

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fesoterodine Teva 4 mg forðatöflur
Fesoterodine Teva 8 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

4 mg

Hver forðatafla inniheldur 4 mg fesóteródín fúmarat, sem samsvarar 3,1 mg af fesóteródíni.

8 mg

Hver forðatafla inniheldur 8 mg fesóteródín fúmarat, sem samsvarar 6,2 mg af fesóteródíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

4 mg

Hver 4 mg forðatafla inniheldur 127,1 mg af laktósa (sem einhýdrat).

8 mg

Hver 8 mg forðatafla inniheldur 124,1 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

4 mg

4 mg töflurnar eru ljósbláar, sporöskjulaga, tvíkúptar 13 x 7 mm filmuhúðaðar töflur, merktar með tölunni „4“ á annarri hliðinni.

8 mg

8 mg töflurnar eru bláar, sporöskjulaga, tvíkúptar 13 x 7 mm filmuhúðaðar töflur, merktar með tölunni „8“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fesoterodine Teva er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum við einkennum (aukin tíðni þvagláta og/eða bráð þörf fyrir þvaglát og/eða bráðþvaggleki) sem fram geta komið hjá sjúklingum með ofvirka þvagblöðru (overactive bladder syndrome).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir)

Ráðlagður upphafsskammtur er 4 mg einu sinni á sólarhring. Auka má skammtinn í 8 mg einu sinni á sólarhring í samræmi við einstaklingsbundna svörun. Hámarksskammtur á sólarhring er 8 mg.

Full meðferðaráhrif komu fram á 2 til 8 vikum. Því er ráðlagt að endurmeta einstaklingsbundin áhrif eftir 8 vikna meðferð.

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi sem samtímis taka öfluga CYP3A4 hemla, skal hámarksskammtur fesóteródíns vera 4 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skerðing á nýrna- og lifrarstarfsemi

Eftirfarandi tafla sýnir ráðlagðan sólarhringsskammt fyrir sjúklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, með eða án meðalöflugra eða öflugra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.3, 4.4, 4.5 og 5.2).

		Meðalöflugir ⁽³⁾ eða öflugir ⁽⁴⁾ CYP3A4 hemlar		
		Engir	Meðalöflugir	Öflugir
Skert nýrnastarfsemi ⁽¹⁾	Væg	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Skal forðast
	Miðlungsmikil	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Frábending
	Alvarleg	4 mg	Skal forðast	Frábending
Skert lifrarstarfsemi	Væg	4→8 mg ⁽²⁾	4 mg	Skal forðast
	Miðlungsmikil	4 mg	Skal forðast	Frábending

(1) Væg, gaukulsíunarhraði = 50–80 ml/mín.; miðlungsmikil, gaukulsíunarhraði = 30–50 ml/mín.; alvarleg, gaukulsíunarhraði = <30 ml/mín.
(2) Gætileg skammtaaukning. (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2)
(3) Meðalöflugir CYP3A4 hemlar. (sjá kafla 4.5)
(4) Öflugir CYP3A4 hemlar. (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5)

Fesóteródín er ekki ætlað sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3)

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun fesóteródínshjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun fesóteródíns hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Töflurnar á að taka inn einu sinni á sólarhring með vökva. Vegna hæglosandi áhrifa taflnanna verður að gleypa forðatöflurnar í heilu lagi.

Gefa má Fesoterodine Teva með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Þvagteppa
- Magateppa
- Ómeðhöndluð þrönghornsgláka
- Vöðvaslensfár
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C)
- Samhliðanotkun öflugra CYP3A4 hemla hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega

- skerðingu á lifrar- eða nýrnastarfsemi
- Alvarleg sáraristilbólga
- Eitrunarrisaristill (toxic megacolon).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við notkun fesóteródínshjá sjúklingum með:

- Klínískt marktæka tæmingarhindrun þvagblöðru (bladder outflow obstruction) og hættu á þvagteppu (t.d. klínískt marktæk stækkun blöðruhálskirtils vegna fjölgunar góðkynja frumna í blöðruhálskirtli, sjá kafla 4.3)
- Teppusjúkdóma í meltingarvegi (t.d. portvarðarþröng)
- Maga- og vélindabakflæði og/eða hjá sjúklingum sem taka önnur lyf samtímis (svo sem bisfosfónöt til inntöku) sem geta valdið eða aukið líkur á bólgu í vélinda
- Minnkaðan flæðishraða í meltingarvegi
- Taugakvilla í ósjálfráða taugakerfinu
- Meðhöndlaða þrönghornsgláku

