

 14. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fesoterodine "Medical Valley", depottabletter**

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

31980

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fesoterodine "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Fesoterodine "Medical Valley" 4 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 4 mg fesoterodinfumarat svarende til 3,1 mg fesoterodin.

Fesoterodine "Medical Valley" 8 mg depottabletter

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Fesoterodine "Medical Valley" 4 mg depottabletter

Hver tablet indeholder 72 mg fructose og 58 mg lactose.

Fesoterodine "Medical Valley" 8 mg depottabletter

Hver tablet indeholder 72 mg fructose og 55 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter (tablet)

Fesoterodine "Medical Valley" 4 mg depottabletter: Blå, elliptiske, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 6 mm i diameter og præget med "F4" på den ene side.

Fesoterodine "Medical Valley" 8 mg depottabletter: Mørkeblå, elliptiske, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, ca. 6 mm i diameter og præget med "F8" på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fesoterodine "Medical Valley" er indiceret hos 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 én gang dagligt. På basis af individuelt respons kan dosis øges til 8 mg én gang dagligt. 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 af Fesoterodine "Medical Valley" hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, der samtidig behandles med potente CYP3A4-hæmmere, bør være 4 mg én gang dagligt (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).

|  |  |
| --- | --- |
|  | Moderat3 eller potent4 CYP3A4-hæmmer |
| Ingen | Moderat | Potent |
| 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
 |

Fesoterodine "Medical Valley" er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Fesoterodine "Medical Valley"’s sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Fesoterodine "Medical Valley’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 pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling på doseringen.

Administration

Tabletterne skal tages én gang dagligt med væske og sluges hele.

Fesoterodine "Medical Valley" 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
* 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**

Fesoterodine "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos 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)
* gastroøsofageal refluks og/eller samtidig indtagelse af lægemidler (som orale bisfosfonater), som kan forårsage eller forværre øsofagitis
* 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 potente eller moderate CYP3A4-hæmmere (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 én gang dagligt, 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 effekt er endnu ikke blevet fastslået 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. Nogle tilfælde kan være associeret med hævelse i de øvre luftveje og kan være livstruende. Hvis angioødem opstår, skal behandlingen med fesoterodin seponeres og passende behandling straks påbegyndes.

Potente 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

Fesoterodine "Medical Valley" 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. myokardie iskæmi, arytmi, kongestiv hjerteinsufficens; 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

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total Lapp-lactasemangel eller glucose-/galactosemalabsorption.

Fructose

Dette lægemiddel indeholder 72 mg fructose pr. tablet. Fructose kan beskadige tænderne.

**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 mave-tarm-kanalen, 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 plasmakoncentrationer. 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 dagligt 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 dagligt 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 én gang dagligt, faldt Cmax og AUC for fesoterodins aktive metabolit med henholdsvis ca. 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. Den aktive metabolits gennemsnitlige Cmax og AUC er op til henholdsvis 1,7 og 2 gange højere hos langsomme CYP2D6-omsættere sammenlignet med 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).

*Orale præventionsmidler*

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

*Warfarin*

Et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner har vist, at fesoterodin 8 mg én gang dagligt 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 toksicitetsstudier med fesoterodin i dyr viser lettere embroyotoksicitet. I dyrereproduktionsstudier resulterede oral administration af fesoterodin til drægtige 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.

Fesoterodine "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om fesoterodin/metabolitter udskilles i modermælk. Derfor bør Fesoterodine "Medical Valley" ikke anvendes af kvinder, der ammer.

Fertilitet

Der er ikke udført kliniske forsøg med henblik på vurdering af fesoterodins virkning på fertiliteten 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 Fesoterodine "Medical Valley" bør kun gives efter overvejelse af individuelle risici og fordele.

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

Ikke mærkning.

Fesoterodine "Medical Valley" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Man bør udvise forsigtighed, når man fører motorkøretøj eller anvender maskiner på grund af mulige bivirkninger som sløret syn, 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 antimuskarine 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.

Liste over bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel viser hyppigheden af bivirkninger, som forekom under behandlingen i placebokontrollerede kliniske studier og efter markedsføring. Bivirkningerne er anført i denne tabel, og hyppigheden er defineret som følger: meget almindelige (≥ 1/10), almindelige (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelige (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/1.0000 til < 1/1.000).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 | Oral hypæstesi |
| 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); igangsætningsbesvær 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 hos 782 patienter, som blev behandlet med 4 mg fesoterodin, hos 785 patienter, som blev behandlet med 8 mg fesoterodin, hos 222 patienter, som blev behandlet med 12 mg fesoterodin, og hos 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. Der 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 studier 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 physostigmin
* Kramper og udtalt ekscitation med benzodiazepiner
* Nedsat åndedrætsfunktion med kunstig respiration
* Takykardi med betablokkere
* Urinretention med kateterindsættelse
* 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: G04BD11.

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 virkning og sikkerhed

Virkningen af fast doseret fesoterodin 4 mg og 8 mg blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier af 12-ugers varighed. Studierne omfattede kvindelige (79 %) og mandlige (21 %) patienter med en gennemsnitsalder på 58 år (mellem 19-91 år). I alt var 33 % af patienterne ≥ 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. Ligeledes 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 kontinent-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 |
| **Respondentraten (behandlingsrespons)#** |
|  | N=279 | N=265 | N=276 | N=283 | N=266 | N=267 | N=267 |
| Respondentraten | 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 kontinent-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 én gang dagligt 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 randomiseret åbent 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** | **Feso 8 mg** | **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*. *baseline*a | 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 *baseline-*måling; *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/*baseline-*observation 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 diarré, 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, 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 ca. 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 ca. 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 sammenlignet med hurtige omsættere.

Elimination

Hepatisk metabolisering og renal udskillelse bidrager væsentligt til eliminationen af den aktive metabolit. Efter oral administration af fesoterodin blev ca. 70 % af den administrerede dosis genfundet i urinen som den aktive metabolit (16 %), carboxylmetabolitten (34 %), carboxyl-N-desisopropyl-metabolitten (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 ca. 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.

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-kliniske sikkerhedsfarmakologiske, generel toksicitets-, genotoksicitets- samt karcinogenicitetsforsøg, 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 præ- 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 QT- og QTc-intervallet. Dette blev målt ved en plasmaeksponering, som var mindst 33 gange højere end plasmakoncentration hos hurtige CYP2D6-omsættere og 21 gange højere, end målt hos forsøgspersoner, som er langsomme CYP2D6-omsættere efter administration af fesoterodin 8 mg én gang dagligt.

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, implantationssteder og 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

Fructose

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Hypromellose

Glyceroldibehenat

Talcum

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E 171)

Macrogol

Talcum

Indigocarmin aluminium lake (E 132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale blisterpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Fesoterodine "Medical Valley" 4 mg og 8 mg tabletter er pakket i aluminium-aluminium-blisterpakninger i æsker med 10, 14, 28, 30, 56, 84, 98 eller 100 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**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28,

Höllviken, 236 32

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

4 mg: 64120

8 mg: 64121

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. oktober 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. juni 2024