnings-besvær ved vandladning |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Træthed |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kliniske forsøg med fesoterodin blev der rapporteret om tilfælde af markant forhøjede leverenzymer med samme hyppighedsfrekvens som i placebogruppen. Sammenhængen med fesoterodinbehandlingen er uklar.

Der blev taget elektrokardiogram af 782 patienter, som blev behandlet med 4 mg fesoterodin, af 785 patienter, som blev behandlet med 8 mg fesoterodin, af 222 patienter, som blev behandlet med 12 mg fesoterodin, og af 780 personer, som fik placebo. Hos de patienter, som blev behandlet med fesoterodin, adskilte QT-intervallet korrigeret for hjertefrekvens sig ikke fra det, der blev målt hos patienterne, som fik placebo. Incidensen af QTc ≥500 ms post baseline eller af QTc-stigning 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 relevans af disse resultater afhænger af den enkelte patients risikofaktorer og følsomhed (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der set tilfælde af urinretention, hvor kateterindføring har været nødvendig, normalt inden for den første uge af behandlingen med fesoterodin. Det har hovedsageligt været tale om ældre mandlige patienter (>65 år), som tidligere har haft prostatahyperplasi (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Overdosering med antimuskarine stoffer, herunder fesoterodin, kan resultere i svære antikolinerge virkninger. Behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. I tilfælde af overdosering anbefales EKG-monitorering, og der bør træffes standardmæssige understøttende foranstaltninger til håndtering af QT-forlængelse. Fesoterodin er i kliniske undersøgelser administreret sikkert ved doser på op til 28 mg/dag.

I tilfælde af overdosering af fesoterodin bør patienter behandles med udskylning af mavesækken og aktivt kul. Symptomer behandles som følger:

* svære antikolinerge virkninger (f.eks. hallucinationer, svær ekscitation) med fysostigmin
* kramper og udtalt ekscitation med benzodiazepiner
* nedsat åndedrætsfunktion med kunstig respiration
* takykardi med betablokkere
* urinretention med anlæggelse af kateter
* mydriasis med pilocarpin-øjendråber og/eller patienten placeres i et mørkt rum.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologisk spasmolytikum. ATC-kode: G 04 BD 11.

Virkningsmekanisme

Fesoterodin er en kompetitiv, specifik muskarin-receptorantagonist. Den hydrolyseres hurtigt og omfattende via ikke-specifikke plasmaesteraser til et 5-hydroxymethylderivat, den primære aktive metabolit, som er fesoterodins primære, aktive farmakologiske princip.

Klinisk vurdering og sikkerhed

Virkningen af fast doseret fesoterodin 4 mg og 8 mg blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-undersøgelser af 12-ugers varighed. Undersøgelserne omfattede kvindelige (79 %) og mandlige (21 %) patienter med en gennemsnitsalder på 58 år (mellem 19-91 år). I alt 33 % af patienterne var ≥65 år og 11% var ≥75 år.

De patienter, der blev behandlet med fesoterodin havde statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i antallet af vandladninger pr. 24 timer og i antallet af episoder med urgeinkontinens pr. 24 timer ved behandlingens afslutning sammenlignet med patienterne, der fik placebo. Ligeså var responsraten (procentvis andel af patienter, som rapporterede, at deres tilstand var "meget forbedret" eller "forbedret" ved hjælp af en 4-punkts skala til vurdering af behandlingen) signifikant større med fesoterodin sammenlignet med placebo. Desuden forbedrede fesoterodin den gennemsnitlige ændring i den udtømte mængde pr. vandladning, og den gennemsnitlige ændring i antallet af kontinente dage pr. uge (se tabel 1 nedenfor).

