1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TOVIAZ 4 mg tabletten met verlengde afgifte
TOVIAZ 8 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

TOVIAZ 4 mg tabletten
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg fesoterodinefumaraat overeenkomend met 3,1 mg fesoterodine.

TOVIAZ 8 mg tabletten
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg fesoterodinefumaraat overeenkomend met 6,2 mg fesoterodine.

Hulpstoffen met bekend effect

TOVIAZ 4 mg tabletten
Elke 4 mg tablet met verlengde afgifte bevat 0,525 mg sojalecithine en 91,125 mg lactose.

TOVIAZ 8 mg tabletten
Elke 8 mg tablet met verlengde afgifte bevat 0,525 mg sojalecithine en 58,125 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

TOVIAZ 4 mg tabletten
De 4 mg tabletten zijn lichtblauw, ovaalvormig, biconvex, filmomhuld en aan één kant gegraveerd met de letters “FS”.

TOVIAZ 8 mg tabletten
De 8 mg tabletten zijn blauw, ovaalvormig, biconvex, filmomhuld en aan één kant gegraveerd met de letters “FT”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TOVIAZ is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van de symptomen (veelvuldig plassen en/of plotselinge aandrang tot plassen en/of urge-incontinentie) die kunnen optreden met het overactieve blaassyndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)
De aanbevolen aanvangsdosering is eenmaal daags 4 mg. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis worden verhoogd tot eenmaal daags 8 mg. De maximale dagelijkse dosering is 8 mg.

Het effect van de volledige behandeling werd waargenomen na 2 tot 8 weken. Daarom wordt aanbevolen om de werkzaamheid bij individuele patiënten te herevalueren na 8 weken behandeling.

Bij personen met een normale nier- en leverfunctie, die gelijktijdig krachtige CYP3A4-remmers toegediend krijgen, dient de maximale dagdosering van TOVIAZ 4 mg eenmaal daags te bedragen (zie rubriek 4.5).

Speciale populatie

Nier- en leverfunctiestoornissen
De volgende tabel toont de aanbevolen dagdosering voor personen met nier- of leverfunctiestoornissen in afwezigheid en aanwezigheid van matige en krachtige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.2).

		Matige(3) of krachtige (4) CYP3A4-remmers		
		Geen	Matig	Krachtig
Nierfunctiestoornis(1)	Mild	4→8 mg(2)	4 mg	Dient te worden vermeden
	Matig	4→8 mg(2)	4 mg	Gecontra-indiceerd
	Ernstig	4 mg	Dient te worden vermeden	Gecontra-indiceerd
Leverfunctiestoornis	Mild	4→8 mg(2)	4 mg	Dient te worden vermeden
	Matig	4 mg	Dient te worden vermeden	Gecontra-indiceerd

(1) Mild GFR = 50-80 ml/min; Matig GFR = 30-50 ml/min; Ernstig GFR = <30 ml/min
(2) Voorzichtige dosisverhoging. Zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2
(3) Matige CYP3A4-remmers. Zie rubriek 4.5
(4) Krachtige CYP3A4-remmers. Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5

TOVIAZ is gecontra-indiceerd bij personen met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van TOVIAZ bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van TOVIAZ bij kinderen van 6 t/m 17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening
De tabletten dienen eenmaal daags met vloeistof te worden ingenomen en in hun geheel te worden doorgeslikt. TOVIAZ kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor pinda's of soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Urineretentie
- Maagretentie
- Onvoldoende gereguleerd nauwe kamerhoekglaucoom
- Myasthenia gravis
- Ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C)
- Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers bij personen met matige tot ernstige lever- of nierfunctiestoornissen
- Ernstige colitis ulcerosa
- Toxisch megacolon.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

TOVIAZ dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met:

- Een klinisch significante obstructie van de blaasuitgang met een risico op urineretentie (bijv. klinisch significante prostaatvergroting door benigne prostaathyperplasie, zie rubriek 4.3)
- Gastro-intestinale obstructie (bijv. pylorusstenose)
- Gastro-oesofageale reflux en/of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken (zoals orale bisfosfonaten) die een oesofagitis kunnen veroorzaken of verergeren
- Verminderde gastro-intestinale motiliteit
- Autonome neuropathie
- Voldoende gereguleerd nauwehoekglaucoom

