

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Urologische
Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3

Vom 7. Oktober 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Anlage	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Nach § 42 der Arzneimittel-Richtlinie werden die nach § 35 Absatz 1 Satz 2 SGB V festzulegenden Gruppen von Arzneimitteln, für die Festbeträge festgesetzt werden können, sowie die jeweiligen Vergleichsgrößen nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V in die Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) aufgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2025 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt geändert:

„Stufe:	3	
Wirkstoffgruppe:	Urologische Spasmolytika	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Darifenacin Darifenacin hydrobromid	10368
	Desfesoterodin Desfesoterodin succinat	4002
	Fesoterodin Fesoterodin fumarat	4665
	Mirabegron	50000

Propiverin Propiverin hydrochlorid	31268
Solifenacin Solifenacin succinat	5151
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	3072
Trospiumchlorid	55242
Vibegron	75000

Gruppenbeschreibung: feste orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten"

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs „Vibegron“ mit der Vergleichsgröße 75000

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 2 Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung des Wirkstoffs Vibegron kein Änderungsbedarf.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 15. September 2025 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Oktober 2025 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	15.09.2025	Beratung zur Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	07.10.2025	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerFO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird

beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Charlottenstr. 59	10117 Berlin
Pharma Deutschland e. V.	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Die Arzneimittel-Importeure e. V.	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Urologische Spasmolytika Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Vibegron	Filmtabletten	75000 µg (wvg = 1) (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30, 90	OBGEMSA	Pierre Fabre P.

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

feste orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten *

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Darifenacin Darifenacin hydrobromid	10368
Desfesoterodin Desfesoterodin succinat	4002
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	4665
Mirabegron	50000
Propiverin Propiverin hydrochlorid	31268
Solifenacin Solifenacin succinat	5151
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	3072
Trospiumchlorid	55242
Vibegron (neu)	75000

Wirkstoff	Vibegron
Präparat	OBGEMSA
Hersteller	Pierre Fabre P.
Darreichungsform	Filmtabletten
Einzelwirkstärke	75000 µg (wvg = 1)
Packungsgröße	30, 90

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

Wirkstoffe	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Vibegron (neu)	75000	100,0	101	7575000

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

Wirkstoffe	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Vibegron (neu)	7575000	101	75000

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe: **Urologische Spasmolytika** **Gruppe 1**

gemeinsame(s) Anwendungsgebiet(e): Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

singuläre(s) Anwendungsgebiet(e): kein

Präparat(e) singuläre(s) Anwendungsgebiet(e): kein

Wirkstoffe	Indikationsbereich(e)	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF)
Darifenacin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Desfesoterodin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Fesoterodin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Mirabegron	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Propiverin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2 oder 2,3 oder 3	1,5
	Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 3	
Solifenacin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Tolterodin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2	1,5
Trospiumchlorid	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2 oder 2,3 oder 3	2
	Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	2 oder 2,3 oder 3	
Vibegron (neu)	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

Wirkstoffe	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	Applikationsfaktor (APF)	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Vibegron (neu)	75000	1	75000

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Darifenacin Darifenacin hydrobromid	10368
Desfesoterodin Desfesoterodin succinat	4002
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	4665
Mirabegron	50000
Propiverin Propiverin hydrochlorid	31268
Solifenacin Solifenacin succinat	5151
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	3072
Tropiumchlorid	55242
Vibegron (neu)	75000

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
feste orale Darreichungsformen
Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter
Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten,
Tabletten, überzogene Tabletten *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

gemeinsame(s) Anwendungsgebiet(e):

Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

singuläre(s) Anwendungsgebiet(e):

kein

Präparat(e) singuläre(s) Anwendungsgebiet(e):

kein

Wirkstoffe	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase
Darifenacin	x	
Desfesoterodin	x	
Fesoterodin	x	
Mirabegron	x	
Propiverin	x	x
Solifenacin	x	
Tolterodin	x	
Trospiumchlorid	x	x
Vibegron (neu)	x	

