

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)
Hansten	--			
Stockley ed. 8	--			
Extra				

### Opmerkingen

De interactie fesoterodine + ketoconazol is door de WFG op 24 juni 2008 beoordeeld als 1A Ja,Ja. Daarbij ontstond discussie of analogie moest worden toegepast naar andere CYP3A4-remmers. De WFG-afspraken is dat analogie alleen wordt toegepast mits het mechanisme eenduidig is (dwz geen escape-route). Dus als er bewijs is voor één/meerdere 'krachtige' remmers, worden de overige 'krachtige' CYP3A4-remmers meegenomen.

Bij fesoterodine vindt omzetting door zowel CYP3A4 als CYP2D6 plaats. Daarom is uitgezocht of er wel of niet een escape-route via CYP2D6 is.

ICS/IUGA Ann Meet. 2004 (*combinatietherapie fesoterodine en ketoconazol bij poor en extensive metabolizers*): 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 de 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.

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.

[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) (*monotherapie fesoterodine bij poor en extensive metabolizers*): tweevoudige toename plasmaspiegels SPM 7605 in poor CYP2D6 metabolizers vergeleken met extensive metabolizers.

Scientific Discussion Toviaz: SPM5509 is also formed in poor metabolisers, indicating that there must be another enzyme other than CYP2D6 that is able to catalyse this metabolic pathway.

Informatorium medicamentorum + SPC Toviaz: fesoterodine wordt snel en in hoge mate door plasma-esterasen gehydrolyseerd tot het 5-hydroxymethyl-derivaat. Deze metaboliet is veel actiever dan fesoterodine zelf (in vitro een 100x hogere affiniteit voor muscarinereceptoren). De actieve metaboliet wordt vervolgens verder in de lever gemetaboliseerd tot de carboxymetaboliet (SPM 5509), de carboxy-N-desisopropylmetaboliet (SPM 7789) en de N-desisopropylmetaboliet (SPM7790). CYP3A4 en CYP2D6 spelen een rol bij het metabolisme, maar zijn waarschijnlijk niet de enige enzymen. Mogelijk speelt CYP2A6 een rol bij de vorming van SPM7789.

Pubmed: geen informatie over metabolisme, interacties.

→ WFG 27-01-2009: de mogelijke escape-route via CYP2D6 speelt waarschijnlijk geen rol van betekenis.

Immers:

- monotherapie fesoterodine: plasmaspiegels PM en EM = 1:2.

- combinatietherapie fesoterodine + ketoconazol: plasmaspiegels PM en EM = 1:2.

Echter, bewijslast is zwak, artikelen geven geen harde getallen, metabolisme is niet geheel bekend.

Daarom geen analogie toepassen van interactie fesoterodine + ketoconazol naar andere CYP3A4-remmers.

Alfanum. code	--		
Risicogroep			
Incidentie			

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	--	Nee	Nee	27 januari 2009