**Tabel 1: Gennemsnitlig ændring fra baseline til behandlingsafslutning for primære og udvalgte sekundære endepunkter.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Forsøg 1 | Forsøg 2 |
| Parameter | Placebo | Fesoterodin 4 mg | Fesoterodin 8 mg | Aktiv komparator | Placebo | Fesoterodin 4 mg | Fesoterodin 8 mg |
| Antal vandladninger pr. 24 timer # |
|  | N=279 | N=265 | N=276 | N=283 | N=266 | N=267 | N=267 |
| Baseline | 12,0 | 11,6 | 11,9 | 11,5 | 12,2 | 12,9 | 12,0 |
| Ændring fra baseline | -1,02 | -1,74 | -1,94 | -1,69 | -1,02 | -1,86 | -1,94 |
| p-værdi |  | <0,001 | <0,001 |  |  | 0,032 | <0,001 |
| Respondentrate (behandlingsrespons) # |
|  | N=279 | N=265 | N=276 | N=283 | N=266 | N=267 | N=267 |
| Respondentrate | 53,4% | 74,7% | 79,0% | 72,4% | 45,1% | 63,7% | 74,2% |
| p-værdi |  | <0,001 | <0,001 |  |  | <0,001 | <0,001 |
| Antal episoder med urgeinkontinens pr. 24 timer |
|  | N=211 | N=199 | N=223 | N=223 | N=205 | N=228 | N=218 |
| Baseline | 3,7 | 3,8 | 3,7 | 3,8 | 3,7 | 3,9 | 3,9 |
| Ændring fra baseline | -1,20 | -2,06 | -2,27 | -1,83 | -1,00 | -1,77 | -2,42 |
| p-værdi |  | 0,001 | <0,001 |  |  | 0,003 | <0,001 |
| Antal kontinente dage pr. uge |
|  | N=211 | N=199 | N=223 | N=223 | N=205 | N=228 | N=218 |
| Baseline | 0,8 | 0,8 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,7 |
| Ændring fra baseline | 2,1 | 2,8 | 3,4 | 2,5 | 1,4 | 2,4 | 2,8 |
| p-værdi |  | 0,007 | <0,001 |  |  | <0,001 | <0,001 |
| Udtømt mængde pr. vandladning (ml) |
|  | N=279 | N=265 | N=276 | N=283 | N=266 | N=267 | N=267 |
| Baseline | 150 | 160 | 154 | 154 | 159 | 152 | 156 |
| Ændring fra baseline | 10 | 27 | 33 | 24 | 8 | 17 | 33 |
| p-værdi |  | <0,001 | <0,001 |  |  | 0,150 | <0,001 |

# primære endepunkter

Kardiologisk elektrofysiologi

Virkningen af fesoterodin 4 mg og 28 mg på QT-intervallet blev grundigt evalueret i et dobbeltblindt, randomiseret, placebo- og positivkontrolleret (moxifloxacin 400 mg) parallelgruppeforsøg med behandling en gang daglig i en periode på 3 dage hos 261 mandlige og kvindelige forsøgspersoner i alderen 45 til 65 år. Ændring i QTc fra baseline baseret på Fridericia korrektionsmetoden viste ingen forskelle mellem den aktive behandling og placebogruppen.

Pædiatrisk population

Fesoterodin blev evalueret i et åbent, randomiseret forsøg, der bestod af en 12-ugers virkningsfase efterfulgt af en 12-ugers sikkerhedsforlængelsesfase, hos pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til 17 år med neurogen detrusor­overaktivitet. To kohorter blev undersøgt. I kohorte 1 fik 124 patienter, som vejede > 25 kg, en fast dosis af fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter én gang dagligt eller oxybutynin XL-tabletter som aktiv komparator. I sikkerheds­forlængelsesfasen blev de patienter, der var blevet randomiseret til aktive komparatortabletter, skiftet over til fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter (tildelt af investigator). I kohorte 2 fik 57 patienter, som vejede ≤ 25 kg, en fast dosis af fesoterodin 2 mg or 4 mg i forsøgsformulering som granulat i kapsel (beads-in-capsule, BIC) én gang dagligt. I sikkerhedsforlængelsesfasen fortsatte patienterne med den dosis fesoterodin, de var blevet randomiseret til. For at kunne deltage i forsøget var det et krav, at patienterne havde stabil neurologisk sygdom og klinisk eller urodynamisk påvist neurogen detrusoroveraktivitet (se pkt. 4.2).

Det primære virkningsendepunkt for begge kohorter var middelændringen fra baseline i maksimal cystometrisk blærekapacitet (MCBC) ved uge 12. Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter resulterede i forbedringer fra baseline til uge 12 for det primære virkningsendepunkt, MCBC, hos pædiatriske patienter i kohorte 1, med numerisk større ændringer fra baseline for fesoterodin 8 mg tabletter end for fesoterodin 4 mg tabletter. Behandling med fesoterodin 2 mg og 4 mg BIC resulterede i forbedringer fra baseline til uge 12 for det primære virkningsendepunkt, MCBC, hos pædiatriske patienter i kohorte 2, med numerisk større ændringer fra baseline for fesoterodin 4 mg BIC end for fesoterodin 2 mg BIC.

# Tabel 2: Middelværdi for baseline og ændring fra baseline til uge 12 i maksimal cystometrisk blærekapacitet (ml)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Kohorte 1 (kropsvægt > 25 kg)** | **Kohorte 2 (kropsvægt ≤ 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 |
| Ændring fra baseline (95 % CI)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-værdi vs. baselinea | 0,0001 | < 0,0001 | < 0,0001 | --b | --b |

Forkortelser: BIC = granulat i kapsel (beads-in-capsule); CI = konfidensinterval; Feso = fesoterodin, N = antal patienter, uden manglende baselinemåling; vs. = versus.