Urologische Spasmolytika

Gruppe: 1

Stufe 3

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

feste orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, retardierte Hartkapseln, Retardtabletten, Tabletten, überzogene Tabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Darifenacin Darifenacin hydrobromid	DAFE	10368
Desfesoterodin Desfesoterodin succinat	DFET	4002
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	FETE	4665
Mirabegron	MIBN	50000
Propiverin Propiverin hydrochlorid	PRPI	31268
Solifenacin Solifenacin succinat	SOFE	5151
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	TODI	3072
Tropiumchlorid	TRPI	55242

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,09	30	18,35	16,23
0,09	50	23,23	19,66
0,09	100	35,68	28,36
0,15	28	19,02	16,70
0,15	49	25,04	20,93
0,15	98	39,38	30,95
0,18	30	20,09	17,45
0,18	50	26,17	21,72
0,18	100	41,69	32,57
0,22	30	20,66	17,85
0,22	50	27,14	22,40

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,22	100	43,68	33,97
0,27	30	21,30	18,29
0,27	50	28,21	23,13
0,27	100	45,86	35,49
0,29	28	20,81	17,97
0,29	49	28,25	23,17
0,29	98	45,92	35,53
0,36	30	22,24	18,97
0,36	50	29,82	24,28
0,36	100	49,17	37,82
0,44	28	22,17	18,92
0,44	49	30,65	24,85
0,44	56	33,50	26,86
0,44	98	50,84	38,98
0,45	30	23,05	19,53
0,45	50	31,20	25,23
0,45	100	51,97	39,78
0,54	30	23,75	20,02
0,54	50	32,38	26,06
0,54	100	54,39	41,47
0,65	28	23,61	19,91
0,65	56	36,45	28,91
0,65	98	56,08	42,65
0,67	14	17,39	15,58
0,67	28	23,73	20,00
0,67	56	36,68	29,07
0,67	100	57,45	43,60
0,72	28	24,01	20,21
0,72	49	33,93	27,14
0,72	98	57,55	43,68
0,73	30	25,01	20,91
0,73	50	34,51	27,55
0,73	90	53,85	41,09
0,81	30	25,47	21,22
0,81	50	35,30	28,10

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,81	100	60,33	45,62
0,87	28	24,80	20,74
0,87	49	35,33	28,12
0,87	98	60,42	45,70
0,89	28	24,89	20,83
0,89	49	35,50	28,25
0,89	50	36,02	28,60
0,89	98	60,77	45,93
1	30	26,45	21,91
1	50	36,95	29,26
1	100	63,75	48,00
1,09	30	26,87	22,21
1,09	100	65,19	49,04
1,3	28	26,64	22,04
1,3	56	42,64	33,25
1,3	98	67,13	50,38
1,31	28	26,67	22,07
1,31	49	38,68	30,48
1,31	98	67,26	50,49
1,34	14	18,89	16,61
1,34	28	26,79	22,15
1,34	56	42,95	33,45
1,34	100	68,85	51,60
1,45	28	27,18	22,42
1,45	49	39,57	31,11
1,45	98	69,10	51,77
1,46	30	28,39	23,26
1,46	50	40,23	31,56
1,46	90	64,36	48,46

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 27.07.2023 geltenden Fassung mit 19 % MwSt

Rabattartikelfilter 

Basisfilter 

Treffermenge resultiert aus einer Komfortsuche.  

Inhaltsstoff: enthält einen Stoff, dessen Name mit "vibegron" beginnt. 

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
19171106	OBGEMSA 75 mg Filmtabletten	Pierre Fabre P.	Filmtabletten	30	N1	39,10	41,06	60,75	-,,-
19171112	OBGEMSA 75 mg Filmtabletten	Pierre Fabre P.	Filmtabletten	90	÷	117,30	121,72	159,61	-,,-

2 Treffer insgesamt.

PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

OBGEMSA 75 mg Filmtabletten	30 St	PIFAP	Taxe-EK: 41,06
P 19 171 106 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 60,75

12 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Vibegron 75 mg
-  Mannitol
-  Cellulose, mikrokristalline
-  Croscarmellose natrium
-  Hyprolose
-  Magnesium stearat
-  Indigodisulfonsäure, Aluminiumsalz
-  Hypromellose
-  Eisen(III)-oxidhydrat, schwarz
-  Lactose-1-Wasser
-  entspricht: Lactose 1,5 mg
-  Titandioxid
-  Triacetin

ANBIETER

OBGEMSA 75 mg Filmtabletten	30 St	PIFAP	Taxe-EK: 41,06
P 19 171 106 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 60,75

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbiaternummer:	25922
Name:	Pierre Fabre Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	PIFAP
Listen-/Etikettenbez (LF):	Pierre Fabre P.

