

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fesoterodine Accord 8 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Fesoterodine Accord 8 mg depottabletti

Yksi depottabletti sisältää 8 mg fesoterodiinifumaraattia, mikä vastaa 6,2 mg fesoterodiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Fesoterodine Accord 8 mg depottabletti

Yksi 8 mg:n depottabletti sisältää 0,3 mg soijalesitiiniä ja 70 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Fesoterodine Accord 8 mg

Tabletit ovat sinisiä, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu "F II" ja toinen puoli on tasainen. Tabletin koko on noin 13,2 x 6,65 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fesoterodine Accord on tarkoitettu aikuisille yliaktiivisen rakon oireiden (tihentynyt virtsaamistarve ja/tai virtsaamispakko ja/tai pakkoinkontinenssi) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien vanhuks)

Suosittelun aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa. Muita tuotteita on saatavana suositellulle 4 mg:n aloitusannokselle. Annos voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen vasteen mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on 8 mg.

Täysi hoitovaikutus todettiin 2-8 viikossa. Siksi on suositeltavaa uudelleenarvioida hoidon teho yksittäiselle potilaalle 8 hoitoviikon jälkeen.

Jos potilaan munuaiset ja maksa toimivat normaalisti ja hän saa samanaikaisesti vahvoja CYP3A4:n estäjiä, Fesoterodine Accordin enimmäisvuorokausiannoksen tulee olla 4 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Seuraavassa taulukossa ovat vuorokausiannoksia koskevat suositukset henkilöille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka joko saavat tai eivät saa kohtalaisen vahvoja tai vahvoja CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.2).

		Kohtalaisen vahva ⁽³⁾ tai vahva ⁽⁴⁾ CYP3A4:n estäjä		
		Ei lääkitystä	Kohtalaisen vahva lääke	Vahva lääke
Munuaisten vajaatoiminta ⁽¹⁾	Lievä	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Vältettävä
	Kohtalaisen vaikea	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Ei saa antaa
	Vaikea	4 mg	Vältettävä	Ei saa antaa
Maksan vajaatoiminta	Lievä	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Vältettävä
	Kohtalaisen vaikea	4 mg	Vältettävä	Ei saa antaa

(1) Lievästi heikentynyt GFR = 50-80 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt GFR = 30-50 ml/min; vaikeasti heikentynyt GFR = <30 ml/min
(2) Annosta suurennetaan varovaisesti. Ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2.
(3) Kohtalaisen vahvat CYP3A4:n estäjät. Ks. kohta 4.5.
(4) Vahvat CYP3A4:n estäjät. Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5.

Fesoterodine Accordia ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville henkilöille (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Fesoterodine Accordin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit otetaan kerran vuorokaudessa nesteen kera ja niellään kokonaisuena. Fesoterodine Accordin voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman sitä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai maapähkinälle tai soijalle
- Virtsaumpi
- Ventrikkeliretentio
- Ahdaskulmaglaukooma, joka ei ole hallinnassa
- Myasthenia gravis
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C)
- Samanaikainen vahvojen CYP3A4:n estäjien käyttö potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta
- Vaikea haavainen paksusuolitulehdus
- Toksinen paksusuolen laajentuma (megakoolon).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fesoterodine Accordia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on

- kliinisesti merkittävä rakon ulosvirtauseste ja virtsaummen vaara (esim. hyvänlaatuisesta eturauhasen liikakasvusta johtuva kliinisesti merkittävä eturauhasen suurentuminen, ks. kohta 4.3)
- ruoansulatuskanavaa ahtauttavia häiriöitä (esim. mahanportin ahtauma)
- gastroesofageaalinen refluksi ja/tai sellainen samanaikainen lääkitys (esim. suun kautta otettavat bisfosfonaatit), joka voi aiheuttaa ruokatorvitulehduksen tai pahentaa sitä

- ruoansulatuskanavan vähentynyt motiliteetti
- autonominen neuropatia
- ahdaskulmaglaukooma, joka on hallinnassa.

Varovaisuutta on noudatettava fesoterodiinin määräämisessä tai annoksen suurentamisessa potilaalle, jonka altistuksen aktiiviselle metaboliitille odotetaan olevan suurentunut (ks. kohta 5.1):

- maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2)
- munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2)
- samanaikainen lääkitys vahvoilla tai kohtalaisen vahvoilla CYP3A4:n estäjillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.5)
- samanaikainen lääkitys vahvalla CYP2D6:n estäjällä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Annoksen suurentaminen

Jos potilaalla on useita näitä tekijöitä, altistus odotettavasti suurenee entisestään. Annoksesta riippuvaisten antimuskariinisten haittavaikutusten esiintyminen on todennäköistä. Niillä, joille annos voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa, on ennen annoksen suurentamista arvioitava yksilöllinen vaste lääkitykselle ja sen siedettävyys.

Elimelliset syyt on poissuljettava, ennen kuin antimuskariinista lääkettä harkitaan. Valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vielä vahvistettu potilailla, joilla detrusorin yliaktiivisuuden syy on neurogeeninen.

Muut mahdolliset syyt tihtyneeseen virtsaamistarpeeseen (sydämen vajaatoiminnan tai munuaissairauden hoito) on arvioitava ennen fesoterodiinihoitoa. Jos potilaalla on virtsatietulehdus, hänelle on aloitettava asianmukainen/mikrobilääkehoito.

Angioedeema

Fesoterodiinin käyttäjillä on raportoitu angioedeemaa, jota on joissakin tapauksissa esiintynyt ensimmäisen annoksen jälkeen. Jos angioedeemaa esiintyy, fesoterodiinin anto on lopetettava ja tarpeellinen lääkitys on aloitettava heti.