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven of optitreren van fesoterodine bij patiënten in wie een verhoogde blootstelling aan de actieve metaboliet (zie rubriek 5.1) wordt verwacht:

- Leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2)
- Nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2)
- Gelijktijdige toediening van krachtige of matige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.2 en 4.5)
- Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP2D6-remmer (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Dosisverhogingen
Bij patiënten met een combinatie van deze factoren worden additionele toenamen in blootstelling verwacht. Het is waarschijnlijk dat dosisafhankelijke antimuscarinerge bijwerkingen zullen optreden. Bij populaties waarin de dosis verhoogd kan worden tot 8 mg eenmaal daags, dient de dosisverhoging voorafgegaan te worden door een evaluatie van de individuele respons en tolerantie.

Organische oorzaken dienen te worden uitgesloten voordat een behandeling met antimuscarinerge geneesmiddelen wordt overwogen. De veiligheid en werkzaamheid zijn nog niet vastgesteld bij patiënten met een neurogene oorzaak voor detrusoroveractiviteit.

Vóór behandeling met fesoterodine moet worden onderzocht of er eventuele andere oorzaken zijn voor het veelvuldig urineren (behandeling van hartfalen of nierziekte). Als er sprake is van een urineweginfectie, moet met een geschikte medische/antibacteriële behandeling worden gestart.

Angio-oedeem
Angio-oedeem is gemeld tijdens het gebruik van fesoterodine en trad in sommige gevallen op na de eerste dosering. In sommige gevallen houdt dit verband met zwelling in de bovenste luchtwegen, dit kan levensbedreigend zijn. Indien angio-oedeem optreedt, dient het gebruik van fesoterodine gestaakt te worden en dient direct gepaste behandeling verleend te worden.

Krachtige CYP3A4-inductoren
Het gelijktijdig gebruik van fesoterodine met een krachtige CYP3A4-inductor (d.w.z. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

QT-verlenging
TOVIAZ dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een risico op QT-verlenging (bijv. hypokaliëmie, bradycardie en gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen) en bij patiënten met relevante, al eerder bestaande hartaandoeningen (bijv. myocardischemie, aritmie, congestief hartfalen), (zie rubriek 4.8). Dit geldt speciaal bij gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

Lactose
TOVIAZ tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacologische interacties
Bij gelijktijdige toediening van fesoterodine met andere antimuscarinica en geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (bijv. amantadine, tricyclische antidepressiva, bepaalde neuroleptica) is voorzichtigheid geboden, omdat dit kan leiden tot meer uitgesproken therapeutische effecten en bijwerkingen (bijv. obstipatie, droge mond, slaperigheid, urineretentie).

Fesoterodine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de motiliteit van het maagdarmkanaal stimuleren, zoals metoclopramide.

Farmacokinetische interacties
In vitro gegevens tonen aan dat de actieve metaboliet van fesoterodine CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4 niet remt of CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 of 3A4 niet induceert bij klinisch relevante plasmaconcentraties. Derhalve is het onwaarschijnlijk dat fesoterodine de klaring van geneesmiddelen wijzigt die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

CYP3A4-remmers

Krachtige CYP3A4-remmers
Na inhibitie van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van tweemaal daags 200 mg ketoconazol stegen de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine bij snelle CYP2D6 metaboliseerders met respectievelijk een factor 2,0 en 2,3 en bij trage CYP2D6 metaboliseerders met respectievelijk een factor 2,1 en 2,5. Daarom moet de maximale dosis fesoterodine worden beperkt tot 4 mg bij gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir (en alle door ritonavir versterkte therapieën met proteaseremmers), saquinavir en telitromycine (zie rubriek 4.2 en 4.4)).