Gæta skal varúðar við ávísun eða þegar auka skal fesóteródín skammta hjá sjúklingum, þar sem búast má við aukinni útsetningu fyrir virka umbrotsefninu (sjá kafla 5.1):

- Skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2)
- Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2)
- Samtímis gjöf öflugra eða meðalöflugra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.2 og 4.5)
- Samtímis gjöf öflugra CYP2D6 hemils (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Skammtaaukning

Hjá sjúklingum með samsetningu af þessum þáttum, er búist við viðbótaraukningu á útsetningu. Einnig er líklegt að skammtaháðar andmúskarínskar aukaverkanir komi fram. Hjá sjúklingahópum þar sem auka má skammta í 8 mg einu sinni á sólarhring, skal fyrst meta einstaklingsbundna svörun og þol áður en skammtur er aukinn.

Útiloka þarf líffræðilegar orsakir áður en hægt er að íhuga meðferð með andmúskarínlyfjum. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá sjúklingum með orsakir frá taugakerfi fyrir ofvirkni í tæmivöðva þvagblöðru.

Meta skal aðrar hugsanlegar ástæður fyrir tíðum þvaglátum (meðferð við hjartabilun eða nýrnasjúkdómi) áður en meðferð með fesóteródíni hefst. Ef þvagfærasýking er til staðar skal beita viðeigandi lækniáðferð / hefja bakteríueyðandi meðferð.

Ofsabjúgur

Greint hefur verið frá ofsabjúg við notkun fesóteródíns, sem hefur í sumum tilvikum komið fram eftir fyrsta skammtinn. Ef vart verður við ofsabjúg, skal hætta meðferð með fesóteródíni og hefja tafarlaust viðeigandi meðferð.

Öflugir CYP3A4 virkjar

Ekki er mælt með samhliða notkun fesóteródíns og öflugra CYP3A4 virkja (þ.e. carbamazepín, rifampicín, fenóbarbital, fenýtoín, jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.5).

Lenging QT-bils

Gæta skal varúðar við notkun fesóteródíns hjá sjúklingum með hættu á QT-lengingu (t.d. blóðkalíumlækkun, hægláttur og samtímis gjöf lyfja sem vitað er að lengja QT-bil) og með fyrirbyggjandi hjartasjúkdóma sem skipta máli í þessu samhengi (t.d. blóðþurrð í hjarta, hjartsláttartruflun, hjartabilun) (sjá kafla 4.8). Þetta á sérstaklega við þegar öflugir CYP3A4 hemlar eru notaðir (sjá kafla 4.2, 4.5 og 5.1).

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri forðatöflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir vegna lyfhrifa

Sýna skal varkárni við samhliða gjöf fesóteródíns og annarra lyfja sem hafa andmúskarín- eða andkólínvirka eiginleika (t.d. amantadín, þríhringlaga þunglyndislyf, ákveðin geðrofslyf) þar sem slíkt getur leitt til sterkari meðferðaráhrifa og aukaverkana (s.s. hægðatregðu, munnþurrks, svefnsækni, þvagteppu).

Fesóteródín getur minnkað áhrif lyfja sem örva hreyfanleika í meltingarvegi, s.s. metóklópramíð.

Milliverkanir vegna lyfjahvarfa

In vitro gögn sýna að virkt umbrotsefni fesóteródíns hamlar ekki CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eða 3A4, og virkjar ekki CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 eða 3A4 við klínískt marktæka plasmabéttni. Þar af leiðandi er ólíklegt að fesóteródín breyti úthreinsun lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

CYP3A4 hemlar

Öflugir CYP3A4 hemlar

Í kjölfar hemlunar á CYP3A4 með samhliða lyfjagjöf ketókonasóls 200 mg tvisvar á sólarhring jukust C_{max} og AUC gildi virks umbrotsefnis fesóteródíns 2,0 og 2,3-falt hjá þeim einstaklingum sem brutu hratt niður CYP2D6 og 2,1 og 2,5-falt hjá þeim sem brutu hægt niður CYP2D6, í þeirri röð. Því skal takmarka hámarksskammt fesóteródíns við 4 mg, þegar það er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. atazanavíri, claritrómýcíni, indínávíri, ítrakónazóli, ketókonazóli, nefazódóni, nelfínávíri, ritónavíri (og öllum próteasahemlum virkjuðum af ritónavíri), sakvinavíri og telitrómýcíni (sjá kafla 4.2 og 4.4)).