Vahvat CYP3A4:n indusoijat

Fesoterodiinin samanaikaista käyttöä vahvan CYP3A4:n indusoijan (karbamatsapiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, mäkikuisman) kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

QT-ajan pidentyminen

Varovaisuutta on noudatettava Fesoterodine Accordin käytössä potilaille, joilla on QT-ajan pidentymisen riski (esim. hypokalemia, bradykardia ja samanaikainen QT-aikaa tunnetusti pidentävä lääkitys) ja entuudestaan jokin merkityksellinen sydänsairaus (esim. sydänlihaksen iskemia, rytmihäiriö, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava erityisesti silloin, jos potilas saa vahvoja CYP3A4:n estäjiä (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

Laktoosi

Fesoterodine Accord -depottabletit sisältävät laktoosia. Siksi tätä lääkettä ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakologiset yhteisvaikutukset

Fesoterodiinia tulee käyttää varoen muiden sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on antimuskariinisia tai antikolinergisia ominaisuuksia (esim. amantadiini, trisykliset masennuslääkkeet, tietyt neuroleptit), sillä yhteiskäyttö voi aiheuttaa voimakkaampia hoito- ja haittavaikutuksia (esim. ummetusta, suun kuivumista, tokkuraisuutta, virtsaumpea).

Fesoterodiini voi vähentää ruoansulatuskanavan motiliteettia stimuloivien lääkevalmisteiden (kuten metoklopramidin) vaikutusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimustulosten mukaan fesoterodiinin aktiivinen metaboliitti ei estä CYP1A2-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- tai 3A4-entsyymejä eikä indusoi CYP1A2-, 2B6-, 2C9-, 2C19- tai 3A4-entsyymejä kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina plasmassa. Siksi fesoterodiini ei todennäköisesti muuta näiden entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden puhdistumaa.

CYP3A4:n estäjät

Vahvat CYP3A4:n estäjät

Kun CYP3A4 oli estetty samanaikaisesti annetulla 200 mg:lla ketokonatsolia kahdesti vuorokaudessa, fesoterodiinin aktiivisen metaboliitin C_{max} 2,0-kertaistui ja AUC 2,3-kertaistui CYP2D6:n suhteen nopeilla metaboloijilla ja vastaavasti 2,1- ja 2,5-kertaistui CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla. Siksi fesoterodiinia saa antaa enintään 4 mg silloin, kun potilas saa samanaikaisesti vahvoja CYP3A4:n estäjiä (kuten atatsanaviiria, klaritromysiiniä, indinaviiria, itrakonatsolia, ketokonatsolia, nefatsodonia, nelfinaviiria, [ritonaviiria ja kaikkia ritonaviirilla tehostettuja PI-hoito-ohjelmia], sakinaviiria ja telitromysiiniä) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaisen vahvat CYP3A4:n estäjät

Fesoterodiinin aktiivisen metaboliitin C_{max} lisääntyi noin 19 % ja AUC 27 %, kun CYP3A4:n toiminta oli estetty antamalla samanaikaisesti kohtalaisen vahvaa CYP3A4:n estäjää flukonatsolia annoksella 200 mg kahdesti vuorokaudessa 2 vuorokauden ajan. Annoksen sovittamista ei suositella kohtalaisen vahvan CYP3A4:n estäjän (kuten erytromysiinin, flukonatsolin, diltiatseemin, verapamiilin ja greippimehun) käytön yhteydessä.

Heikot CYP3A4:n estäjät

Heikon CYP3A4:n estäjän (kuten simetidiinin) vaikutusta ei ole tutkittu. Vaikutuksen ei odoteta olevan suurempi kuin kohtalaisen vahvalla estäjällä.

CYP3A4:n indusoijat

Kun potilaille annettiin suun kautta annostellun 8 mg fesoterodiiniannoksen kanssa samanaikaisesti 600 mg rifampisiinia kerran vuorokaudessa - mikä johti CYP3A4:n induktioon - fesoterodiinin aktiivisen metaboliitin C_{max} pieneni noin 70 % ja AUC noin 75 %.

CYP3A4:n indusointi saattaa johtaa alle hoitotason jääviin pitoisuuksiin plasmassa. Samanaikaista käyttöä CYP3A4:n indusoijien (kuten karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin, fenytoiinin, mäkikuisman) kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

CYP2D6:n estäjät

Yhteisvaikutusta CYP2D6:n estäjien kanssa ei ole tutkittu kliinisesti. CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla aktiivisen metaboliitin keskimääräinen C_{max} -arvo 1,7-kertaistui ja AUC-arvo 2-kertaistui verrattuna nopeisiin metaboloijiin. Vahvan CYP2D6:n estäjän samanaikainen anto voi johtaa altistuksen suurenemiseen ja haittatapahtumiin. Annos on ehkä pienennettävä 4 mg:aan (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Fesoterodiini ei heikennä suun kautta otettavien hormoniehkäisyvalmisteiden aikaansaamaa ovulaation suppressiota. Fesoterodiinin käytön yhteydessä ei esiinny muutoksia etinyyliestradiolia ja levonorgestrelä sisältävien suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden pitoisuuksissa plasmassa.

Varfariini

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että fesoterodiinin 8 mg:n vuorokausiannoksella ei ole merkittävää vaikutusta kerta-annoksena saadun varfariinin farmakokinetiikkaan tai sen veren hyyttymistä ehkäisevään vaikutukseen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja fesoterodiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa fesoterodiinilla osoitettiin vähäistä alkiotoksisuutta. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa fesoterodiinin anto suun kautta tiineille hiirille ja kaneille organogeneesin aikana aiheutti sikiötoksisuutta silloin, kun emon altistus oli AUC-arvon perusteella hiirillä 6 kertaa suurempi ja kaneilla 3 kertaa suurempi kuin ihmisillä käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Fesoterodine Accordin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fesoterodiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Siksi imetystä Fesoterodine Accord-hoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Fesoterodiinin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu ihmisillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Kun altistus hiirillä oli noin 5-19 kertaa suurempi kuin ihmisillä käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta, todettiin fesoterodiinilla vaikutusta naaraiden hedelmällisyyteen; näiden eläimiä koskevien löydösten kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta (ks. kohta 5.3). Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että fesoterodiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa ja Fesoterodine Accordia on annettava näille naisille vain huolellisen tapauskohtaisen haittoja ja hyötyjä punnitsevan harkinnan jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fesoterodine Accordilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Varovaisuutta tulee noudattaa autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä haittavaikutusten, kuten näkökyvyn hämärtyvän, heitehuimauksen ja uneliaisuuden, mahdollisen ilmenemisen takia (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Fesoterodiinin turvallisuus on arvioitu lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 2 859:llä yliaktiivista rakkoo sairastaneella potilaalla, joista 780 sai lumelääkettä.