Matige CYP3A4-remmers
Na blokkade van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van de matige CYP3A4-remmer fluconazol 200 mg tweemaal daags gedurende 2 dagen, stegen de C_{max} en de AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine met respectievelijk ongeveer 19% en 27%. Doseringsaanpassingen worden niet aangeraden in de aanwezigheid van matige CYP3A4-remmers (bijv. erytromycine, fluconazol, diltiazem, verapamil en grapefruitsap).

Zwakke CYP3A4-remmers
Het effect van zwakke CYP3A4-remmers (bijv. cimetidine) is niet onderzocht; het valt niet te verwachten dat dit groter is dan het effect van een matige CYP3A4-remmer.

CYP3A4-inductoren
Na inductie van CYP3A4 door gelijktijdige toediening van eenmaal daags 600 mg rifampicine daalden de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet van fesoterodine met respectievelijk ongeveer 70% en 75%, na orale toediening van fesoterodine 8 mg.

Inductie van CYP3A4 kan leiden tot subtherapeutische plasmaspiegels. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

CYP2D6-remmers
De interactie met CYP2D6-remmers werd niet klinisch getest. De gemiddelde C_{max} en AUC van de actieve metaboliet zijn respectievelijk een factor 1,7 en 2 hoger bij trage CYP2D6 metaboliseerders vergeleken met snelle metaboliseerders. Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP2D6-remmer kan leiden tot een toename in blootstelling en bijwerkingen. Een dosisvermindering naar 4 mg kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Orale anticonceptiva
Fesoterodine belemmert de onderdrukking van de ovulatie door orale hormonale anticonceptie niet. Bij aanwezigheid van fesoterodine treden geen veranderingen op in de plasmaconcentraties van gecombineerde orale anticonceptiva die ethinylestradiol en levonorgestrel bevatten.

Warfarine
Een klinische studie onder gezonde vrijwilligers heeft laten zien dat fesoterodine eenmaal daags 8 mg geen significant effect heeft op de farmacokinetiek of de anticoagulerende activiteit van een enkele dosis warfarine.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van fesoterodine bij zwangere vrouwen. Reproductietoxiciteitsonderzoeken met fesoterodine bij dieren laten geringe embryotoxiciteit zien. In reproductieonderzoeken bij dieren resulteerde orale toediening van fesoterodine aan drachtige muizen en konijnen tijdens de organogenese in foetotoxiciteit bij maternale blootstellingen die respectievelijk 6 en 3 keer de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD) bedroegen, gebaseerd op de AUC (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. TOVIAZ wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of fesoterodine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden; daarom wordt borstvoeding tijdens het gebruik van TOVIAZ niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische studies uitgevoerd om het effect van fesoterodine op de vruchtbaarheid bij de mens te beoordelen. Bevindingen bij muizen bij blootstellingen van ongeveer 5 tot 19 keer de MRHD tonen een effect op de vruchtbaarheid van wijfjesmuizen. De klinische implicaties van deze bevindingen bij dieren zijn echter onbekend (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geattendeerd te worden op het gebrek aan vruchtbaarheidsgegevens bij de mens. TOVIAZ dient alleen gegeven te worden na afweging van de individuele risico's en voordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

TOVIAZ heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines als gevolg van het mogelijk optreden van bijwerkingen als wazig zien, duizeligheid en slaperigheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De veiligheid van fesoterodine werd in placebogecontroleerde klinische onderzoeken beoordeeld bij in totaal 2859 patiënten met een overactieve blaas, van wie 780 een placebo ontvingen.

Als gevolg van de farmacologische eigenschappen van fesoterodine kan de behandeling lichte tot matige antimuscarinerge effecten veroorzaken, zoals een droge mond, droge ogen, dyspepsie en obstipatie. Urineretentie kan soms voorkomen.

