

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fesoterodine Medical Valley 4 mg depottabletter
Fesoterodine Medical Valley 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fesoterodine Medical Valley 4 mg depottabletter
En depottablett innehåller 4 mg fesoterodinfumarat motsvarande 3,1 mg fesoterodin.

Fesoterodine Medical Valley 8 mg depottabletter
En depottablett innehåller 8 mg fesoterodinfumarat motsvarande 6,2 mg fesoterodin.

Hjälpämnen med känd effekt

Fesoterodine Medical Valley 4 mg depottabletter
En tablett innehåller 72 mg fruktos och 58 mg laktos.

Fesoterodine Medical Valley 8 mg depottabletter
En tablett innehåller 72 mg fruktos och 55 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Fesoterodine Medical Valley 4 mg depottabletter: Blå, elliptiska, bikonvexa filmdragerade tabletter som är ungefär 6 mm i diameter och präglad med "F4" på ena sidan.

Fesoterodine Medical Valley 8 mg depottabletter: Mörkblå, elliptiska, bikonvexa filmdragerade tabletter som är ungefär 6 mm i diameter och präglad med "F8" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fesoterodine Medical Valley 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. 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 Medical Valley vara 4 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.5).

Särskild population

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 Medical Valley är kontraindicerat hos individer med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Fesoterodine Medical Valley för barn under 6 år har inte fastställts. Ingen data finns tillgänglig.

Säkerhet och effekt för Fesoterodine Medical Valley för barn i åldern 6 år till 17 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administrationssätt

Tabletterna skall tas en gång om dagen med vätska och sväljas hela. Fesoterodine Medical Valley kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Fesoterodine Medical Valley skall användas med försiktighet hos patienter med:

- Klinisk signifikant obstruktion av blåsans utflöde som innebär en risk för urinretention (t.ex. klinisk signifikant prostataförstoring pga benign prostatahyperplasi, se avsnitt 4.3)
- Obstruktiv sjukdom i magtarmkanalen (t.ex. pylorusstenos)
- Gastroesofageal reflux och/eller vilka samtidigt tar läkemedel (t.ex. oral bisfosfonater) som kan framkalla eller förvärra esofagit
- Nedsatt mag-tarmmotilitet
- Autonom neuropati
- Kontrollerat trångvinkelglaukom

Försiktighet skall 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 skall 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) skall bedömas före behandling med fesoterodin. Vid urinvägsinfektion skall lämplig medicinsk åtgärd vidtas/antibakteriell behandling sättas in.

Angioödem

Angioödem har rapporterats med fesoterodin och har i vissa fall inträffat efter första dosen. Vissa fall kan vara förknippade med svullnad i övre luftvägarna och kan vara livshotande. 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 Medical Valley 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, arytm, 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

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

Fruktos

Detta läkemedel innehåller 72 mg fruktos per depottablett. Fruktos kan vara skadligt tänderna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakologiska interaktioner

Försiktighet skall 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, dåsigheit, urinretention).

Fesoterodin kan minska effekten av läkemedel som stimulerar mag-tarm kanalens 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 skall 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. Medelvärde 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 antikoagulatorisk aktivitet vid en singeldos warfarin.

Pediatrik 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 fesoterodin på djur visar på begränsad embryotoxicitet. I reproduktionsstudier på djur resulterade peroral administrering av fesoterodin till dräktiga möss och kaniner under organogenesen 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 Medical Valley rekommenderas inte under graviditet.

Amning

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

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 sektion 5.3). Fertila kvinnor bör göras medvetna om bristen på fertilitetsdata från människa och Fesoterodine Medical Valley bör endast ges efter övervägande av individens risker och nytta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fesoterodine Medical Valley 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 antimuskulära 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	
Ögon 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	Oral hypestesi
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 ≥ 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 (≥ 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser med antimuskarina medel, inklusive fesoterodin, kan leda till allvarliga antikolinerga effekter. Behandlingen skall 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 skall patienten behandlas med ventrikeltömning och aktivt kol. Symtom skall 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: G04BD11

Verkningsmekanism

Fesoterodin är en kompetitiv, specifik muskarinreceptorantagonist. Det hydrolyseras snabbt och i stor utsträckning av ickespecifika 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 fesoterodiningruppen 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
Svarsfrekvens (behandlingssvar) #							
	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.