Fesoterodiinin farmakologisten ominaisuuksien vuoksi hoito saattaa aiheuttaa lieviä tai kohtalaisia antimuskariinisia vaikutuksia, kuten suun kuivumista, silmien kuivumista, dyspepsiaa ja ummetusta. Melko harvoin saattaa ilmetä virtsaumpea.

Suun kuivumista, joka oli ainoa hyvin yleinen haittavaikutus, esiintyi 28,8 %:lla fesoterodiiniryhmässä verrattuna 8,5 %:iin lumelääkeryhmässä. Haittavaikutukset ilmenivät useimmiten ensimmäisen hoitokuukauden aikana, lukuun ottamatta virtsaummeksi luokiteltuja tapauksia tai tapauksia, joissa jäännösvirtsan määrä virtsaamisen jälkeen oli yli 200 ml. Tällaisia tapauksia saattoi ilmetä pitkäkestoisen hoidon jälkeen, ja ne olivat yleisempiä mies- kuin naispuolisilla tutkimushenkilöillä.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on lueteltu hoidon aiheuttamien haittavaikutusten yleisyydet lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuen. Taulukossa ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot			Virtsatieinfektio	
Psykkiset häiriöt		Unettomuus		Sekavuustila
Hermosto		Heitehuimaus; päänsärky	Makuhäiriö; Ueliaisuus	
Silmät		Silmien kuivuminen	Näköhäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus	
Sydän			Takykardia, sydämentykytys	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Kurkun kuivuminen	Kipu nielussa ja kurkunpäässä, yskä, nenän kuivuminen	
Ruoansulatuselimistö	Suun kuivuminen	Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, ummetus, pahoinvointi	Vatsavaivat, ilmavaivat, gastroesofageaa- linen refluksi	
Maksa ja sappi			ALAT-arvon suureneminen, GT-arvon suureneminen	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma, ihon kuivuminen; kutina	Angioedeema, nokkosrokko
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria	Virtsaumpi (mukaan lukien tunne jäännös- virtsasta, virtsaamishäiriö), heikko virtsasuihku	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Väsymys	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Fesoterodiinin kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin maksan entsyymiarvojen huomattavaa suurenemista mutta esiintymistiheys oli sama kuin lumelääkeryhmässä. Syy-yhteys fesoterodiinihoitoon on epäselvä.

Sydänfilmi otettiin 782:lta 4 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta, 785:lta 8 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta, 222:lta 12 mg:n fesoterodiiniannosta saaneelta potilaalta ja 780:lta lumelääkettä saaneelta potilaalta. Fesoterodiinilla hoidettujen potilaiden sydämensykkeensuhteen korjattu QT-aika oli sama kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. QTc oli ≥ 500 ms lähtötilanteen jälkeen tai QTc-aika oli pidentynyt ≥ 60 ms eri hoitoryhmissä seuraavasti: 1,9 %/4 mg fesoterodiinia, 1,3 %/8 mg fesoterodiinia, 1,4 %/12 mg fesoterodiinia ja 1,5 %/lumelääke. Näiden löydösten kliininen merkitys riippuu yksittäisen potilaan riskitekijöistä ja senhetkisistä alttiuksista (ks. kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeen on kuvattu tapauksia, joissa on tehty katetrointi virtsaummen takia. Nämä tapaukset ovat ilmenneet yleensä ensimmäisen fesoterodiinihoitoviikon aikana ja katetroinnit on tehty enimmäkseen iäkkäille (≥ 65 -vuotiaille) miespotilaille, joiden taustatiedoissa oli hyvälaatuinen eturauhasen liikakasvu (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostus antimuskariinisilla aineilla, mukaan lukien fesoterodiinilla, voi aiheuttaa vaikeita antikolinergisiä vaikutuksia. Hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Yliannostuksen sattuessa suositellaan EKG-seurainta. Pidentynyttä QT-aikaa tulee hoitaa tavanomaisin elintoimintoja tukevin toimenpitein. Kliinisissä tutkimuksissa fesoterodiinin turvallinen enimmäisannos on ollut 28 mg/vrk.

Fesoterodiinin yliannostuksessa potilaalle on tehtävä mahahuuhtelu ja annettava aktiivihäiltä. Oireita tulee hoitaa seuraavasti:

- Vaikeat keskushermostoon kohdistuvat antikolinergiset vaikutukset (esim. aistiharhat,
- voimakas kiihtyneisyys): fysostigmiini
- kouristukset tai huomattava kiihtyneisyys: bentsodiatsepiinit
- hengitysvajaus: hengityksen avustaminen
- takykardia: beetasalpaajat
- virtsaumpi: katetrointi
- mydriaasi: pilokarpiini-silmätipat ja/tai lepo pimeässä huoneessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, virtsatiespasmolyytit, ATC-koodi: G04B D11

Vaikutusmekanismi

Fesoterodiini on kilpaileva spesifinen muskariinireseptoriantagonisti. Plasman epäspesifiset esteraasit hydrolysoivat fesoterodiinin nopeasti ja laajasti 5-hydroksimetyyli johdokseksi, joka on sen aktiivinen päämetaboliitti ja johon fesoterodiinin farmakologinen vaikutus perustuu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Fesoterodiinin kiinteiden 4 mg- ja 8 mg -annosten tehoa on arvioitu kahdessa kolmannen vaiheen satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa 12 viikon kaksoissokkotutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistuneet nais- (79 %) ja miespotilaat (21 %) olivat keskimäärin 58-vuotiaita (vaihteluväli 19-91 v). Potilaista 33 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 11 % ≥ 75 -vuotiaita.