In de fesoterodine-groep trad een droge mond, de enige zeer vaak voorkomende bijwerking, op met een frequentie van 28,8%, vergeleken met 8,5% in de placebogroep. De meerderheid van de bijwerkingen trad gedurende de eerste maand van de behandeling op. Uitzondering waren gevallen geclassificeerd als urineretentie of residu na mictie groter dan 200 ml, die na langdurige behandeling konden optreden en die vaker voorkwamen bij mannen dan bij vrouwen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen
In de onderstaande tabel wordt de frequentie van door de behandeling veroorzaakte bijwerkingen uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken aangegeven en vanuit postmarketing ervaring. De in deze tabel vermelde bijwerkingen worden met de volgende frequentieconventie gepresenteerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Urineweginfectie	
Psychische stoornissen		Slapeloos-heid		Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid; Hoofdpijn	Dysgeusie; Slaperigheid	
Oogaandoeningen		Droge ogen	Wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Hartaandoeningen			Tachycardie; Palpitaties	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Droge keel	Faryngolaryngeale pijn; Hoesten; Droge neus	
Maagdarmstelselaandoeningen	Droge mond	Buikpijn; Diarree; Dyspepsie; Obstipatie; Misselijkheid	Buikklachten; Flatulentie; Gastro-oesofageale reflux	Orale hypo-esthesie
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde ALAT; Verhoogde GGT	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag; Droge huid; Jeuk	Angio-oedeem; Netelroos
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie	Urineretentie (waaronder het gevoel dat de blaas niet helemaal leeg is, mictiestoornis); Urinaire hesitatie (druppelsgewijs urineren)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Vermoeidheid	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
In klinisch onderzoek naar fesoterodine werden gevallen van duidelijk verhoogde leverenzymen gemeld. De frequentie hiervan verschilde niet met die in de placebogroep. De relatie tot behandeling met fesoterodine is onduidelijk.

Er werden elektrocardiogrammen gemaakt van 782 patiënten die met 4 mg, 785 patiënten die met 8 mg, 222 patiënten die met 12 mg fesoterodine werden behandeld en van 780 patiënten die een placebo ontvingen. Het voor de hartfrequentie gecorrigeerde QT-interval van met fesoterodine behandelde patiënten verschilde niet van het interval dat werd gezien bij patiënten die een placebo ontvingen. **De incidentiepercentages van QTc ≥ 500 ms na de uitgangswaarde of van een QTc stijging ≥ 60 ms bedragen 1,9%, 1,3%, 1,4% en 1,5% voor respectievelijk fesoterodine 4 mg, 8 mg, 12 mg en placebo. De klinische relevantie van deze bevindingen is afhankelijk van de aanwezige risicofactoren en gevoeligheid van de individuele patiënt (zie rubriek 4.4).**

Na het op de markt brengen werden er gevallen van urineretentie beschreven, die over het algemeen binnen de eerste week van de fesoterodine-behandeling optraden en waarvoor katheterisatie nodig was. Het betrof voornamelijk oudere mannelijke patiënten (65 jaar of ouder) met een voorgeschiedenis van benigne prostaathyperplasie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Overdosering met antimuscarinica, waaronder fesoterodine, kan in ernstige anticholinerge effecten resulteren. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. In geval een overdosis wordt ECG-bewaking aanbevolen; ook moeten standaard ondersteunende maatregelen voor het behandelen van de QT-verlenging worden toegepast. Fesoterodine is in klinisch onderzoek bij doses tot 28 mg/dag veilig toegediend.

In geval van een overdosis fesoterodine moet de patiënt met een maagspoeling en actieve kool worden behandeld. De symptomen moeten als volgt worden behandeld:

– Ernstige centrale anticholinerge effecten (bijv. hallucinaties, ernstige opwinding): behandelen met fysostigmine
– Convulsies of uitgesproken opwinding: behandelen met benzodiazepinen
– Ademhalingsinsufficiëntie: behandelen door middel van kunstmatige beademing
– Tachycardie: behandelen met bètablokkers
– Urineretentie: behandelen door middel van katheterisatie
– Mydriasis: behandelen met pilocarpine oogdruppels en/of de patiënt in een donkere kamer plaatsen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij urine-incontinentie, urologische spasmolytica, ATC-code: G04B D11