Pediatrisk population

Fesoterodin utvärderades i en randomiserad, öppen studie som bestod av en 12 veckor lång effektfas följt av en 12 veckor lång säkerhetsförlängningsfas hos pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år med neurogen detrusoröveraktivitet. Två kohorter studerades. I kohort 1 fick 124 patienter som vägde > 25 kg en fast dos fesoterodin 4 mg eller 8 mg i tablettform en gång per dag eller tabletter med det aktiva jämförelseläkemedlet oxybutynin XL. I säkerhetsförlängningsfasen bytte patienter som randomiserats till det aktiva jämförelseläkemedlet till fesoterodin 4 mg eller 8 mg i tablettform (tilldelningen fastställdes av prövaren).

I kohort 2 fick 57 patienter som vägde ≤ 25 kg en fast dos fesoterodin 2 mg eller 4 mg i form av prövningsformuleringen beads-in-capsule (BIC, korn i kapsel) en gång per dag. I säkerhetsförlängningsfasen fortsatte patienterna med den fesoterodindos som de randomiserats till. För att inkluderas i studien krävdes att patienterna hade stabil neurologisk sjukdom och neurogen detrusoröveraktivitet som påvisats kliniskt eller urodynamiskt (se avsnitt 4.2).

Det primära effektmåttet för båda kohorterna var den genomsnittliga förändringen från baslinjen av maximal cystometrisk blåskapacitet (MCBC) vecka 12. Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg i tablettform resulterade i förbättringar från baslinjen till vecka 12 av det primära effektmåttet, MCBC, för pediatrika patienter i kohort 1, med numeriskt högre förändringar från baslinjen för fesoterodin 8 mg-tabletter jämfört med fesoterodin 4 mg-tabletter. Behandling med fesoterodin 2 mg och 4 mg BIC resulterade i förbättringar från baslinjen till vecka 12 av det primära effektmåttet, MCBC, för pediatrika patienter i kohort 2, med numeriskt högre förändringar från baslinjen för fesoterodin 4 mg BIC jämfört med fesoterodin 2 mg BIC.

Tabell 2: Genomsnittlig baslinje och förändring från baslinjen till vecka 12 av maximal cystometrisk blåskapacitet (ml)

	Kohort 1 (kroppsvikt > 25 kg)			Kohort 2 (kroppsvikt ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg tablett	Feso 8 mg tablett	Oxybutynin XL	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Baslinjen	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Förändring från baslinjen (95 % KI) ^a	58,12 (28,84; 87,39)	83,36 (54,22;112,49)	87,17 (56,82;117,53)	23,49 (3,03;43,95)	40,17 (20,84; 59,50)
p-värde jämfört med baslinjen ^a	0,0001	<0,0001	<0,0001	__b	__b

Förkortningar: BIC = beads-in-capsule (korn i kapsel), KI = konfidensintervall, Feso = fesoterodin, N = antal patienter med en baslinjemätning som inte saknas.

Baslinjen definieras som den sista tillgängliga mätningen före behandlingsstart.

- Baserat på en analys av kovariansmodell med termer för behandlingsgrupp, baslinjevärde för maximal cystometrisk blåskapacitet och baslinjevikt. Det sista uppmätta värdet (last observation carried forward)/baslinjeobservationen användes för imputering av saknade värden.
- Ingen hypotesprövning planerades för kohort 2 och därför presenteras inga p-värden.