Lumelääkkeeseen verrattuna keskimääräiset virtsaamiskerrat / 24 h ja pakkoinkontinenssikerrat / 24 h hoidon lopussa vähenivät fesoterodiinilla hoidetuilla potilailla tilastollisesti merkitsevästi. Samoin hoitovaste (kuinka monta %:a potilaista ilmoitti tilansa "parantuneen huomattavasti" tai "parantuneen" 4-portaisella hoitohyödyn asteikolla mitattuna) oli fesoterodiinilla merkitsevästi parempi kuin lumelääkkeellä. Lisäksi fesoterodiini paransi keskimääräistä muutosta, joka tapahtui virtsamäärässä virtsaamiskertaa kohti sekä niiden päivien lukumäärässä viikkoa kohti, jolloin virtsankarkailua ei tapahtunut (katso seuraava taulukko 1).

Taulukko 1: Ensisijaisien ja valikoitujen toissijaisien pääte tapahtumien keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta hoidon loppuun

Parametri	Tutkimus 1				Tutkimus 2		
	Lumelääke	Fesoterodiini 4 mg	Fesoterodiini 8 mg	Aktiivinen vertailuaine	Lumelääke	Fesoterodiini 4 mg	Fesoterodiini 8 mg
Virtsaamiskerrat / 24 h#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Lähtötilanne	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Muutos lähtötilanteesta	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-arvo		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Hoitoon vastanneet (hoitovaste)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Hoitoon vastanneet	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-arvo		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Pakkoinkontinenssikerrat / 24 h							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Lähtötilanne	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Muutos lähtötilanteesta	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-arvo		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Päiviä, jolloin ei virtsankarkailua / viikko							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218

Lähtötilanne	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Muutos lähtötilanteesta	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-arvo		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Eritetty virtsaamäärä (ml) / virtsaamiskerta							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Lähtötilanne	150	160	154	154	159	152	156
Muutos lähtötilanteesta	10	27	33	24	8	17	33
p-arvo		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

ensisijaiset päätetapahtumat

Sydämen elektrofysiologia

4 mg ja 28 mg fesoterodiiniannosten vaikutusta QT-aikaan on arvioitu perusteellisesti fesoterodiinia lumelääkkeeseen ja vaikuttavaan vertailuaineeseen (moksifloksasiini 400 mg) vertaillessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, jossa käytettiin rinnakkaisryhmiä. Tutkimuksessa 261:lle 45-65-vuotiaalle mies- ja naispotilaalle annettiin hoitoa kerran vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Aktiivisia hoitoja ja lumelääkettä saaneiden ryhmien välillä ei todettu eroja Fridericia-kaavalla korjatun QT-ajan muuttumisessa lähtötilanteesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettua fesoterodiinia ei todeta plasmassa, koska plasman epäspesifiset esteraasit hydrolysoivat sen nopeasti ja laajasti.

Aktiivisen metaboliitin biologinen hyötyosuus on 52 %. Kun fesoterodiinia annetaan suun kautta 4-28 mg kerta-annoksena tai toistuvasti, aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annokseen. Enimmäistasot plasmassa saavutetaan noin 5 tunnin kuluttua. Hoitotasot plasmassa saavutetaan fesoterodiinin ensimmäisen antokerran jälkeen. Toistuvassa annossa ei esiinny kertymistä elimistöön.

Jakautuminen

Aktiivinen metaboliitti sitoutuu plasman proteiineihin vain vähäisessä määrin, noin 50 % sitoutuu albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Laskimoinfuusiossa aktiivisen metaboliitin vakaan tilan jakautumistilavuus on keskimäärin 169 litraa.

Biotransformaatio

Suun kautta annettu fesoterodiini hydrolysoituu nopeasti ja laajasti aktiiviseksi metaboliitiksi. Aktiivinen metaboliitti metaboloituu edelleen maksassa karboksi-, karboksi-N-desisopropyyl- ja N-desisopropyylimetaboliitiksi CYP2D6:n ja CYP3A4:n avulla. Mikään näistä metaboliiteista ei ole merkittävä fesoterodiinin antimuskariinisen vaikutuksen kannalta. Aktiivisen metaboliitin keskimääräinen C_{max} 1,7-kertaistuu ja keskimääräinen AUC-arvo 2-kertaistuu CYP2D6-entsyymin suhteen hitailla metaboloijilla verrattuna nopeisiin metaboloijiin.

Eliminaatio

Maksassa tapahtuva metabolia ja erityis munuaisten kautta vaikuttavat suuresti aktiivisen metaboliitin eliminaatioon. Suun kautta annetusta fesoterodiinista noin 70 % löytyi virtsasta; aktiivisena metaboliittina (16 %), karboksimetaboliittina (34 %), karboksi-N-desisopropyylimetaboliittina (18 %) tai N-desisopropyylimetaboliittina (1 %). Lisäksi löytyi pieni määrä (7 %) ulosteesta. Suun kautta annossa aktiivisen metaboliitin terminaalinen puoliintumisaika on noin 7 tuntia, ja sitä rajoittaa imeytymisnopeus.

Ikä ja sukupuoli

Annosmuutoksia iän tai sukupuolen mukaan ei suositella, koska ne eivät vaikuta merkittävästi fesoterodiinin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Fesoterodiinin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla ei ole arvioitu.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodattamisnopeus 30-80 ml/min) sairastaneilla potilailla aktiivisen metaboliitin C_{\max} 1,5-kertaistui ja AUC 1,8-kertaistui terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla (glomerulusten suodattamisnopeus < 30 ml/min) C_{\max} 2,0-kertaistui ja AUC 2,3-kertaistui.

Maksan vajaatoiminta

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastaneilla potilailla aktiivisen metaboliitin C_{\max} 1,4-kertaistui ja AUC 2,1-kertaistui terveisiin tutkimushenkilöihin verrattuna. Fesoterodiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, yleistä toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia, lukuun ottamatta vaikuttavan aineen farmakologiseen vaikutukseen liittyviä vaikutuksia.