Werkingsmechanisme
Fesoterodine is een competitieve specifieke muscarinerge receptorantagonist. Het wordt snel en in hoge mate door niet-specifieke plasma-esterasen gehydrolyseerd tot het 5-hydroxymethyl-derivaat, de primaire actieve metaboliet, dat de belangrijkste farmacologisch actieve vorm van fesoterodine is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De werkzaamheid van vaste doses fesoterodine 4 mg en 8 mg werd beoordeeld in twee Fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met een duur van 12 weken. Vrouwelijke (79%) en mannelijke patiënten (21%) met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (spreiding 19-91 jaar) werden geïncludeerd. Het aantal patiënten ≥ 65 jaar was 33% en ≥ 75 jaar was 11%.

Vergeleken met placebo was bij met fesoterodine behandelde patiënten aan het eind van de behandeling sprake van een statistisch significante gemiddelde daling van het aantal micties per 24 uur en van het aantal episodes van urge-incontinentie per 24 uur. Eveneens was het responspercentage (percentage patiënten dat zijn aandoening op een Treatment Benefit Scale van 4 punten als “zeer verbeterd” of “verbeterd” beschreef) bij gebruik van fesoterodine significant groter dan bij gebruik van een placebo. Bovendien verbeterde fesoterodine de gemiddelde verandering in het uitgescheiden volume per mictie en de gemiddelde verandering in het aantal continente dagen per week (zie Tabel 1 hieronder).

Tabel 1. Gemiddelde veranderingen vanaf de uitgangswaarde tot aan het einde van de behandeling voor primaire en geselecteerde secundaire eindpunten

	Onderzoek 1				Onderzoek 2		
Parameter	**Placebo**	**Fesoterodine 4 mg**	**Fesoterodine 8 mg**	**Actief vergelijkingsproduct**	**Placebo**	**Fesoterodine 4 mg**	**Fesoterodine 8 mg**
Aantal micties per 24 uur #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Uitgangswaarde	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-waarde		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
Responspercentage (reactie op behandeling) #							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Responspercentage	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
p-waarde		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Aantal urge-incontinentie episodes per 24 uur							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Uitgangswaarde	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-waarde		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
Aantal continente dagen per week							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Uitgangswaarde	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-waarde		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001
Mictievolume (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Uitgangswaarde	150	160	154	154	159	152	156
Verandering t.o.v. uitgangswaarde	10	27	33	24	8	17	33
p-waarde		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

primaire eindpunten

Cardiologische elektrofysiologie
Het effect van 4 mg en 28 mg fesoterodine op het QT-interval werd uitgebreid beoordeeld in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en positiefgecontroleerd (400 mg moxifloxacine) onderzoek met parallelgroep met eenmaal daagse behandeling gedurende een periode van 3 dagen bij 261 mannen en vrouwen, in leeftijd variërend tussen 45 en 65 jaar. Veranderingen vanaf de uitgangswaarde in QTc, gebaseerd op de Fridericia correctiemethode lieten geen verschillen zien tussen de actieve behandeling en de placebogroep.

Pediatrische patiënten
Fesoterodine werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, open-label onderzoek dat bestond uit een werkzaamheidsfase van 12 weken, gevolgd door