HAUPTADRESSE

Straße:	Neuer Messplatz 5
Ort:	79108 Freiburg
Land:	Deutschland (D)

WEITERE ADRESSEN

Postfach:	Postfach 142 79001 Freiburg
Land:	Deutschland (D)
Telefon:	07 61/ 4 52 61-0
Telefon:	08 00/ 7 05 03 33
Telefax:	07 61/ 4 52 61-7 77
Internet:	www.pierre-fabre.de

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Obgemsa® 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Vibegron.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 1,5 mg Lactose.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
 Hellgrüne ovale Filmtablette mit der Prägung V75 auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite. Die Abmessungen der Tablette sind ungefähr 9 mm (Länge) x 4 mm (Breite) x 3 mm (Höhe).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Obgemsa® wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
 Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg einmal täglich.

Besondere Patientengruppen
Eingeschränkte Nierenfunktion
 Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (15 ml/min < GFR < 90 ml/min und nicht dialysepflichtig) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min mit oder ohne Hämodialyse) wurde Vibegron nicht untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
 Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde Vibegron nicht untersucht und wird daher bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
 Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vibegron bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
 Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
 Zum Einnehmen mit oder ohne Nahrung. Mit einem Glas Wasser schlucken.

Obgemsa® 75 mg Filmtabletten können auch zerkleinert, mit einem Esslöffel (ungefähr 15 ml) weicher Nahrung (z. B. Apfelmus) gemischt und unverzüglich mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Obstruktion am Blasenausgang und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer ÜAB einnehmen

Bei Patienten, die Vibegron einnahmen, wurde von Harnverhalt berichtet. Das Risiko für Harnverhalt kann bei Patienten mit Blasenausgangsobstruktion und bei Patienten, die zusammen mit Vibegron Muskarinantagonisten einnehmen, erhöht sein. Vor und während der Behandlung mit Vibegron ist auf Anzeichen und Symptome für einen Harnverhalt zu achten, insbesondere bei Patienten mit klinisch signifikanter Blasenausgangsobstruktion, Patienten mit prädisponierenden Zuständen für eine Blasenausgangsobstruktion und bei Patienten, die Vibegron zusammen mit Muskarinantagonisten einnehmen.
 Vibegron sollte bei Patienten, die Harnverhalt entwickeln, abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile
 Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vibegron ist ein Substrat für das Cytochrom P450 (CYP) 3A4, mehrere UGT-Enzyme und den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp).

Arzneimittel, die die Exposition von Vibegron beeinflussen

CYP3A4/P-gp Inhibitoren
 Die Vibegron-Exposition (AUC) war bei gesunden Probanden in Gegenwart des starken CYP3A/P-gp-Inhibitors Ketoconazol um den Faktor 2,1 und in Gegenwart des mäßigen CYP3A/P-gp-Inhibitors Diltiazem um den Faktor 1,6 erhöht. Bei Kombination von Vibegron mit starken und mäßigen CYP3A und/oder P-gp-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP3A4/P-gp Induktoren
 Die AUC von Vibegron war bei wiederholter Gabe von Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A/P-gp, an gesunde Probanden nicht verändert, während die C_{max} von Vibegron um 86 % erhöht war. Bei Anwendung von Vibegron mit CYP3A oder P-gp-Induktoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Einfluss von Vibegron auf andere Arzneimittel

Eine Einzeldosis von 100 mg Vibegron erhöhte die C_{max} und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 21 % bzw. 11 % bei gesunden Probanden. Die Digoxin-Serumkonzentrationen sollten überwacht und zur DosisEinstellung von Digoxin bis zur gewünschten klinischen Wirkung verwendet werden. Bei der Kombination mit empfindlichen P-gp-Substraten mit enger therapeutischer Breite wie z. B. Dabigatranetexilat, Apixaban oder Rivaroxaban sollten mögliche Wechselwirkungen mit P-gp durch Vibegron berücksichtigt werden.