Meðalöflugir CYP3A4 hemlar

Í kjölfar hemlunar á CYP3A4 við samhliða gjöf meðalöfluga CYP3A4 hemilsins flúkónazóls 200 mg tvisvar á sólarhring í 2 sólarhringa, jókst C_{max} virks umbrotsefnis fesóteródíns um u.þ.b. 19% og AUC gildi virks umbrotsefnis fesóteródíns um u.þ.b. 27%. Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum þegar lyfið er gefið samhliða meðalöflugum CYP3A4 hemlum (t.d. erytrómýcíni, flúkónazóli, diltíazemi, verapamíli og greipaldinsafa).

Vægir CYP3A4 hemlar

Áhrif vægra CYP3A4 hemla (t.d. címetidíns) hafa ekki verið rannsökuð en ekki er gert ráð fyrir að þau séu meiri en áhrif meðalöfluga hemla.

CYP3A4 virkjar

Í kjölfar virkjunar á CYP3A4 með samhliða lyfjagjöf rifampicíns 600 mg einu sinni á sólarhring, dró úr C_{max} og AUC gildum virks umbrotsefnis fesóteródíns um u.þ.b. 70% og 75%, í réttri röð, þegar fesóteródín 8 mg hafði verið tekið inn.

VirkJun CYP3A4 getur hugsanlega leitt til lægri plasmabéttni lyfsins en meðferðin mælir til um. Ekki er mælt með samhliða notkun CYP3A4 virkja (t.d. carbamazepíni, rifampicíni, fenóbarbitali, fenýtoíni, jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.4).

CYP2D6 hemlar

Ekki voru gerð klínísk próf á milliverkun við CYP2D6 hemla. Meðal C_{max} og AUC gildi virks umbrotsefnis er 1,7 og 2-falt hærra, í rétttri röð, hjá þeim einstaklingum þar sem CYP2D6 umbrotnaði hægt samanborið við þar sem umbrot er víðtækt. Samtímis gjöf öflugs CYP2D6 hemils getur orsakað aukna útsetningu og aukaverkanir. Hugsanlega þarf að minnka skammta í 4 mg (sjá kafla 4.4).

Getnaðarvarnir til inntöku

Fesóteródín dregur ekki úr hindrun eggloss með hormónagetnaðarvörnum til inntöku. Þrátt fyrir að fesóteródín sé til staðar verða engar breytingar á plasmahéttu hvað varðar samsettar getnaðarvarnir til inntöku sem innihalda ethínýlestradíól og levónórgestrel.

Warfarín

Klínísk rannsókn á heilbrigðum sjálfbodaliðum hefur sýnt fram á að fesóteródín 8 mg einu sinni á sólarhring hefur engin marktæk áhrif á lyfjahvörf eða á segavarnandi virkni stakskammts af warfaríni.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun fesóteródíns á meðgöngu. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með fesóteródíni hjá dýrum hafa sýnt fram á lítilsháttar fósturskemmandi verkun. Í dýrarannsóknnum á æxlun olli lyfjagjöf fesóteródíns til inntöku hjá músnum og kanínum á meðgöngu á líffæramyndunarskeiði eiturverkunum á fóstur við útsetningu móður sem var 6 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, byggt á AUC, hjá músnum og 3 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn hjá kanínum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki er mælt með notkun fesóteródíns á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort fesóteródín/umbrotsefni skiljast út í brjóstmjólk. Brjóstagjöf er því ekki ráðlögð meðan á meðferð með fesóteródíni stendur.

Frjósemi

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif fesóteródíns á frjósemi hjá mönnum. Rannsóknarniðurstöður hjá músnum við útsetningu um 5 til 19 sinnum ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn sýndu áhrif á frjósemi kvendýra, hins vegar er klínísk merking þessara niðurstaðna úr dýrarannsóknnum ekki þekkt (sjá kafla 5.3). Gera skal konum á barneignaraldri grein fyrir því að ekki liggja fyrir upplýsingar um áhrif á frjósemi hjá mönnum og aðeins skal gefa fesóteródíni eftir vandlegt mat á áhættu og ávinningi fyrir einstaklinginn sem í hlut á.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fesóteródín hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sýna skal varkárni við akstur eða notkun véla þar sem hugsanlega geta komið fram aukaverkanir eins og þokusýn, sundl og svefnhöfgi (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi fesóteródíns var metið í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá samtals 2.859 sjúklingum með ofvirka þvagblöðru, þar af fengu 780 lyfleysu.

Vegna lyfjafræðilegra eiginleika fesóteródíns er hugsanlegt að meðferðin valdi vægum eða miðlungsmiklum andmúskarínáhrifum, s.s. munnþurrki, augnþurrki, meltingarónotum og hægðatregðu. Þvagteppa getur komið fyrir, en það er sjaldgæft.