Baseline defineres som den seneste tilgængelige måling forud for opstart af behandling.

1. Baseret på en analyse af kovariansmodel med behandlingsgruppe, maksimal cystometrisk blærekapacitet ved baseline og vægt ved baseline som kovariater. Last observation carried forward/baselineobservation blev anvendt til tildeling af manglende værdier.
2. Der var ikke planlagt nogen hypoteseprøvning for kohorte 2. Der præsenteres derfor ingen p-værdier.

*Sekundære endepunkter*

Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg tabletter resulterede i statistisk signifikante forbedringer i urodynamisk måling af det sekundære endepunkt, blærevolumen, ved første ufrivillige detrusorkontraktion.

De hyppigst indberettede bivirkninger i virkningsfasen var diaré, mundtørhed, forstoppelse, abdominalsmerter (herunder smerter i øvre abdomen) og hovedpine. Disse milde til moderate bivirkninger er i overensstemmelse med fesoterodins farmakologiske, antimuskarine egenskaber. Hos patienter, som fik Fesoterodin "Accord", sås der øget hjertefrekvens, som ikke var associeret med kliniske symptomer. Generelt svarede sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter med neurogen detrusoroveraktivitet til den, der sås hos voksne med overaktiv blære.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

På grund af hurtig og omfattende hydrolyse af ikke-specifikke plasmaesteraser, blev fesoterodin ikke påvist i plasma efter oral administration.

Den aktive metabolits biotilgængelighed er 52 %. Efter oral administration af fesoterodin som enkelt- eller flerdosis i doser fra 4 mg til 28 mg er plasmakoncentrationerne af den aktive metabolit proportional med dosis. Steady-state-eksponeringen for 5-HMT hos raske voksne forsøgspersoner efter fesoterodin 4 mg og 8 mg tabletter én gang dagligt fremgår af tabel 3.

# Tabel 3: Oversigt over geometriske middelværdier [% CV] for farmakokinetiske parametre for den aktive metabolit efter steady-state-dosering af fesoterodin hos raske voksne forsøgspersoner i alderen 18 år til 50 år

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Dosering/formulering** | **N** | **Cmax,ss (ng/ml)** | **AUCtau,ss****(ng\*t/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) |

Forkortelser: AUCtau,ss = steady-state-område under kurven for koncentration/tid for doseringsintervallet på

24 timer; Cmax,ss = steady-state maks. plasmakoncentration; CV = variationskoefficient; N = antal patienter med farmakokinetiske data; QD = én gang dagligt.

Der opnås maksimal plasmakoncentration efter cirka 5 timer. Det terapeutiske plasmaniveau opnås efter første administration af fesoterodin. Der forekommer ingen akkumulation efter administration af flere doser.

Fordeling

Den aktive metabolits plasma-proteinbinding er lav med cirka 50 % bundet til albumin og alpha-1-syre-glycoprotein. Gennemsnitlig steady-state for fordelingsvolumen efter intravenøs infusion af den aktive metabolit er 169 l.

Biotransformation

Efter oral administration bliver fesoterodin hurtigt og omfattende hydrolyseret til den aktive metabolit. Den aktive metabolit metaboliseres yderligere i leveren til carboxyl-, carboxyl-N-desisopropyl- og N-desisopropylmetabolitter med involvering af CYP2D6 og CYP3A4. Ingen af disse metabolitter bidrager væsentligt til fesoterodins antimuskarine aktivitet. Den aktive metabolits gennemsnitlige Cmax og AUC er op til henholdsvis 1,7 og 2 gange højere hos langsomme CYP2D6-omsættere sammenlign- et med hurtige omsættere.

Elimination

Hepatisk metabolisering og renal udskillelse bidrager væsentligt til eliminationen af den aktive metabolit. Efter oral administration af fesoterodin blev cirka 70 % af den administrerede dosis genfundet i urinen som den aktive metabolit (16 %), carboxylmetabolitten (34 %), carboxyl-N-desisopropyl-meta- bolitten (18 %), eller N-desisopropyl-metabolitten (1 %), og en mindre mængde (7 %) blev genfundet i fæces. Den terminale halveringstid af den aktive metabolit efter oral administration er cirka 7 timer og er betinget af absorptionshastighed.

Alder og køn

Der anbefales ingen dosisjustering for disse underpopulationer. Alder og køn påvirker ikke fesoterodins farmakokinetik signifikant.