Vibegron ist ein Inhibitor von OCT1 *in vitro*. Diese Wechselwirkung wurde nicht *in vivo* untersucht, und die klinische Relevanz ist derzeit unbekannt

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
 Die gleichzeitige Anwendung von Vibegron und Metoprolol, einem repräsentativen Beta-blocker, oder Amlodipin, einem repräsentativen Vasodilatator, führte im Vergleich zu Metoprolol allein oder Amlodipin allein nicht zu klinisch bedeutsamen Ab- oder Zunahmen des systolischen Blutdrucks.

Kinder und Jugendliche
 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
 Die Anwendung von Vibegron bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft
 Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Vibegron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Vibegron während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Bei geplanter oder diagnostizierter Schwangerschaft sollte die Behandlung mit Vibegron abgebrochen und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Stillzeit
 Es ist nicht bekannt, ob Vibegron/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden präklinischen Daten aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Vibegron/Metabolite in die Milch ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3).
 Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Vibegron soll nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität
 Die Auswirkungen von Vibegron auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die Fertilität weiblicher oder männlicher Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obgemsä® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Harnwegsinfektion (6,6%), Kopfschmerzen (5,0%), Diarrhoe (3,1%) und Übelkeit (3,0%).

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, beträgt 0,9%. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Absetzen der Behandlung führten, sind: Kopfschmerzen (0,5%), Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit und Ausschlag (jeweils 0,2%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle enthält die unter Vibegron beobachteten Nebenwirkungen aus der 12-wöchigen Phase-III-Studie, der Phase III-Langzeitverlängerungsstudie und den Post-Marketing-Daten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die Fälle von Überdosierung wurden in einem Dosisbereich zwischen 100 mg und 375 mg pro Tag gemeldet. Alle beobachteten unerwünschten Ereignisse nach der gemeldeten Überdosierung waren nicht schwerwiegend. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Bei Verdacht auf Überdosierung erfolgt eine symptomatische und unterstützende Behandlung.

Tabelle 1: Für Vibegron 75 mg berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^a	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt ^b	Gelegentlich
Untersuchungen	Restharn erhöht	Häufig

^a einschließlich Ausschlag mit Juckreiz und erythematöser Hautausschlag

^b einschließlich Anstrengen beim Wasserlassen

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz, ATC-Code: G04BD15.

Wirkmechanismus

Vibegron ist ein selektiver und starker humaner Beta-3-Adrenozeptoragonist, mit sehr geringer Affinität zu Beta-1- und Beta-2-Adrenozeptoren. Die Aktivierung des Beta-3-Adrenozeptors im Detrusormuskel der Blase erhöht die Blasenkapazität, indem während der Blasenfüllung die glatte Detrusormuskulatur entspannt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Vibegron 75 mg wurde in einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebo- und aktiv kontrollierten Phase III-Studie (EMPOWUR) bei Patienten mit überaktiver Blase (ÜAB) und Symptomen von imperativem Harndrang und hoher Miktionsfrequenz mit oder ohne Dranginkontinenz untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 5:5:4 randomisiert und erhielten Vibegron 75 mg, Placebo oder Tolterodin Retard 4 mg oral einmal täglich über 12 Wochen. Für die Teilnahme an der Studie mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen: Symptome einer ÜAB seit mindestens 3 Monaten mit durchschnittlich 8 oder mehr Miktionen pro Tag und mindestens 1 Dranginkontinenz pro Tag oder durchschnittlich 8 oder mehr Miktionen pro Tag und durchschnittlich mindestens 3 Episoden von imperativem Harndrang pro Tag. Dranginkontinenz war definiert als jeglicher Harnverlust ungeachtet der Menge, weil der Patient den Drang bzw. das Bedürfnis verspürte, unverzüglich zu urinieren. Die Studienpopulation umfasste Patienten, die zuvor keine Arzneimittel gegen die ÜAB erhalten hatten, sowie Patienten, die mit Arzneimitteln gegen die ÜAB vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 1518 Patienten randomisiert: 547 Personen in die Vibegron-Gruppe, 540 in die Placebo-Gruppe und 431 in die Tolterodin-Gruppe. Von diesen 1 518 Patienten, brachen 54 der mit Placebo behandelten Patienten (10,0%) und 45 der mit Vibegron 75 mg behandelten Patienten (8,2%) die Studie ab. Der Hauptgrund für den Abbruch der Studie war die Rücknahme der Einwilligung (3,9% in der Placebo-Gruppe und 2,6% in der Vibegron-Gruppe).