Munnþurrkur var eina aukaverkunin sem var mjög algeng og kom fram hjá 28,8% einstaklinga í fesóteródín-hópnum miðað við 8,5% í lyfleysuhópnum. Flestar aukaverkanirnar komu fram á fyrsta mánuði meðferðar nema þær sem flokkast sem þvagteppa eða afgangspvag eftir þvaglát sem er meira en 200 ml, en slíkt getur komið fram eftir langtíma notkun og var algengara hjá körlum en konum.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér á eftir er að finna tíðni aukaverkana sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og eftir markaðssetningu lyfsins. Aukaverkanirnar eru taldar upp í töflunni hér að neðan samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Þvagfærasýking	
Geðræn vandamál		Svefnleysi		Ruglástand
Taugakerfi		Sundl; höfuðverkur	Truflað bragðskyn; svefnhöfgi	
Augu		Augnþurrkur	Þokusýn	
Eyru og völundarhús			Svimi	
Hjarta			Hraðtaktur; hjartsláttarónot	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Þurrkur í hálsi	Verkir í koki og barka; hósti; nefþurrkur	
Meltingarfæri	Munnþurrkur	Kviðverkir; niðurgangur; meltingartruflun; hægðatregða; ógleði	Óþægindi í kvið; vindgangur; maga- og vélinda-bakflæði	
Lifur og gall			Hækkað gildi ALAT; hækkað gildi GGT	
Húð og undirhúð			Útbrot; þurrkur í húð; kláði	Ofsabjúgur; ofsakláði
Nýru og þvagfæri		Þvaglátstregða	Þvagteppa (þ.á m. tilfinning eins og enn sé þvag til staðar, þvaglátsröskun), treg þvaglát	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			Þreyta	

Lýsing valinna aukaverkana

Í klínískum rannsóknum á fesóteródíni komu fram nokkur tilfelli greinilega hækkaðra lifrarensíma, en þó ekki oftast en hjá lyfleysuhópnum. Óljóst er hvert sambengið er við fesóteródín meðferð.

Hjartalínurit voru tekin hjá 782 sjúklingum sem fengu 4 mg af fesóteródíni, 785 sem fengu 8 mg, 222 sem fengu 12 mg og 780 sem fengu lyfleysu. Enginn munur var á leiðréttu QT bili hjartsláttar hjá þeim sjúklingum sem fengu fesóteródín og hjá þeim sem fengu lyfleysu. Tíðni QT-c ≥ 500 ms eftir upphafsgildi eða ≥ 60 ms QT-c aukning var 1,9% með fesóteródíni 4 mg, 1,3% með 8 mg, 1,4% með 12 mg og 1,5% með lyfleysu. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna ræðst af einstaklingsbundnum áhættuþáttum og viðbrögðum hvers sjúklings (sjá kafla 4.4)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá þvagteppu, þar sem þörf var á þvaglegg, venjulega innan fyrstu viku fesóteródín meðferðar. Þetta kemur aðallega fyrir hjá öldruðum (≥ 65 ára) körlum með sögu sem samræmist góðkynja stækkun blöðruhálskirtils (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun andmúskarínefna, þ.m.t. fesóteródíns getur valdið alvarlegum andkólnvirkum áhrifum. Veita skal einkennamiðaða stuðningsmeðferð. Mælt er með eftirliti með hjartalínuriti (ECG) ef ofskömmun verður. Notast skal við staðlaðar stuðningsaðgerðir við meðhöndlun á QT lengingu. Í klínískum rannsóknum var lyfjagjöf fesóteródíns örugg við skammta allt að 28 mg/sólarhring.

Við ofskömmun fesóteródíns skal beita magaskolon og gefa lyfjakol. Meðhöndla skal einkenni á eftirfarandi hátt:

- Alvarleg andkólnvirk áhrif á miðtaugakerfi (t.d. ofskynjanir, svæsin örvun): Gefið fýsóstigmín
- Krampaköst eða mikil örvun: Gefið bensódíazepín
- Öndunarbílun: Setjið sjúkling í öndunarvél
- Hraðsláttur: Gefið beta-blokka
- Þvagteppa: Setjið upp þvaglegg
- Ljósopsstæring (mydriasis): Gefið pílókarpín augndropa og/eða komið sjúklingi fyrir í myrkvöðu herbergi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf sem hafa krampalosandi verkun á þvagfæri, ATC-flokkur: G04BD11.

