

# Fesoterodine

G04BD11, december 2017

## Indicatie

Urgency-incontinentie en/of toegenomen mictiefrequentie.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de muscarine-antagonisten van november 2016 wordt **fesoterodine** door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van urge-incontinentie gelijkwaardig aan de meeste andere muscarine-antagonisten.(1)

Fesoterodine is geregistreerd voor de behandeling van de symptomen (veelvuldig plassen en/of plotselinge aandrang tot plassen en/of urgency-incontinentie) die kunnen optreden bij volwassen patiënten met het overactieve blaassyndroom.(2)

**Ervaring:** fesoterodine is bij een middel groot aantal ouderen bestudeerd in RCTs.

**Effectiviteit:** fesoterodine is voor oudere patiënten (65-74 jaar en  $\geq 75$  jaar) matig effectief in het verminderen van (ernstige) urgency episodes, mictiefrequentie (urineverlies) en nycturie. Er is een groot placebo effect. Het effect op ernstige urgency van fesoterodine was niet significant beter in vergelijking met tolterodine.

**Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen zijn droge mond en obstipatie.

**Interactiepotentieel:** middel groot met circa 10 geneesmiddelen(groepen), vooral CYP2D6-remmers, CYP3A4-remmers en -inductoren.

**Farmacokinetiek:** geen studies bij ouderen verricht.

**Dosering:** 4 mg per dag, indien nodig verhogen tot maximaal 8 mg per dag.

**Gebruiksgemak:** eenmaal daagse dosering. De tabletten met verlengde afgifte mogen niet worden fijngemalen.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten  $>65$  zijn er geïncludeerd: 936

Hoeveel patiënten  $>75$  zijn er geïncludeerd: 630

Hoeveel patiënten  $>85$  zijn er geïncludeerd: niet bekend.

### Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?

65-74 jaar: 999 mannen en 1.002 vrouwen

$\geq 75$  jaar: 1.410 mannen en 1.259 vrouwen

## Effectiviteit

Voor de effectiviteit van fesoterodine zijn er studies gedaan waarin fesoterodine is vergeleken met placebo en tolterodine.

Het gebruik van fesoterodine versus placebo leverde geringe verbetering op bij patiënten tussen 65 en 75 jaar voor de eindpunten: urgency episodes/24 uur  $-4,0 \pm 4,2$  versus placebo  $-2,7 \pm 4,3$  en ernstige urgency episodes  $-2,3 \pm 2,8$  versus placebo  $-1,7 \pm 3,0$ . Voor patiënten ouder dan 75 jaar werd verbetering ten opzichte van placebo gevonden voor urgency episodes  $-3,5 \pm 3,8$  versus placebo  $-1,9 \pm 5,0$  en geringe verbetering voor ernstige urgency episodes  $-2,7 \pm 3,8$  versus placebo  $-2,0 \pm 5,3$ . Er werd niet aangegeven of deze verschillen significant zijn. Van de totale leeftijdsgroep was op week 12 een significante verbetering te zien met fesoterodine in vergelijking met placebo voor urgency episodes ( $P < 0,001$ ), mictiefrequentie ( $P < 0,001$ ), nycturie ( $P = 0,003$ ), ernstige urgency episodes ( $P < 0,001$ ) en incontinentie materiaal gebruik ( $P = 0,01$ ), maar niet voor mediane verandering in urgency urine incontinentie episodien ( $p=0,73$ ).<sup>(3)</sup>

Bij oudere patiënten (65-74 jaar) neemt bij gebruik van fesoterodine (-1,9) de gemiddelde UUI episodes/dag niet statistisch significant af ( $p=0,1283$ ) in vergelijking met tolterodine (-1,7). Bij patiënten  $\geq 75$  jaar is een niet significante afname ( $p=0,2807$ ) voor fesoterodine (-1,8) in vergelijking met tolterodine (-1,7). Fesoterodine versus placebo verbeterde significant het aantal UUI episodes ( $p<0,0001$ ) en ernstige urgency episodes ( $p<0,0007$ ) voor ouderen  $\geq 75$  jaar.<sup>(4)</sup>

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

De NNT is voor dit middel niet bepaald.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee, niet van belang, het effect wordt binnen 12 weken bereikt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Uit onderzoek kwam droge mond als de meest voorkomende bijwerking voor zowel ouderen tussen 65-74 jaar en  $\geq 75$  jaar naar voren. Daarnaast komen obstipatie/diarree, hoofdpijn/duizeligheid, en in geringe mate hypertensie voor.