Pædiatrisk population

Hos pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til 17 år med neurogen detrusoroveraktivitet og en vægt på 35 kg med status som hurtige CYP2D6-omsættere, der får fesoterodintabletter, estimeres middelværdierne for tilsyneladende oral clearance, fordelingsvolumen og absorptionsratekonstant for 5-HMT til at være henholdsvis cirka 72 l/t, 68 l og 0,09 t-1. Tmax og halveringstid for 5-HMT estimeres til at være henholdsvis cirka 2,55 t og 7,73 t. Som hos voksne estimeredes 5-HMT-eksponeringen hos langsomme CYP2D6-omsættere til at være cirka 2 gange højere sammenlignet med hurtige omsættere.

Post-hoc-estimaterne af steady-state-eksponeringer for 5-HMT hos pædiatriske patienter efter fesoterodin 4 mg og 8 mg tabletter én gang dagligt fremgår af tabel 4.

# Tabel 4: Oversigt over geometriske middelværdier [% CV] for farmakokinetiske parametre for den aktive metabolit efter steady-state-dosering af fesoterodin hos pædiatriske patienter med NDO eller OAB og en vægt > 25 kg

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Alder** | **Dosering/formulering** | **N** | **Cmax,ss (ng/ml)** | **AUCtau,ss (ng\*t/ml)** |
| 6 til 17 år (patienter med 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 til 17 år (patienter med NDO eller OAB) | 8 mg QD/tablet1 | 21 | 7,15 (39,5) | 86,4 (44,0) |

1 dosering blev indledt med 4 mg QD i 4 uger og eskaleret til 8 mg QD i de næste 4 uger.

Forkortelser: AUCtau,ss = steady-state-område under kurven for koncentration/tid for doseringsintervallet på

24 timer; Cmax,ss = steady-state maks. plasmakoncentration; CV = variationskoefficient; N = antal patienter med farmakokinetiske data; QD = én gang dagligt; NDO = neurogen detrusoroveraktivitet; OAB = overaktiv blære.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-80 ml/min) steg Cmax og AUC for den aktive metabolit op til henholdsvis 1,5 og 1,8 gange sammenlignet med raske forsøgspersoner. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min.) er Cmax og AUC øget henholdsvis 2,0- og 2,3 gange.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (Child Pugh B) steg Cmax og AUC for den aktive metabolit henholdsvis 1,4 og 2,1 gange sammenlignet med raske forsøgspersoner. Fesoterodins farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I non-klinisk sikkerhedsfarmakologiske, generel toksicitets-, genotoksicitets- samt karcinogenecitetsforsøg sås ingen klinisk relevant virkning, med undtagelse af virkningen, som var forbundet med lægemidlets farmakologiske virkning.

Reproduktionsforsøg har vist mindre embryotoksicitet ved doser, som var toksiske for moderen (øget antal resorptioner samt præimplantatorisk og postimplantatorisk embryotab).

Det er påvist, at supraterapeutiske koncentrationer af fesoterodins aktive metabolit hæmmer K+-strømmen i klonede humane ether-à-go-go-related (hERG)-kanaler og forlænger aktionspotentialets varighed (70 % og 90 % repolarisering) i isolerede Purkinjefibre fra hunde. Men hos hunde ved bevidsthed havde den aktive metabolit ingen effekt på QC- og QTc-intervallet. Dette blev målt ved en plasma-eksponering, som var mindst 33 gange højere end plasmakoncentration hos hurtige CYP2D6-omsættere, og 21 gange højere end målt hos personer, som er langsomme CYP2D6-omsættere efter administration af fesoterodin 8 mg en gang daglig.

I et forsøg vedrørende fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos mus havde fesoterodin ingen virkning på den reproduktive funktion eller fertilitet hos hanner ved doser på op til 45 mg/kg/dag. Ved 45 mg/kg/dag sås der et lavere antal corpora lutea, antal implantationssteder og antal levedygtige fostre hos hunner, som fik fesoterodin i to uger inden parring og med fortsættelse indtil dag 7 i drægtighedsperioden. Niveauet for Ingen Observeret Effekt (NOEL) hos moderdyr og NOEL for effekt på reproduktion og tidlig embryonal udvikling er 15 mg/kg/dag. På baggrund af AUC er den systemiske eksponering 0,6-1,5 gange højere hos mus end hos mennesker ved MRHD (Maximum Recommended Human Dose), hvorimod eksponering hos mus på baggrund af maksimal plasmakoncentration er 5-9 gange højere.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Hypromellose (E464)

Lactose, vandfri

Siliconedioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Titandioxid (E171)

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret (E1203)

Talcum (E553b)

Sojalecithin (E322)

Xanthangummi (E415)

Indigotin (indigocarmin) (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium-aluminium-blister i æske

Pakningsstørrelser*:* 14, 28, 30, 56, 84 og 100 tabletter.

HDPE-beholder med børnesikret låg

Pakningsstørrelser: 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64268

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. juni 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. november 2023