Lisääntymistutkimuksissa on osoitettu lievää alkiotoksisuutta, annoksilla jotka lähestyvät emolle toksisia annoksia (resorptioiden lisääntyminen, implantaatiota edeltävät ja sen jälkeiset menetykset). Fesoterodiinin aktiivisen metaboliitin hoitotason ylittävien pitoisuuksien on osoitettu estävän K^+ -virtaa ihmisen kloonatuissa HERG-kanavissa ja pidentävän aktiopotentiaalia (70 % ja 90 % repolarisaatio) koirilta eristetyissä Purkinjen säikeissä. Aktiivinen metaboliitti ei kuitenkaan vaikuttanut tajuissaan olevien koirien QT- ja QT_c-aikaan, kun sen pitoisuus plasmassa oli vähintään 33 kertaa suurempi kuin ihmisen keskimääräinen vapaa huippupitoisuus plasmassa nopeilla metaboloijilla ja 21 kertaa suurempi kuin CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla, joille oli annettu 8 mg fesoterodiinia kerran vuorokaudessa.

Hiiren hedelmällisyyttä ja alkioautista kehitystä tarkastelevassa tutkimuksessa fesoterodiinilla ei ollut vaikutusta uroshiirien lisääntymistoimintaan tai hedelmällisyyteen, kun annos oli enintään 45 mg/kg/vrk. Kun naarashiirille annettiin fesoterodiinia 45 mg/kg/vrk parittelua edeltävien 2 viikon ajan ja aina 7. tiineyspäivään saakka, havaittiin lukumääräisesti vähemmän keltarauhasia, munasolun kohdun limakalvoon kiinnittymisiä ja elinkelpoisia sikiöitä. E_{mon} NOEL-arvo (No-Observed-Effect Level) ja lisääntymiseen ja alkioautiseen kehitykseen vaikuttava NOEL-arvo olivat molemmat 15 mg/kg/vrk. Pitoisuus/aika-kuvaajan alle jäävään pinta-alaan (AUC) perustuva systeeminen altistus hiirillä oli 0,6-1,5 kertaa suurempi kuin ihmisillä käytettäessä ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (MRHD). Plasman huippupitoisuuksiin perustuva altistus hiirillä oli 5-9 kertaa suurempi kuin ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Hypromelloosi (E464)

Laktoosi, vedetön

Piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Titaanidioksidi (E171)

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)

Talkki (E553b)

Soijalesitiini (E322)

Ksantaanikumi (E415)

Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Fesoterodine Accord 8 mg tabletit on pakattu alumiini-alumiini-läpipainolevyihin pahvipakkauksiin, joissa on 14, 28, 30, 56, 84 tai 100 tablettia. Lisäksi Fesoterodine Accord 8 mg tabletit on pakattu myös HDPE-purkkeihin, joissa on lapsiturvallinen korkki. Pakkauskoko 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37956

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.06.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fesoterodine Accord 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fesoterodine Accord 8 mg depottabletter

En depottablett innehåller 8 mg fesoterodinfumarat motsvarande 6,2 mg fesoterodin.

Hjälpämnen med känd effekt

Fesoterodine Accord 8 mg tabletter

En 8 mg depottablett innehåller 0,3 mg sojalecitin och 70 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Fesoterodine Accord 8 mg tabletter

Blå, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med "F II" på den ena sidan och släta på den andra sidan. Storleken på tablettens är cirka 13,2 x 6,65 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fesoterodine Accord är avsett för vuxna för symptomatisk behandling av trängningsinkontinens och/eller ökad frekvens av blåstömningar och/eller trängningar, som kan uppträda vid överaktiv blåsa.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre)

Rekommenderad startdos är 4 mg en gång dagligen. Det finns andra läkemedel tillgängliga för den rekommenderade startdosen på 4 mg. Beroende på patientens svar kan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen. Maximal dygnsdos är 8 mg.

Full behandlingseffekt observerades mellan 2 och 8 veckor. Det rekommenderas därför att effekten hos den enskilda patienten utvärderas efter 8 veckors behandling.

Hos individer med normal njur- och leverfunktion vilka får samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare bör maximal dygnsdos Fesoterodine Accord vara 4 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Följande tabell visar daglig dosrekommendation för individer med nedsatt njur- eller leverfunktion i frånvaro och närvaro av måttliga och potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.2).

		Måttliga ⁽³⁾ eller potenta ⁽⁴⁾ CYP3A4-hämmare		
		Ingen	Måttlig	Potent
Njurfunktionsnedsättning ⁽¹⁾	Lindrig	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Bör undvikas
	Måttlig	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Kontraindicerad
	Svår	4 mg	Bör undvikas	Kontraindicerad
Leverfunktionsnedsättning	Lindrig	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Bör undvikas
	Måttlig	4 mg	Bör undvikas	Kontraindicerad
(1)	Lindrig: GFR = 50-80 ml/min; måttlig: GFR = 30-50 ml/min; svår: GFR = <30 ml/min			
(2)	Försiktighet vid dosökning. Se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2			
(3)	Måttliga CYP3A4-hämmare. Se avsnitt 4.5			
(4)	Potenta CYP3A4-hämmare. Se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5			

Fesoterodine Accord är kontraindicerat hos individer med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Fesoterodine Accord för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tabletterna ska tas en gång om dagen med vätska och sväljas hela. Fesoterodine Accord kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot jordnötter eller soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Urinretention
- Ventrikelretention
- Okontrollerat trångvinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- Svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C)
- Samtidig användning av CYP3A4-hämmare hos individer med måttligt till svårt nedsatt lever- eller njurfunktion
- Svår ulcerös kolit
- Toxisk megakolon

4.4 Varningar och försiktighet

Fesoterodine Accord ska användas med försiktighet hos patienter med:

- Klinisk signifikant obstruktion av blåsans utflöde som innebär en risk för urinretention (t.ex. kliniskt signifikant prostataförstoring p.g.a. benign prostatahyperplasi, se avsnitt 4.3)
- Obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen (t.ex. pylorusstenos)
- Gastroesofagealreflux och/eller vilka samtidigt tar läkemedel (t.ex. orala bisfosfonater) som kan framkalla eller förvärra esofagit
- Nedsatt mag-tarmmotilitet
- Autonom neuropati

- Kontrollerat trångvinkelglaukom

Försiktighet ska vidtagas vid förskrivning eller upptitrering av fesoterodin hos patienter där en ökad exponering för den aktiva metaboliten förväntas (se avsnitt 5.1):

- Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2)
- Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2)
- Samtidig administrering av potenta eller måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.5)
- Samtidig administrering av en potent CYP2D6-hämmare (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Dosökning

Hos patienter med en kombination av dessa faktorer förväntas ytterligare ökning av exponeringen. Dosberoende antimuskarina biverkningar uppstår sannolikt. Hos populationer där dosen kan ökas till 8 mg en gång dagligen ska dosökningen föregås av en utvärdering av den individuella responsen och toleransen.