Verkunarháttur

Fesóteródín er sértækur samkeppnisblokki múskarínvirkra viðtaka. Lyfið vatnsrofnar hratt og verulega fyrir tilstilli ósértæka esterasa í plasma og verður að 5-hýdroxýmethyl afleiðunni, sem er helsta virka umbrotsefni þess. Þetta er helsti virki lyfjafræðilegi eiginleiki fesóteródíns.

Verkun og öryggi

Virkini af föstum 4 mg og 8 mg skömmum af fesóteródíni var metin í tveimur fasa-III, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, sem stóðu í 12 vikur. Kvenkyns

(79%) og karlkyns (21%) sjúklingar, 58 ára að meðalaldri (á bilinu 19–91 árs) tóku þátt í rannsókninni. Samtals 33% sjúklinga voru ≥ 65 ára og 11% voru ≥ 75 ára.

Sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með fesóteródíni sýndu fram á tölfræðilega marktæka meðalfækkun á þvaglátum á sólarhring og á bráðapvagleka á sólarhring í lok meðferðar í samanburði við lyfleysu. Á sama hátt var svörunartíðni (% sjúklinga sem tilkynntu um að ástandið hefði „batnað stórlega“ eða „batnað“ samkvæmt 4-liða skala hvað varðar ávinning af meðferð) marktækt betri með fesóteródíni en lyfleysu. Auk þess bætti fesóteródín meðalbreytingu á þvagmagni við þvaglát og meðalbreytingu á dagafjölda án þvagleka á viku (sjá töflu 1 hér að neðan).

Tafla 1: Meðalbreytingar frá upphafsgildi til loka meðferðar hvað varðar aðalendapunkt og valda aukaendapunkta

Færibreyta	Rannsókn 1				Rannsókn 2		
	Lyfleysa	Fesóteródín 4 mg	Fesóteródín 8 mg	Virkt samanburðarlyf	Lyfleysa	Fesóteródín 4 mg	Fesóteródín 8 mg
Fjöldi þvagláta á sólarhring #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Upphafsgildi	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Breyting frá upphafsgildi	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-gildi		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Svörunartíðni (meðferðarsvörun) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Svörunartíðni	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-gildi		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Fjöldi bráðapvagleka á sólarhring							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Upphafsgildi	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Breyting frá upphafsgildi	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-gildi		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Fjöldi daga án þvagleka á viku							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Upphafsgildi	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Breyting frá upphafsgildi	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-gildi		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Þvagmagn við hvert þvaglát (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Upphafsgildi	150	160	154	154	159	152	156
Breyting frá upphafsgildi	10	27	33	24	8	17	33
p-gildi		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

aðalendapunktur

Raflífeðlisfræðilegar niðurstöður varðandi hjarta

Áhrif fesóteródíns 4 mg og 28 mg á QT bil voru vandlega metin í tvíblindri, slembiraðaðri, samhliða samanburðarrannsókn með lyfleysu og jákvæðu lyfi (moxifloxacín 400 mg).

Sjúklingarnir voru 261 karlar og konur á aldrinum 45 til 65 ára sem voru meðhöndlaðir einu sinni á sólarhring á 3 sólarhringa tímabili. Breytingar frá upphafsgildi á QTc miðað við Fridericia leiðréttingaraðferð sýndi engan mun á milli þeirra sem fengu virka meðferð og þeirra sem fengu lyfleysu.

Börn

Fesóteródín var metið í slembiraðaðri, opinni rannsókn sem samanstóð af fasa til að rannsaka verkun, sem stóð í 12 vikur og síðan framhaldsfasa til að rannsaka öryggi, sem stóð í 12 vikur, hjá börnum á aldrinum 6 ára til 17 ára með taugatengda ofvirkni í tæmivöðva þvagblöðru. Tveir hópar voru rannsakaðir. Í hópi 1 fengu 124 sjúklingar sem vógu > 25 kg fastan skammt af fesóteródíni, 4 mg eða 8 mg töflur einu sinni á dag eða virka samanburðarlyfið oxybútýnín XL töflur. Í framhaldsfasanum til að rannsaka öryggi skiptu sjúklingar sem var slembiraðað til að fá virkar samanburðartöflur yfir í fesóteródín 4 mg eða 8 mg töflur (úthlutað af rannsakanda).