Het NNH is:

Er moeten 4-6 patiënten met fesoterodine 4/8 mg behandeld worden gedurende 12 weken, om 1 bijwerking (droge mond) meer te veroorzaken ten opzichte van placebo.<sup>(3,4)</sup>

Er moeten 13-26 patiënten met fesoterodine 4/8 mg behandeld worden gedurende 12 weken, om 1 bijwerking (obstipatie) meer te veroorzaken ten opzichte van placebo.<sup>(3,4)</sup>

De verschillen voor de gerapporteerde bijwerkingen hoofdpijn, duizeligheid, diarree en hypertensie zijn te klein en hebben geen klinische relevantie.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee, er zijn geen studies gepland.

**Anticholinerge effecten**

Ja, vaak (1-10%) komen droge mond, droge keel, obstipatie en misselijkheid voor als bijwerking.

**Delier**

Zelden (<0,1%) treedt verwardheid op.

**Duizeligheid**

Ja, vaak (1-10%) treedt duizeligheid op.

**Valneiging en/of motorische functie**

Duizeligheid treedt vaak op en kan het valrisico verhogen.

**Sedatieve effecten**

Soms (0,1-1%) treedt slaperigheid op.

**Orthostatische effecten**

Nee.

**Invloed op voedselinname**

Soms (0,1-1%) treedt een smaakstoornis (dysgeusie) op.

**Hemostase**

Nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen**

Soms (0,1-1%) treden tachycardie of palpaties op.

Hypertensie?

**Cognitie**

Zelden (<0,1%) treedt verwardheid op.

**Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

De bijwerkingen droge mond en obstipatie komen vaak voor bij oudere patiënten. De NNH zijn laag.

**Interactiepotentieel****Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Het interactiepotentieel is laag.

Geneesmiddelen die de werking van fesoterodine versterken:

de maximale dosis fesoterodine moet worden beperkt tot 4 mg bij gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. claritromycine, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, ritonavir). Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP2D6-remmer kan

leiden tot een toename in blootstelling en bijwerkingen. Een dosisvermindering naar 4 mg kan nodig zijn.(4)

Geneesmiddelen die de werking van fesoterodine verzwakken: inductie van CYP3A4 kan leiden tot subtherapeutische plasmaspiegels. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fenytoïne, sint-janskruid) wordt niet aanbevolen.(2)

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor pinda's of soja of voor één van de 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.(2)

### **Farmacokinetiek**

Fesoterodine wordt snel en in hoge mate door niet-specifieke plasma-esterasen gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet. De actieve metaboliet wordt verder in de lever gemetaboliseerd en uitgescheiden in de vorm van (inactieve) metabolieten, ongeveer 70% via de urine en ongeveer 7% via de feces. De halfwaardetijd is ongeveer 7 uur.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. De biologische beschikbaarheid is circa 50%.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

### **Dosis**

De aanbevolen dosering is 4 mg eenmaal per dag, indien nodig verhogen tot maximaal 8 mg eenmaal per dag. De maximale dosering is 8 mg. Het effect van de behandeling wordt na 2 tot 8 weken waargenomen. Aanbevolen wordt dat de behandeling met fesoterodine wordt geëvalueerd na 8 weken behandeling.

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij een verminderde nierfunctie (creatineklaring 10-30 ml/min) is de dosering maximaal 4 mg eenmaal per dag.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij ernstige leverinsufficiëntie is het gebruik van fesoterodine gecontra-indiceerd.

**Gebruiksgemak****Doseringsfrequentie en toediening**

Fesoterodine is beschikbaar in tabletten met verlengde afgifte voor oraal gebruik. De tabletten mogen niet worden fijngemalen.

De aanbevolen dosering is 4 mg eenmaal per dag, indien nodig verhogen tot maximaal 8 mg eenmaal per dag.

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

**Patiënten informatie in de bijsluiter****Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Nee.

**Stoppen van de medicatie****Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Nee. Het advies van Ephor is om de balans van werkzaamheid en bijwerkingen na 12 weken behandeling te evalueren.

**Referenties**

1. <http://www.ephor.nl/media/1354/muscarine-antagonisten-rapport-november-2016.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter fesoterodine: [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000723/WC500040178.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000723/WC500040178.pdf)
3. Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, Michel MC, Oelke M, Darekar A, Bitoun CE, Weinstein D & Osterloh I. (2013). Flexible-Dose Fesoterodine in Elderly Adults with Overactive Bladder: Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fesoterodine in an Aging Population Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(2), 185-193.
4. DuBeau CE, Morrow JD, Kraus SR, Creanga D & Bavendam T. (2012). Efficacy and tolerability of fesoterodine versus tolterodine in older and younger subjects with overactive bladder: A post hoc, pooled analysis from two placebo-controlled trials. *Neurourology and Urodynamics*, 31(8), 1258-1265.