Ko-primäre Endpunkte waren die Veränderungen der durchschnittlichen täglichen Anzahl der Miktionen und der Dranginkontinenzepisoden in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die durchschnittliche tägliche Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden, die durchschnittliche täglichen Gesamtzahl der Inkontinenzepisoden und des durchschnittlichen Miktionsvolumens gegenüber dem Ausgangswert, der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl an Dranginkontinenzepisoden zwischen $\geq 75\%$ und 100% und der Score im Bereich „Bewältigung“ des Fragebogens zur Lebensqualität bei überaktiver Blase (Overactive Bladder Questionnaire Long Form [OAB-q LFI]).

Insgesamt 1515 Patienten erhielten mindestens eine Tagesdosis Placebo (n = 540), Vibegron 75 mg (n = 545) oder der aktiven Kontrolle (n = 430). Die Mehrzahl der Patienten war kaukasischer Abstammung (78%) und weiblich (85%), das mittlere Alter betrug 60 (Spanne: 18 bis 93) Jahre. 77% der Patienten hatten bei der Vorstellung eine Dranginkontinenz (nasse ÜAB). Der prozentuale Anteil der Patienten, die zu Studienbeginn über 65 Jahre alt waren, betrug 42,6%, und 12,1% waren älter als 75 Jahre.

Vibegron 75 mg war bei der Behandlung der Symptome einer ÜAB innerhalb von 2 Wochen wirksam. Die Wirksamkeit blieb über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum erhalten (die Ergebnisse sind unten in Tabelle 2 dargestellt).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Weitere wichtige sekundäre Endpunkte schlossen den Anteil der Patienten ein, bei denen die durchschnittliche tägliche Anzahl der UUI-Episoden in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert um $\geq 75\%$ oder 100% gesunken war. Die Ergebnisse sind unterhalb dargestellt (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Die Langzeit- Sicherheit und Wirksamkeit von Vibegron 75 mg wurde über bis zu 52 Wochen in einer Phase-III-Verlängerungsstudie an 505 Patienten untersucht, die die 12-wöchige Phase-III-Studie (EMPOWUR) abgeschlossen hatten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Obgemsä® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu

Tabelle 2: Mittlere Ausgangswerte und Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 12 für Miktionshäufigkeit, Dranginkontinenzepisoden, Episoden mit imperativem Harndrang, Gesamtinkontinenzepisoden und Miktionsvolumen

Parameter	Placebo	Vibegron 75 mg	Tolterodin Retard 4 mg
Durchschnittliche tägliche Anzahl an Miktionen^a			
Mittlerer Ausgangswert (n)	11,8 (520)	11,3 (526)	11,5 (417)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	-1,3 (475)	-1,8 (492)	-1,6 (378)
Differenz zu Placebo	-0,5		-0,3
95 %-Konfidenzintervall	-0,8; -0,2		-0,6; 0,1
p-Wert	< 0,001 ^{d,e}		0,0988
Durchschnittliche tägliche Anzahl an Dranginkontinenzepisoden^c			
Mittlerer Ausgangswert (n)	3,5 (405)	3,4 (403)	3,4 (319)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	-1,4 (372)	-2,0 (383)	-1,8 (286)
Differenz zu Placebo	-0,6		-0,4
95 %-Konfidenzintervall	-0,9; -0,3		-0,7; -0,1
p-Wert	< 0,0001 ^{d,e}		0,0123
Durchschnittliche tägliche Anzahl an Episoden mit „sofortigem Miktionsverlangen“^a (imperativer Harndrang)			
Mittlerer Ausgangswert (n)	8,1 (520)	8,1 (526)	7,9 (417)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	-2,0 (475)	-2,7 (492)	-2,5 (378)
Differenz zu Placebo	-0,7		-0,4
95 %-Konfidenzintervall	-1,1; -0,2		-0,9; 0,0
p-Wert	0,002 ^{d,e}		0,0648
Durchschnittliche tägliche Gesamtzahl an Inkontinenzepisoden^c			
Mittlerer Ausgangswert (n)	4,2 (405)	4,1 (403)	4,1 (319)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	-1,6 (372)	-2,3 (383)	-2,0 (286)
Differenz zu Placebo	-0,7		-0,5
95 %-Konfidenzintervall	-1,0; -0,4		-0,8; -0,1
p-Wert	< 0,0001 ^{d,e}		0,0074
Durchschnittliches Miktionsvolumen (ml)^a			
Mittlerer Ausgangswert (n)	148 (514)	155 (524)	147 (415)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	2 (478)	24 (490)	16 (375)
Differenz zu Placebo	21		13
95 %-Konfidenzintervall	14; 28		9; 22
p-Wert	< 0,0001 ^{d,e}		< 0,001