Organiska orsaker måste uteslutas innan någon behandling med antimuskarina medel övervägs. Säkerhet och effekt har inte fastställts hos patienter med en neurogen orsak till överaktiv detrusor.

Andra orsaker till frekvent blåstömning (behandling av hjärtsvikt eller njursjukdom) ska bedömas före behandling med fesoterodin. Vid urinvägsinfektion ska lämplig medicinsk åtgärd vidtas/antibakteriell behandling sättas in.

Angioödem

Angioödem har rapporterats med fesoterodin och har i vissa fall inträffat efter första dosen. Om angioödem uppstår ska fesoterodinbehandlingen avbrytas och lämplig behandling ges omedelbart.

Potenta CYP3A4--inducerare

Samtidig användning av fesoterodin och en potent CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesört) rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

QT-förlängning

Fesoterodine Accord bör användas med försiktighet hos patienter med risk för QT-förlängning (t.ex. hypokalemi, bradykardi och samtidig behandling med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet) och relevanta förekommande hjärtsjukdomar (t.ex. myokardiell ischemi, arytmier, kronisk hjärtsvikt), (se avsnitt 4.8). Detta är speciellt viktigt vid intag av potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1)

Laktos

Fesoterodine Accord depottabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande bör inte använda detta läkemedel: sällsynta ärftliga tillstånd av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakologiska interaktioner

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av fesoterodin med antimuskarina medel och läkemedel med antikolinerga egenskaper (t.ex. amantadin, tricykliska antidepressiva, vissa neuroleptika) eftersom detta kan leda till mer uttalade terapeutiska effekter och biverkningar (t.ex. förstoppning, muntorrhet, dåsighet, urinretention). Fesoterodin kan minska effekten av läkemedel som stimulerar magtarmkanalens motilitet som metoklopramid.

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro-data visar att den aktiva metaboliten av fesoterodin inte hämmar CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4, eller inducerar CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 eller 3A4 vid kliniskt relevanta

plasmakoncentrationer. Det är därför inte sannolikt att fesoterodin förändrar clearance av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer.

CYP3A4-hämmare

Potenta CYP3A4-hämmare

Efter hämning av CYP3A4 genom samtidig administrering av ketokonazol 200 mg 2 gånger dagligen ökade C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten av fesoterodin 2,0 respektive 2,3 gånger hos snabba CYP2D6-metaboliserare och 2,1 respektive 2,5 gånger hos långsamma CYP2D6-metaboliserare. Därför ska den maximala dosen av fesoterodin begränsas till 4 mg vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. atazanavir, klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (och alla ritonavirförstärkta proteashämmarregimer), sakvinavir och telitromycin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Måttliga CYP3A4-hämmare

Som en följd av CYP3A4-blockad vid samtidigt intag av den måttliga CYP3A4-hämmaren flukonazol 200 mg 2 gånger dagligen i 2 dagar, ökade C_{\max} och AUC av fesoterodins aktiva metabolit med ungefär 19 % respektive 27 %. Ingen dosjustering rekommenderas vid samtidigt intag av måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, flukonazol, diltiazem, verapamil och grapefruktjuice).

Svaga CYP3A4-hämmare

Effekten av svaga CYP3A4-hämmare (t.ex. cimetidin) undersöktes inte, då den inte förväntas ligga högre än effekten av måttliga hämmare.

CYP3A4-inducerare

Efter induktion av CYP3A4 genom samtidig administrering av rifampicin 600 mg en gång om dagen minskade C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten av fesoterodin med ca 70 % respektive 75 % efter oral administrering av fesoterodin 8 mg.

Induktion av CYP3A4 kan leda till subterapeutiska plasmanivåer. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, johannesört) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

CYP2D6-hämmare

Interaktionen med CYP2D6-hämmare har inte undersökts kliniskt. Medelvärdet för C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten är 1,7 respektive 2 gånger högre hos långsamma CYP2D6-metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare. Samtidig administrering med en potent CYP2D6-hämmare kan resultera i ökad exponering och biverkningar. En dosreduktion till 4 mg kan behövas (se avsnitt 4.4).

Orala preventivmedel

Fesoterodin påverkar inte den hämning av ägglossningen som orala hormonella preventivmedel orsakar. I närvaro av fesoterodin påverkas inte plasmakoncentrationen av kombinerade orala antikonceptionsmedel innehållande etinylestradiol och levonorgestrel.

Warfarin

En klinisk studie på friska frivilliga har visat att fesoterodin 8 mg en gång dagligen inte har signifikant effekt på farmakokinetik eller antikoagulatisk aktivitet vid en singeldos warfarin.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data saknas från behandling av gravida kvinnor med fesoterodin. Reproduktionstoxikologiska

studier med festoterodin på djur visar på begränsad embryotoxicitet. I reproduktionsstudier på djur resulterade peroral administrering av fesoterodin till dräktiga möss och kaniner under organogensen i fetotoxicitet. Moderdjuret exponerades då för doser som var 6 respektive 3 gånger högre än den maximala rekommenderade dosen till människa (MRHD), baserat på AUC (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Fesoterodine Accord rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om fesoterodin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk och amning rekommenderas därför inte under behandling med Fesoterodine Accord.