Sekundära effektmått

Behandling med fesoterodin 4 mg eller 8 mg i tablettform resulterade i statistiskt signifikanta förbättringar av det urodynamiska sekundära effektmåttet blåsvolym vid första ofrivilliga detrusorkontraktionen.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i effektfasen var diarré, muntorrhet, förstoppning, buksmärta (inklusive övre buksmärta) och huvudvärk. Dessa milda till måttliga biverkningar överensstämmer med de farmakologiska, antimuskarina egenskaperna hos fesoterodin. Ökad hjärtfrekvens observerades hos patienter som fick fesoterodin som inte var förknippad med kliniska symtom. Totalt liknade säkerhetsprofilen för pediatrika patienter med neurogen detrusoröveraktivitet säkerhetsprofilen som observerats för vuxna med överaktiv blåsa.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Beroende på snabb och omfattande hydrolys av icke-specifika plasmaesteraser kunde fesoterodin efter oral tillförsel 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. Steady-state-exponeringarna av 5-hydroximetyltolterodin (5-HMT) hos friska vuxna försökspersoner efter fesoterodin 4 mg och 8 mg i tablettform en gång per dag sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3: Sammanfattning av geometriskt medelvärde [% CV] för farmakokinetiska parametrar för den aktiva metaboliten efter steady-state-dosering av fesoterodin hos friska vuxna försökspersoner i åldern 18 till 50 år

Dosering/formulering	N	$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/ml)
4 mg QD/tablett	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/tablett	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Förkortningar: $AUC_{\tau,ss}$ = arean under koncentration-tidskurvan vid steady-state under 24-timmars doseringsintervallet, $C_{\max,ss}$ = maximal plasmakoncentration vid steady-state, CV = variationskoefficient, N = antal patienter med farmakokinetikdata, QD = en gång per dag.

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 tillförsel 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. Medelvärdet 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.

Elimination

Levermetabolism och utsöndring via njurarna bidrar signifikant till eliminationen 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.

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter, i åldern 6 till 17 år med neurogen detrusoröveraktivitet som väger 35 kg och är snabba CYP2D6-metaboliserare och som får fesoterodin-tabletter, uppskattas de genomsnittliga värdena för skenbar oral clearance, distributionsvolym och absorptionshastighetskonstant för 5-HMT till cirka 72 l/h, 68 l respektive 0,09 h⁻¹. $T_{\max}$ och halveringstiden för 5-HMT uppskattas till cirka 2,55 h respektive 7,73 h. Som för vuxna uppskattades 5-HMT-exponeringen hos långsamma CYP2D6-metaboliserare vara ungefär dubbelt så hög jämfört med den hos snabba metaboliserare.

Post hoc-skattningarna av steady-state-exponering av 5-HMT hos pediatrika patienter efter fesoterodin 4 mg och 8 mg i tablettform en gång per dag sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4: Sammanfattning av geometriskt medelvärde [% CV] för farmakokinetiska parametrar för den aktiva metaboliten efter steady-state-dosering av fesoterodin hos pediatrika patienter med neurogen detrusoröveraktivitet (NDO) eller överaktiv blåsa (OAB), som väger > 25 kg

Ålder	Dosering/formulering	N	$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng*h/ml)
6 till 17 år (patienter med NDO)	4 mg QD/tablett	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD/tablett	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 till 17 år (patienter med NDO eller OAB)	8 mg QD/tablett ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹dosering inleddes med 4 mg QD i 4 veckor och trappades upp till 8 mg QD i ytterligare 4 veckor.

Förkortningar: $AUC_{\tau,ss}$ = arean under koncentration-tidskurvan vid steady-state under 24-timmars doseringsintervallet, $C_{\max,ss}$ = maximal plasmakoncentration vid steady-state, CV = variationskoefficient, N = antal patienter med farmakokinetikdata, QD = en gång per dag.

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 2,0 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

Fruktos

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Hypromellos

Glyceroldibehenat

Talk

Filmdragering

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Indigokarminaluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen, fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Fesoterodine Medical Valley 4 mg och 8 mg tabletter är förpackade i aluminium-aluminiumblister i kartonger innehållande 10, 14, 28, 30, 56, 84, 98 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

232 36 Höllviken

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 60440

8 mg: 60441

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-07-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-22