Í hópi 2 fengu 57 sjúklingar sem vógu ≤ 25 kg fastan 2 mg eða 4 mg skammt af rannsóknarlyfi í perlum innan í hylki (investigational beads-in-capsule (BIC)) einu sinni á dag. Í framhaldsfasanum til að rannsaka öryggi fengu sjúklingar áfram fesóteródín skammtinn sem þeir fengu við slembiröðum. Til þess að fá að taka þátt í rannsókninni þurftu sjúklingar að vera með stöðugan taugatengdan sjúkdóm og með klínískt eða þvagstraumsfræðilega staðfesta, taugatengda ofvirkni í tæmivöðva þvagblöðru (sjá kafla 4.2).

Aðalendapunktur fyrir báða hópana var meðalbreyting frá grunnviðmiði á hámarksrýmd þvagblöðru (maximum cystometric bladder capacity (MCBC)) eftir 12 vikur. Meðferð með 4 mg eða 8 mg fesóteródín töflum leiddi til bætingar frá grunnviðmiði til viku 12 hvað varðar aðalendapunktinn, MCBC, hjá börnum í hópi 1, með tölulega meiri breytingum frá grunnviðmiði fyrir fesóteródín 8 mg töflur en fyrir fesóteródín 4 mg töflur. Meðferð með fesóteródín 2 mg og 4 mg hylkjum (BIC) leiddi til bætingar frá grunnviðmiði til viku 12 hvað varðar aðalendapunktinn, MCBC, hjá börnum í hópi 2, með tölulega meiri breytingum frá grunnviðmiði fyrir fesóteródín 4 mg hylki (BIC) en fyrir fesóteródín 2 mg hylki (BIC).

Tafla 2: Meðalgrunnviðmið og breytingar frá grunnviðmiði fram að viku 12 á hámarksrýmd þvagblöðru (ml)

	Hópur 1 (líkamsþyngd > 25 kg)			Hópur 2 (líkamsþyngd ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg tafla	Feso 8 mg tafla	Oxybutynin XL	Feso 2 mg BIC	Feso 4 mg BIC
	N = 41	N = 41	N = 38	N = 25	N = 28
Grunnlína	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Breytingar á grunnviðmiði (95% öryggisbil) ^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-gildi vs. grunnviðmið ^a	0,0001	<0,0001	<0,0001	-- ^b	-- ^b

Skammstafanir: BIC = perlur innan í hylki; CI = öryggisbil; Feso = fesóteródín, N = fjöldi sjúklinga sem vantaði ekki grunnviðmiðsmælingu; vs. = samanborið við.

Grunnviðmið er skilgreint sem síðasta tiltæka mæling áður en meðferðin hófst.

^a Byggt á greiningu á samfylgnilíkani hvað varðar meðferðarhóp, hámarksrýmd þvagblöðru við grunnviðmið og grunnlíkamsþyngd. Síðasta niðurstaða (last observation carried forward)/niðurstaða

við grunnviðmið var notuð til að tilreikna gildi sem vantaði.

^b Ekki var gert ráð fyrir prófun á tilgátu fyrir hóp 2; því eru ekki sett fram nein p-gildi.

Aukaendapunktur

Meðferð með fesóteródín 4 mg eða 8 mg töflum leiddi til tölfræðilega marktækra framfara á taugatengdum mælingum á aukaendapunktinum rúmmáli þvagblöðru við fyrsta ósjálfráða tæmingarsamdrátt. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í verkunarfasanum voru niðurgangur, munnþurrkur, hægðatregða, kviðverkur (meðal annars verkur í efri huta kviðar) og höfuðverkur. Þessar vægu til meðalalvarlegu aukaverkanir eru í samræmi við lyfjafræðilega, andmúskarínvirka eiginleika fesóteródíns. Aukin hjartsláttartíðni hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu fesóteródín sem var ekki tengd klínískum einkennum. Á heildina litið var öryggissnið hjá börnum með taugatengda ofvirki í tæmivöðva þvagblöðru svipað og það sem kom fram hjá fullorðnum með ofvirka þvagblöðru

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Fesóteródín kom ekki fram í plasma eftir inntöku þar sem vatnsrof var hratt og verulegt af völdum ósértækra esterasa í plasma.

Aðgengi virka umbrotsefnisins er 52%. Í kjölfar lyfjagjafar um munn með stökum eða mörgum skömmtum af fesóteródíni í 4 mg til 28 mg skömmtum verður þéttni virka umbrotsefnisins í plasma í réttu hlutfalli við skammtinn. Útsetning fyrir 5-HMT við jafnvægi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum eftir gjöf 4 mg og 8 mg fesóteródín taflna er tekin saman í töflu 3.

