

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Sachse R. ICS/IUGA Ann Meet. 2004.		toename Cmax actieve metaboliet fesoterodine met factor 2.2 bij extensive metabolizers (n=12), en met factor 1.5 bij poor metabolizers (n=6) bij combinatie met ketoconazol. Voor beide groepen was AUC ongeveer verdubbeld. Geen significant verschil in t1/2 en tmax, zowel bij poor als extensive metabolizers. Regime: fesoterodine 8 mg 1x op dag 5, al dan niet met ketoconazol 200 mg 1dd gedurende 6 dagen. Toename bijwerking droge mond: bij 5 personen met alleen fesoterodine, bij 9 personen met combinatie. Auteurs: as particularly shown by a slight 1.5 fold increase of Cmax in poor CYP2D6 metabolizers and by the unchanged terminal half-life, other elimination pathways are able to compensate even a blockade of two important hepatic metabolism steps. It seems to be justifiable not to adjust the dose of fesoterodine when co-administered with CYP3A4 inhibitors.	0A
SPC Toviaz		actieve metaboliet fesoterodine: toename Cmax met factor 2.0 en toename AUC met factor 2.3 bij combinatie met ketoconazol 200 mg 2dd in vergelijking met fesoterodine alleen. Bij trage CYP2D6 metaboliseerders toename Cmax met factor 2.1 en toename AUC met factor 2.5.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Toviaz		<ul style="list-style-type: none"> <li>- rubriek interacties: maximale dosis fesoterodine beperken tot 4 mg bij gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers.</li> <li>- rubriek overdosering: overdosering met antimuscarinerge middelen, waaronder fesoterodine, kan in ernstige anticholinerge effecten resulteren. Fesoterodine in klinisch onderzoek tot 28 mg/dag veilig toegediend. → WINAp: normale dosering fesoterodine 4 mg 1 dd, eventueel te verhogen tot 8 mg 1dd; normale dosering ketoconazol 200-400 mg/dag.</li> <li>- rubriek farmacokinetische eigenschappen: gemiddelde Cmax en AUC van de actieve metaboliet zijn respectievelijk factor 1.7 en 2 hoger bij trage CYP2D6 metaboliseerders dan bij snelle metaboliseerders.</li> </ul>
Scientific Discussion Toviaz		<ul style="list-style-type: none"> <li>- rubriek pharmacokinetic interaction studies: concomitant treatment with a CYP3A4 inhibitor resulted in a 2-fold increase of exposure to SPM 7605. Both extensive and poor CYP2D6 metabolizers experienced similar increase. Potentially, up to a 4-fold increase of exposure compared the standard recommended treatment might be expected.</li> <li>- Rubriek safety related to drug-drug interactions: concomitant use of CYP3A4 inhibitors did appear to influence the occurrence of some adverse effects, particularly dry mouth, constipation and dry throat which were reported more frequently by subjects who used CYP3A4 inhibitors than those who did not use them. During open-label treatment dry mouth occurred with similar incidence in subjects who did not use CYP3A4 inhibitors, and those who did.</li> <li>- Rubriek clinical safety: for the majority of adverse effects the occurrence rate was equal to or less than placebo at 4 mg and 8 mg fesoterodine, the doses approved for clinical use, and more common than placebo at the higher 12 mg</li> </ul>

		fesoterodine dose not intended for clinical use. A dose-dependent increase in dry mouth and dry throat were observed in the fesoterodine treatment groups.
--	--	--

**Opmerkingen**

[http://www.urotoday.com/287/conference\\_reports/ici\\_2004/international\\_consultation\\_on\\_incontinence\\_ici\\_2004\\_conference.html](http://www.urotoday.com/287/conference_reports/ici_2004/international_consultation_on_incontinence_ici_2004_conference.html) (geraadpleegd 25-06-2008): tweevoudige toename plasmaspiegels SPM 7605 in poor CYP2D6 metabolizers vergeleken met extensive metabolizers.

Pubmed, IDIS, Micromedex: geen informatie.

WFG: Actie Ja want doelgroep is ouderen en bijwerkingen vervelend. Advies bij TU: controleer bijwerkingen fesoterodine.

Risicogroep	
Incidentie	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	24 juni 2008