Fertilitet

Det finns inga utförda kliniska studier för att utreda effekten av fesoterodin på fertilitet hos människa. Resultaten hos möss vid exponeringar som var 5 till 19 gånger exponeringen vid MRHD visar påverkan på hondjurens fertilitet, men den kliniska betydelsen av dessa resultat från djurstudier är inte känd (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor bör göras medvetna om bristen på fertilitetsdata från människa och Fesoterodine Accord bör endast ges efter övervägande av individens risker och nytta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fesoterodine Accord har liten påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska iakttas vid bilkörning eller användning av maskiner med tanke på möjliga biverkningar som dimsyn, yrsel och sömnhet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerheten av fesoterodin utvärderades i placebokontrollerade kliniska prövningar på totalt 2 859 patienter med överaktiv blåsa, varav 780 fick placebo.

På grund av fesoterodins farmakologiska egenskaper kan behandling orsaka milda till måttliga antimuskariska effekter som muntorrhet, ögontorrhet, dyspepsi och förstoppning. Urinretention kan förekomma i mindre vanliga fall.

Muntorrhet, den enda mycket vanliga biverkan, uppträdde med en frekvens av 28,8 % i fesoterodingruppen jämfört med 8,5 % i placebogruppen. Majoriteten av biverkningarna inträffade under den första behandlingsmånaden med undantag av urinretention eller en större residualurin än 200 ml, vilket kan uppstå efter långtidsbehandling och var mer vanligt hos manliga än hos kvinnliga försökspersoner.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan visar frekvensen av biverkningar som uppträdde under behandling i placebokontrollerade kliniska prövningar och efter marknadsföring. I tabellen listas biverkningar enligt följande frekvensindelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer			Urinvägsinfektion	
Psykiska störningar		Insomni		Förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk	Dysgeusi, somnolens	
Ögon		Ögontorrhet	Dimsyn	

Öron och balansorgan			Svindel	
Hjärtat			Takykardi, hjärtklappning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Halstorrhet	Faryngolaryngeal smärta, hosta, nästorrhet	
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Buksmärtor, diarré, dyspepsi, förstoppning, illamående	Obehagskänsla i buken, gasbildning, gastroesofageal reflux	
Lever och gallvägar			Förhöjt ALAT, förhöjt GGT	
Hud och subkutan vävnad			Utslag, hudtorrhet, pruritus	Angioödem, urtikaria
Njurar och urinvägar		Dysuri	Urinretention (inklusive känsla av residualurin, miktionsbesvär), startsvårigheter	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet	

Beskrivning av utvalda biverkningar

I kliniska prövningar med fesoterodin rapporterades fall med anmärkningsvärt förhöjda leverenzymmer med en frekvens som inte skiljde sig från den i placebogruppen. Sambandet med fesoterodinbehandling är oklart.

Elektrokardiogram erhöles från 782 patienter som behandlades med 4 mg, 785 som behandlades med 8 mg och 222 som behandlades med 12 mg fesoterodin samt 780 som fick placebo. Efter korrigering för hjärtfrekvens skiljde sig inte QT-intervallet hos fesoterodinbehandlade patienter från det intervall som observerades hos placebobehandlade patienter. Incidensen av QTc \geq 500 ms efter registreringsstart eller QTc-ökning \geq 60 ms var 1,9 %, 1,3 %, 1,4 % och 1,5 %, för fesoterodin 4 mg, 8 mg, 12 mg respektive placebo. Den kliniska betydelsen av dessa fynd kommer att påverkas av patientens individuella riskfaktorer och aktuell mottaglighet (se avsnitt 4.4).

Fall av urinretention som kräver kateterisering har beskrivits efter marknadsföring, i allmänhet inom den första veckan av behandling med fesoterodin. De har främst inkluderat äldre (\geq 65 år) manliga patienter med en sjukdomshistoria förenlig med benign prostatahyperplasi (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser med antimuskarina medel, inklusive fesoterodin, kan leda till allvarliga antikolinerga effekter. Behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande. Vid överdoser rekommenderas EKG-övervakning; stödjande standardåtgärder för hantering av QT-förlängning bör vidtas. Fesoterodin har administrerats säkert i kliniska studier i doser upp till 28 mg/dag.

I händelse av överdoser med fesoterodin ska patienten behandlas med ventrikeltömning och aktivt kol. Symtom ska behandlas enligt följande:

- Svåra centrala antikolinerga effekter (t.ex. hallucinationer, svår excitation) behandlas med fysostigmin.
- Kramper eller uttalad excitation behandlas med bensodiazepiner.
- Andningssvikt behandlas med konstgjord andning.
- Takykardi behandlas med betablockerare.
- Urinretention behandlas med kateterisering.
- Mydriasis behandlas med pilokarpin ögondroppar och/eller med placering av patienten i ett mörkt rum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, urologiska spasmolytika, ATC-kod: G04B D11

Verkningsmekanism

Fesoterodin är en kompetitiv, specifik muskarinreceptorantagonist. Det hydrolyseras snabbt och i stor utsträckning av icke-specifika plasmaesteraser till 5-hydroximetylderivatet, den primära aktiva metaboliten, som är den främsta farmakologiskt aktiva beståndsdelen i fesoterodin.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av fasta doser fesoterodin 4 mg och 8 mg utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade fas 3-studier på 12 veckor. Kvinnliga (79 %) och manliga (21 %) patienter med en genomsnittsalder på 58 år (intervall 19-91 år) deltog. Totalt var 33 % av patienterna ≥ 65 år och 11 % ≥ 75 år.

I slutet av behandlingen hade antalet blåstömningar per dygn och antalet episoder av trängningsinkontinens per dygn minskat statistiskt signifikant i fesoterodingruppen jämfört med placebogruppen. Likaledes var svarsfrekvensen (% patienter som rapporterade att deras tillstånd hade "förbättrats avsevärt" eller "förbättrats" på en 4-gradig skala för behandlingsnytta) signifikant högre med fesoterodin än med placebo. Vidare förbättrade fesoterodin den genomsnittliga förändringen av tömd volym per blåstömning liksom av antalet kontinenta dagar per vecka (se tabell 1 nedan).