Tafla 3: Samantekt margfeldismeðaltals [% CV] lyfjahvarfabreyta fyrir virka umbrotsefnið eftir gjöf fesóteródíns við jafnvægi hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, 18 ára til 50 ára

Skammtar/lyfjaform	N	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng*klst./mL)
4 mg QD/tafla	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/tafla	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Skammstafanir: AUC_{tau,ss} = flatarmál undir ferli við jafnvægi á 24 klst. skömmtunartímabilinu; C_{max,ss} = hámarksþéttni í plasma við jafnvægi; CV = frávikshlutfall; N = fjöldi sjúklinga með upplýsingar um lyfjahvörf; QD = einu sinni á dag.

Hámarksþéttni í plasma er náð eftir u.þ.b. 5 klst. Tilætluðum styrk í plasma er náð eftir fyrstu lyfjagjöf af fesóteródíni. Lyfið safnast ekki upp eftir fjölskammta lyfjagjöf.

Dreifing

Próteinbinding virka umbrotsefnisins í plasma er lág og binst það u.þ.b. 50% albúmíni og alfa-1-sýru glýkópróteini. Stöðugt meðaldreifingarrúmmál eftir að virka umbrotsefnið er gefið í bláæð er 169 l.

Umbrot

Eftir inntöku vatnsrofnar fesóteródín hratt og verulega í virka umbrotsefnið. Í lifrinni umbrotnar virka umbrotsefnið enn frekar í umbrotsefnin karboxý, karboxý-N-desísóprópýl og N-desísóprópýl með milligöngu CYP2D6 og CYP3A4. Ekkert þessarra umbrotsefna er sérstaklega þýðingarmikið hvað varðar andmúskarínvirkni fesóteródíns. Meðal C_{max} og AUC gildi virka umbrotsefnisins eru 1,7 og 2-falt hærri, í þeirri röð, hjá þeim einstaklingum þar sem CYP2D6 umbrotnaði hægt samanborið við einstaklinga þar sem umbrot er hratt.

Brotthvarf

Umbrot í lifur og nýrnaútskilnaður skipta verulegu máli við brotthvarf virka umbrotsefnisins. Í kjölfar inntöku fesóteródíns kom u.þ.b. 70% skammtsins sem gefinn var fram í þvagi sem virka umbrotsefnið (16%), karboxý umbrotsefnið (34%), karboxý-N-desísóprópýl umbrotsefnið (18%) eða N-

desísóprópýl umbrotsefnið (1%) og örlítið minna magn (7%) kom fram í hægðum. Endanlegur helmingunartími virka umbrotsefnisins eftir lyfjagjöf um munn er u.þ.b. 7 klst. og er frásög hlutfallslega takmarkað.

Aldur og kyn

Ekki er mælt með skammtaáðlögun hjá þessum undirflokkum sjúklinga. Aldur og kyn hafa ekki veruleg áhrif á lyfjahvörf fesóteródíns.

Börn

Hjá börnum frá 6 ára aldri til 17 ára sem vógu 35 kg með taugatengda ofvirkni í tæmivöðva og hröð CYP2D6 umbrot, sem fengu fesóteródín töflur, eru meðalgildi úthreinsunar, dreifingarrúmmáls og fasta frásogshraða 5-HMT, eftir inntöku, metin u.þ.b. 72 l/klst., 68 l og 0,09 klst.⁻¹, í réttri röð. t_{max} og helmingunartími 5-HMT eru metin u.þ.b. 2,55 klst. og 7,73 klst., í réttri röð. Líkt og hjá fullorðnum var útsetning fyrir 5-HMT hjá einstaklingum með hæg CYP2D6 umbrot metin u.þ.b. 2-falt hærri samanborið við einstaklinga með hröð umbrot.

Eftirá metin gildi útsetningar fyrir 5-HMT við jafnvægi hjá börnum eftir gjöf fesóteródín 4 mg og 8 mg taflna einu sinni á dag eru tekin saman í töflu 4

Tafla 4: Samantekt margfeldismeðaltals [% CV] lyfjahvarfabreyta fyrir virka umbrotsefnið eftir gjöf fesóteródíns við jafnvægi hjá börnum með taugatengda ofvirkni í tæmivöðva (NDO) eða ofvirka þvagblöðru (OAB), sem vógu > 25 kg

Aldur	Skammtar/lyfjaform	N	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*h/mL)
6 til 17 ára (sjúklingar með NDO)	4 mg QD/tafla	32	4,88 (48,2)	59,1 (5,7)
	8 mg QD/tafla	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 til 17 ára (sjúklingar með NDO or OAB)	8 mg QD/tafla ¹	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹skömmtun hófst með 4 mg QD í 4 vikur og var stigaukin í 8 mg QD næstu 4 vikurnar.