een veiligheidsvervolgfase van 12 weken bij kinderen van 6 t/m 17 jaar met neurogene detrusoroveractiviteit. Er werden twee cohorten bestudeerd. In cohort 1 kregen 124 patiënten met een gewicht van > 25 kg een vaste dosis van fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten eenmaal daags of het actieve vergelijkingsproduct oxybutynine XL tabletten. In de veiligheidsvervolgfase werden de patiënten die waren gerandomiseerd naar de tabletten van het actieve vergelijkingsproduct overgezet naar fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten (toegewezen door de onderzoeker). In cohort 2 kregen 57 patiënten met een gewicht van ≤ 25 kg een vaste dosis van fesoterodine 2 mg of 4 mg eenmaal daags in de vorm van korrels in een capsule (*beads-in-capsule*, BIC). In de veiligheidsvervolgfase zetten de patiënten de dosis fesoterodine voort waarnaar ze waren gerandomiseerd. Voor opname in het onderzoek diende de neurologische ziekte van de patiënten stabiel te zijn en dienden ze te beschikken over klinisch of urodynamisch aangetoonde neurogene detrusoroveractiviteit (zie rubriek 4.2).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was voor beide cohorten de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de maximale cystometrische blaascapaciteit (*maximum cystometric bladder capacity*, MCBC) in week 12. Behandeling met fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten leidde tot verbeteringen in het primaire werkzaamheidseindpunt, MCBC, in week 12 ten opzicht van de uitgangswaarde voor kinderen in cohort 1, met numeriek grotere veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor fesoterodine 8 mg tabletten dan voor fesoterodine 4 mg tabletten. Behandeling met fesoterodine 2 mg en 4 mg BIC leidde tot verbeteringen in het primaire werkzaamheidseindpunt, MCBC, in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde voor kinderen in cohort 2, met numeriek grotere veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor fesoterodine 4 mg BIC dan voor fesoterodine 2 mg BIC.

Tabel 2: Gemiddelde uitgangswaarde en verandering vanaf de uitgangswaarde tot week 12 in de maximale cystometrische blaascapaciteit (ml)

	Cohort 1 (lichaamsgewicht > 25 kg)			**Cohort 2 (lichaamsgewicht ≤ 25 kg)**	
	fesoterodine 4 mg tablet	**fesoterodine 8 mg tablet**	**oxybutynine XL**	**fesoterodine 2 mg BIC**	**fesoterodine 4 mg BIC**
	N = 41	**N = 41**	**N = 38**	**N = 25**	**N = 28**
Uitgangswaarde	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (95%-BI)[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-waarde t.o.v. uitgangswaarde[a]	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	--[b]	--[b]

Afkortingen: BIC = *beads-in-capsule*; BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal patiënten met niet-ontbrekende meting voor de uitgangswaarde; t.o.v. = ten opzichte van.
Uitgangswaarde is gedefinieerd als de laatste beschikbare meting vóór aanvang van de behandeling.
a. Gebaseerd op een analyse van een covariantiemodel met termen voor behandelgroep, uitgangswaarde voor de maximale cystometrische blaascapaciteit en uitgangsgewicht. '*Last observation carried forward*' /uitgangswaarneming werd gebruikt voor het invullen van ontbrekende waarden.
b. Er was geen hypothesetoetsing voor cohort 2 gepland, daarom worden er geen p-waarden vermeld.

Secundaire eindpunten
Behandeling met fesoterodine 4 mg of 8 mg tabletten leidde tot statistisch significante verbeteringen in het secundaire eindpunt: urodynamische meting van het blaasvolume bij de eerste onvrijwillige detrusorcontractie.

De meest gemelde bijwerkingen in de werkzaamheidsfase waren diarree, droge mond, obstipatie, buikpijn (waaronder pijn in de bovenbuik) en hoofdpijn. Deze lichte tot matige bijwerkingen komen overeen met de farmacologische, antimuscarinerge eigenschappen van fesoterodine. Bij patiënten die TOVIAZ kregen, werden stijgingen van de hartslag waargenomen die niet gepaard gingen met klinische symptomen. Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij kinderen met neurogene detrusoroveractiviteit vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassenen met het overactieve blaassyndroom.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening werd fesoterodine niet in plasma gedetecteerd, als gevolg van een snelle en uitgebreide hydrolyse door niet-specifieke plasma-esterasen.