Tabell 1: Genomsnittliga förändringar från baslinjen till slutet av behandlingen för primära och sekundära effektmått

Parameter	Studie 1				Studie 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg	Aktivt jämförelse-läkemedel	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
Antal blåstömningar per 24 timmar #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Baslinjen	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0

Förändring från baslinjen	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-värde		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Svars frekvens (behandlingsvar) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Svarsfrekvens	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p-värde		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Antal episoder med trängningsinkontinens per 24 timmar							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Baslinjen	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Förändring från baslinjen	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-värde		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Antal kontinenta dagar per vecka							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Baslinjen	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Förändring från baslinjen	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-värde		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Miktionsvolym (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Baslinjen	150	160	154	154	159	152	156
Förändring från baslinjen	10	27	33	24	8	17	33
p-värde		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primärt effektmått

Hjärtats elektrofysiologi

Effekten av fesoterodin 4 mg och 28 mg på QT-intervallet utvärderades grundligt i en dubbelblind, randomiserad parallellgruppsstudie, kontrollerad med placebo och aktivt läkemedel (moxifloxacin 400 mg), i vilken behandling gavs en gång om dagen under 3 dagar till 261 manliga och kvinnliga försökspersoner i åldern 45 till 65 år. Förändring från QTc-baslinjen baserat på Fridericias korrektionsmetod visade inte några skillnader mellan gruppen som fick aktiv behandling respektive placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Beroende på snabb och omfattande hydrolys av icke-specifika plasmaesteraser kunde fesoterodin efter oral tillförelse inte påvisas i plasma.

Den aktiva metabolitens biotillgänglighet är 52 %. Efter en eller flera orala doser fesoterodin från 4 mg till 28 mg är plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten proportionell mot dosen. Maximala plasmanivåer uppnås efter ca 5 timmar. Terapeutiska plasmanivåer uppnås efter den första fesoterodindosen. Ingen ackumulering sker efter flera doser.

Distribution

Den aktiva metabolitens plasmaproteinbindning är låg; ca 50 % är bundet till albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Efter intravenös infusion av den aktiva metaboliten är den genomsnittliga distributionsvolymen 169 l vid steady-state.

Metabolism

Efter oral tillförelse hydrolyseras fesoterodin snabbt och i stor utsträckning till dess aktiva metabolit. Den aktiva metaboliten metaboliseras vidare i levern via CYP2D6 och CYP3A4 till dess karboxi-,

karboxi-N-desisopropyl- och N-desisopropylmetaboliter. Ingen av dessa metaboliter bidrar signifikant till fesoterodins antimuskarina aktivitet. Medelvärde för C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten är 1,7 respektive 2 gånger högre hos långsamma CYP2D6-metaboliserare jämfört med hos snabba metaboliserare.

Eliminering

Levermetabolism och utsöndring via njurarna bidrar signifikant till elimineringen av den aktiva metaboliten. Efter oral tillförsel av fesoterodin återvanns ca 70 % av den administrerade dosen i urin i form av den aktiva metaboliten (16 %), karboximetaboliten (34 %), karboxi-N-desisopropylmetaboliten (18 %) eller N-desisopropylmetaboliten (1 %). En mindre mängd (7 %) återvanns i feces. Den aktiva metabolitens slutliga halveringstid efter oral tillförsel är ca 7 timmar och är hastighetsbegränsad av absorptionen.

Ålder och kön

Ingen dosjustering rekommenderas hos dessa subpopulationer. Fesoterodins farmakokinetik påverkas inte signifikant av ålder och kön.

Pediatrisk population

Fesoterodins farmakokinetik har inte utvärderats hos barn.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30-80 ml/min), ökade C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten upp till 1,5 respektive 1,8 gånger jämfört med friska försökspersoner. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) ökade C_{\max} och AUC 2 respektive 2,3 gånger.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh B) ökade C_{\max} och AUC för den aktiva metaboliten 1,4 respektive 2,1 gånger jämfört med friska försökspersoner. Fesoterodins farmakokinetik hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I icke-kliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet har inga kliniskt relevanta effekter observerats, bortsett från dem som är relaterade till den aktiva substansens farmakologiska aktivitet.

Reproduktionsstudier har visat på begränsad embryotoxicitet vid doser i närheten av den som är toxisk för modern (ökat antal resorptions-, pre- och post-implantationsförluster).

Supraterapeutiska koncentrationer av den aktiva metaboliten av fesoterodin har visats hämma K^+ -ström i klonade hERG-kanaler (hERG, human ether-à-go-go-related gene) och förlänga aktionspotentialens duration (70 % och 90 % repolarisation) i isolerade purkinjefibrer från hund. Hos vakna hundar hade emellertid den aktiva metaboliten ingen effekt på QT-intervallet och QTc-intervallet vid plasmaexponeringar som var minst 33 gånger högre än det genomsnittliga toppvärdet för fri plasmakoncentration hos försökspersoner som är snabba metaboliserare och 21 gånger högre än motsvarande värde hos försökspersoner som är långsamma CYP2D6-metaboliserare efter administration av fesoterodin 8 mg en gång om dagen.

I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling hos möss, hade fesoterodin ingen effekt på handjurens fortplantningsförmåga eller fertilitet vid doser på upp till 45 mg/kg/dag. Vid 45 mg/kg/dag observerades färre gulkroppar, implantationsställen och livsdugliga foster hos honmöss som fick fesoterodin i två veckor före parning och kontinuerligt till och med dräktighetsdag 7. Moderns No-Observed-Effect Level (NOEL) och NOEL för effekterna på reproduktion och tidig embryonal utveckling var båda 15 mg/kg/dag. Den systemiska exponeringen var 0,6 till 1,5 gånger högre hos

möss än hos människa vid MRHD baserat på AUC, medan exponeringen hos möss var 5 till 9 gånger högre baserat på peak plasma-koncentrationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Hypromellos (E464)

Laktos, vattenfri

Kieseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Titandioxid (E171)

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad (E1203)

Talk (E553b)

Sojalecitin (E322)

Xantangummi (E415)

Indigokarminaluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fesoterodine Accord 8 mg tabletter är förpackade i aluminium-aluminiumblister i kartonger innehållande 14, 28, 30, 56, 84 eller 100 tabletter. Fesoterodine Accord 8 mg tabletter finns även förpackade i HDPE-burkar med barnskyddande lock. Förpackningsstorlek om 90 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37956

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.06.2021