Skammstafanir: $AUC_{tau,ss}$ = flatarmál undir ferli við jafnvægi á 24 klst. skömmtunartímabilinu; $C_{max,ss}$ = hámarksþéttni í plasma við jafnvægi; CV = frávikshlutfall; N = fjöldi sjúklinga með upplýsingar um lyfjahvörf; QD = einu sinni á dag.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði 30–80 ml/mín), jukust C_{max} og AUC gildi virka umbrotsefnisins allt að 1,5- og 1,8-falt, hvort um sig, miðað við heilbrigða einstaklinga. Hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði <30 ml/mín), jukust C_{max} og AUC gildin 2,0- og 2,3-falt, talið í sömu röð.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur B), jukust C_{max} og AUC gildi virka umbrotsefnisins 1,4- og 2,1-falt, talið í sömu röð, miðað við heilbrigða einstaklinga. Lyfjahvörf fesóteródíns hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, almennum eiturverkunum, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum, komu engin klínískt marktæk áhrif fram önnur en þau sem tengdust lyfjafræðilegum áhrifum virka efnisins.

Rannsóknir á áhrifum á æxlun sýndu aðeins fram á lítilsháttar eiturverkanir á fósturvísu við skammta sem voru nálægt þeim skömmtum sem höfðu eiturverkandi áhrif á móður (aukinn fjöldi uppsogs og fósturláta fyrir og eftir hreiðrun).

Sýnt hefur verið fram á að hærri þéttni af virku umbrotsefni fesóteródíns en ætluð er í meðferðarskyni hamlar gegn leiðni kalíumganga (K^+ current) í einræktuðu „ether-à-go-go“ geni úr mönnum (human ether-à-go-go-related gene, hERG) og lengja hugsanlegan virknitíma (70% og 90% endurskautun) í einangruðum Purkinje-þráðum úr hundum. Hjá hundum með fulla meðvitund hafði virka umbrotsefnið hins vegar engin áhrif á QT bil og QTc bil við útsetningu í plasma, sem var minnst 33-falt hærri en hámarksgildi meðal þéttni í plasma hjá mönnum sem brjóta lyfið hratt niður og 21-falt hærri en það sem mældist hjá einstaklingum sem brutu hægt niður CYP2D6, eftir að hafa fengið fesóteródín 8 mg einu sinni á sólarhring.

Í rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturstigi hjá músum hafði fesóteródín engin áhrif á starfsemi æxlunarfæra eða frjósemi hjá karldýrum við skammta allt að 45 mg/kg/sólarhring. Við 45 mg/kg/sólarhring sást minni fjöldi gulbúa, hreiðrunarstaða (implantation sites) og lífvænlegra fóstura hjá kvenkyns músum sem fengu fesóteródín í 2 vikur fyrir æxlun og áfram til og með degi 7 á meðgöngu. Stærsti skammtur sem hafði engin greinanleg áhrif (No-Observed-Effect Level, NOEL) á móður og stærsti skammtur sem hafði engin greinanleg áhrif á æxlun og þroska snemma á fósturstigi voru báðir 15 mg/kg/sólarhring. Almenn útsetning, sé miðað við AUC, var 0,6 til 1,5 sinnum meiri hjá músum en mönnum við stærsta ráðlagða skammt fyrir menn (maximum recommended human dose, MRHD), en sé miðað við hámarksþéttni í plasma var útsetning hjá músum 5 til 9 sinnum meiri en hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Glýseróldíbehenat

Hýprómellósi

Talkúm

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi

4 mg

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)

Talkúm

Títandíoxíð (E171)

Glýserólmónókaprýlókapat

Natríumlárýlsúlfat

Indigótín (E132)

8 mg

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól)

Talkúm

Títandíoxíð (E171)

Glýserólmónókaprýlókapat

Natríumlárýlsúlfat

Indigótín (E132)

Járnoxíð, rautt (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 mg

2 ár

8 mg

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

4 mg

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Geymið þynnupakkninguna vel lokaða til varnar gegn raka

8 mg

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði

Geymið þynnupakkninguna vel lokaða til varnar gegn raka

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC-álþynnupakkningar.

Fesoterodine Teva fæst í pakkningastærðum með 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98 og 100 forðatöflum í rifgötuðum og órifgötuðum þynnupakkningum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök skilyrði.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

4 mg: IS/1/21/099/01

8 mg: IS/1/21/099/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. október 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

2. október 2023.