De biologische beschikbaarheid van de actieve metaboliet is 52%. Na orale toediening van enkel of meerdere doses fesoterodine in doses van 4 mg tot 28 mg zijn de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet proportioneel aan de dosis. De blootstellingen aan 5-HMT tijdens steady-state bij gezonde volwassen proefpersonen na fesoterodine 4 mg en 8 mg tabletten eenmaal daags worden samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Samenvatting van de geometrische gemiddelde [% CV] farmacokinetische parameters voor de actieve metaboliet na toediening van fesoterodine tijdens steady-state bij gezonde volwassen proefpersonen van 18 t/m 50 jaar

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

Afkortingen: $AUC_{tau,ss}$ = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve tijdens steady-state over het toedieningsinterval van 24 uur; $C_{max,ss}$ = maximale plasmaconcentratie tijdens steady-state; CV = *coefficient of variation* (variatiecoëfficiënt); N = aantal patiënten met PK-gegevens; QD = eenmaal daags.

De maximale plasmaspiegels worden na ongeveer 5 uur bereikt. Therapeutische plasmaspiegels worden na de eerste toediening van fesoterodine bereikt. Er treedt na toediening van meerdere doses geen accumulatie op.

Distributie
De plasma-eiwitbinding van de actieve metaboliet is laag, waarbij ongeveer 50% bindt aan albumine en alfa-1-zuur glycoproteïne. Het gemiddelde verdelingsvolume tijdens steady-state na intraveneuze infusie van de actieve metaboliet bedraagt 169 l.

Biotransformatie
Na orale toediening wordt fesoterodine snel en in hoge mate gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet ervan. De actieve metaboliet wordt verder in de lever gemetaboliseerd tot de carboxy-, carboxy-N-desisopropyl- en N-desisopropyl-metaboliet, gemedieerd door CYP2D6 en CYP3A4. Geen van deze metabolieten draagt significant bij aan de antimuscarinerge activiteit van fesoterodine. De gemiddelde C_{max} en AUC van de actieve metaboliet zijn respectievelijk een factor 1,7 en 2 hoger bij trage CYP2D6 metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders.

Eliminatie
Levermetabolisme en renale excretie dragen significant bij aan de eliminatie van de actieve metaboliet. Na orale toediening van fesoterodine werd ongeveer 70% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine als de actieve metaboliet (16%), carboxy-metaboliet (34%), carboxy-N-desisopropyl-metaboliet (18%) of N-desisopropyl-metaboliet (1%), en een kleinere hoeveelheid (7%) werd in de feces teruggevonden. De terminale halfwaardetijd van de actieve metaboliet na orale toediening is ongeveer 7 uur en wordt gelimiteerd door de absorptiesnelheid.

Leeftijd en geslacht
Voor deze subpopulaties wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. De farmacokinetiek van fesoterodine wordt door leeftijd en geslacht niet significant beïnvloed.

Pediatrische patiënten
Bij kinderen van 6 jaar t/m 17 jaar met neurogene detrusoroveractiviteit en een gewicht van 35 kg die snelle metaboliseerders van CYP2D6 zijn en fesoterodine-tabletten krijgen, worden de gemiddelde waarden van schijnbare orale klaring, distributievolume en de absorptiesnelheidsconstante van 5-HMT geschat op respectievelijk ongeveer 72 l/uur, 68 l en 0,09 uur^{-1}. De T_{max} en de halfwaardetijd van 5-HMT worden geschat op respectievelijk ongeveer 2,55 uur en 7,73 uur. Net zoals bij volwassenen wordt de blootstelling aan 5-HMT bij trage CYP2D6 metaboliseerders geschat op een factor 2 hoger dan bij snelle metaboliseerders.

De post-hoc schattingen van de blootstellingen aan 5-HMT tijdens steady-state bij kinderen na fesoterodine 4 mg en 8 mg tabletten eenmaal daags worden samengevat in tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van de geometrische gemiddelde [% CV] farmacokinetische parameters voor de actieve metaboliet na toediening van fesoterodine tijdens steady-state bij kinderen met neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) of overactieve blaas (OAB), met een gewicht > 25 kg

Leeftijd	Dosering/toedieningsvorm	N	$C_{max,ss}$ (ng/ml)	$AUC_{tau,ss}$ (ng*uur/ml)
6 t/m 17 jaar (patiënten met NDO)	4 mg QD/tablet	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD/tablet	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 t/m 17 jaar (patiënten met NDO of OAB)	8 mg QD/tablet[1]	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

[1] De dosering werd gestart met 4 mg QD gedurende 4 weken en verhoogd tot 8 mg QD gedurende de volgende 4 weken.
Afkortingen: $AUC_{tau,ss}$ = oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve tijdens steady-state over het toedieningsinterval van 24 uur; $C_{max,ss}$ = maximale plasmaconcentratie tijdens steady-state; CV = *coefficient of variation* (variatiecoëfficiënt); N = aantal patiënten met PK-gegevens; QD = eenmaal daags.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (GFR 30-80 ml/min) stegen de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet in vergelijking met gezonde proefpersonen tot respectievelijk een factor 1,5 en 1,8. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min) stegen de C_{max} en AUC respectievelijk met een factor 2,0 en 2,3.

Leverfunctiestoornissen
Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (ChildPugh B) stegen de C_{max} en AUC van de actieve metaboliet tot respectievelijk een factor 1,4 en 2,1, in vergelijking met gezonde proefpersonen. De farmacokinetiek van fesoterodine is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis niet bestudeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet-klinisch onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn geen klinisch relevante effecten waargenomen, behalve die gerelateerd waren aan het farmacologisch effect van het actieve bestanddeel.

Reproductieonderzoeken hebben geringe embryotoxiciteit aangetoond bij doses die voor de moeder net niet toxisch waren (verhoogd aantal resorpties, pre- en postimplantatie verliezen).

Van supratherapeutische concentraties van de actieve metaboliet van fesoterodine is aangetoond dat ze de K^+-stroom in gekloonde hERG-kanalen (human ether-à-go-go-related gene) remmen en de duur van de actiepotentiaal in geïsoleerde Purkinje-vezels van de hond verlengen (70% en 90% repolarisatie). In honden die bij bewustzijn waren, had de actieve metaboliet echter geen effect op het QT-interval en het QTc-interval bij plasmaconcentraties van minimaal een factor 33 hoger dan de gemiddelde maximale vrije plasmaconcentratie bij proefpersonen die snelle metaboliseerders zijn en een factor 21 hoger dan gemeten bij proefpersonen die trage CYP2D6 metaboliseerders zijn na toediening van eenmaal daags 8 mg fesoterodine.

In een studie naar de vruchtbaarheid en de vroege embryonale ontwikkeling bij muizen had fesoterodine geen effect op de mannelijke reproductie of vruchtbaarheid bij doses tot 45 mg/kg/dag. Bij 45 mg/kg/dag werd een lager aantal corpora lutea, innestelingsplaatsen en levensvatbare foetussen waargenomen bij wijfjesmuizen die fesoterodine kregen toegediend vanaf twee weken vóór het paren tot en met dag zeven van de dracht. De maternale “No-Observed-Effect Level” (NOEL) en de NOEL voor effecten op de reproductie en de vroege embryonale ontwikkeling waren beide 15 mg/kg/dag. Gebaseerd op de AUC was de systemische blootstelling 0,6 tot 1,5 keer hoger bij muizen dan bij de mens bij de MRHD, terwijl de blootstelling, gebaseerd op de piek-plasmaconcentraties, bij muizen 5 tot 9 keer hoger was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Xylitol
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Glyceroldibehenaat
Talk

Filmomhulling
Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talk
Sojalecithine
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

TOVIAZ 4 mg en 8 mg tabletten zijn verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen in dozen die 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 of 100 tabletten bevatten. Bovendien zijn TOVIAZ 4 mg en 8 mg tabletten verpakt in HDPE flessen die 30 of 90 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TOVIAZ 4 mg tabletten
EU/1/07/386/001-005
EU/1/07/386/011
EU/1/07/386/013-014
EU/1/07/386/017
EU/1/07/386/019

TOVIAZ 8 mg tabletten
EU/1/07/386/006-010
EU/1/07/386/012
EU/1/07/386/015-016
EU/1/07/386/018
EU/1/07/386/020

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 april 2007
Datum van laatste verlenging: 15 maart 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

23J19