^a FAS-Population: Full Analysis Set. Alle randomisierten Patienten mit ÜAB, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfpräparat erhalten haben und für die mindestens eine auswertbare Änderung gegenüber der Miktionsmessung zu Studienbeginn vorlag.

^b Kleinste-Quadrate-Mittelwert, adjustiert für Behandlung, Ausgangswert, Art der ÜAB (nur bei FAS-Analysen), Geschlecht, geographische Region, Studientermin und Interaktion zwischen Studientermin und Behandlung.

^c FAS-I-Population: angewendet für die Inkontinenzendpunkte; Patienten in der FAS-Population mit ÜAB nass zu Studienbeginn und mindestens 1 auswertbaren Änderung gegenüber der Dranginkontinenzmessung zu Studienbeginn.

^d Statistisch signifikant.

^e Im multiplen Testverfahren eingeschlossene Parameter. Die Hypothese wurde nur für Vibegron-Placebo getestet.

Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere C_{max} und AUC von Vibegron stiegen mehr als dosisproportional bis zu 600 mg nach einmaliger und 400 mg nach wiederholter Gabe an. Steady-State-Konzentrationen werden bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 7 Tagen erreicht. Das

mittlere Akkumulationsverhältnis (Rac) betrug 1,7 für C_{max} und 2,4 für AUC_{0-24 h}. Die mediane T_{max} von Vibegron beträgt ungefähr 1 bis 3 Stunden.

Die orale Verabreichung von Vibegron 75 mg als zerkleinerte Filmtablette gemischt mit 15 ml Apfelmus führte nicht zu klinisch bedeutsamen Veränderungen der Pharmakokinetik von Vibegron im Vergleich zur Verabreichung als intakte Vibegron 75 mg Filmtablette. Daher kann Vibegron zur Verabreichung mit weicher Nahrung zerkleinert werden.

Einfluss von Nahrung

Die Einnahme einer 75-mg-Tablette zu einer fettreichen Mahlzeit hatte eine Verringerung der C_{max} und AUC von Vibegron um 63 % bzw. 37 % zur Folge. Der Einfluss von Nahrung schien im Steady State geringer zu sein (unveränderte AUC und 30 % geringere C_{max}). In den Phase-III-Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit wurde Vibegron mit oder ohne Nahrung verabreicht. Entsprechend kann Vibegron mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen nach oraler Verabreichung beträgt 9 120 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Vibegron beim Menschen beträgt ungefähr 50 %. Das durchschnittliche Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis beträgt 0,9.

Biotransformation

Vibegron wird über Oxidation und direkte Glucuronidierung metabolisiert, jedoch ist die Metabolisierung kein hauptsächlichlicher Ausscheideweg. Vibegron ist nach einmaliger Anwendung von ¹⁴C-Vibegron die hauptsächlich zirkulierende Verbindung. Im menschlichen Plasma wurde ein wichtiger Metabolit nachgewiesen, ein Glucuronid der Phase II, das 12 % bis 14 % der Gesamtexposition ausmacht. Alle rekombinanten UGT-Enzyme, die *in vitro* untersucht wurden, zeigten einen gewissen Metabolismus von Vibegron (hauptsächlich UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B10, UGT2B15). Obwohl *in vitro*-Studien auf eine Beteiligung von CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von Vibegron hinweisen, zeigen *in vivo*-Ergebnisse, dass diese Isoenzyme für die Elimination insgesamt eine begrenzte Rolle spielen.

Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit (t_{1/2}) nach wiederholter Verabreichung beträgt zwischen 59 bis 94 Stunden bei jüngeren und älteren Probanden und die effektive Halbwertszeit über alle Populationen hinweg beträgt 31 Stunden.

Nach oraler Gabe von 100 mg ¹⁴C-Vibegron an gesunde Probanden wurden etwa 59 % der radioaktiv markierten Substanz im Stuhl und 20 % im Urin nachgewiesen. Unverändertes Vibegron machte den größten Teil der ausgeschiedenen Radioaktivität (54 % der radioaktiv markierten Substanz im Stuhl und 19 % im Urin) aus. Der größte Teil der in den Fäkalien wiedergefundenen Dosis ist wahrscheinlich nicht resorbierte Substanz. Die Ausscheidung der unveränderten Substanz mit dem Urin ist ein wichtiger Ausscheidungsweg (etwa 50 % des absorbierten Vibegron). Die biliäre Ausscheidung der unveränderten Substanz kann ebenfalls zur Ausscheidung beitragen, während der hepatische Metabolismus eine geringe Rolle zu spielen scheint.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min) erhöhte die einmalige Gabe von 100 mg Vibegron die mittlere C_{max} und AUC um:

- das 1,6- bzw. 2,1-fache bei Probanden mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (60 ≤ GFR < 90 ml/min),

Tabelle 3: Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: Dranginkontinenz 75 % und 100 % Responderanalyse in Woche 12 – FAS-I (umfasste Patienten in der FAS-Population mit nasser ÜAB bei Studienbeginn, die mindestens eine auswertbare Veränderung gegenüber der UUI-Messung zu Beginn der Studie aufwiesen)

Parameter	Placebo N = 405	Vibegron 75 mg N = 403	Tolterodin Retard 4 mg N = 319
Patienten mit Reduktion der Dranginkontinenz gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 75 % in Woche 12			
Geschätzt n (%)	133 (32,8)	199 (49,3)	135 (42,2)
Aktiv – Placebo^a			
Differenz nach CMH		16,5	9,4
95 %-KI		[9,7; 23,4]	[2,1; 16,7]
p-Wert		< 0,0001 ^{b, c}	0,0120
Patienten mit Reduktion der Dranginkontinenz um 100 % gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12			
Geschätzt n (%)	77 (19,0)	102 (25,3)	67 (20,9)
Aktiv – Placebo^a			
Differenz nach CMH		6,3	1,9
95 %-KI		[0,4; 12,1]	[-4,1; 7,8]
p-Wert		0,0360 ^{b, c}	0,5447

Hinweise: Werte, die in den analysierten Wochen aus beliebigem Grund fehlten, wurden mittels MI imputiert.

Die angegebenen Häufigkeiten und der für die Prozentangaben verwendete Denominator basierten auf den Patienten in der FAS-I-Population und der randomisierten Behandlung.

* Der geschätzte Anteil verwendet das SAS-Verfahren MIANALYZE mit standardmäßiger Effektschätzung mit multipler Imputation.

^a Die Differenz bei Anteil und entsprechendem KI und p-Wert wurde mittels Risikodifferenzschätzung nach Cochran-Mantel-Haenszel berechnet, stratifiziert nach Geschlecht (männlich oder weiblich) und mit von Greenland und Robins vorgeschlagenen Gewichtungen.

^b Statistisch signifikant.

^c Eingeschlossene Vergleiche im multiplen Testverfahren. Vergleiche zwischen Tolterodin Retard und Placebo werden berücksichtigt.

- das 2,0- bzw. 1,6-fache bei Probanden mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ($30 \leq \text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$),
- das 1,8- bzw. 1,2-fache bei Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$).

Bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ($15 \text{ ml/min} < \text{GFR} < 90 \text{ ml/min}$ und nicht dialysepflichtig) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Vibegron wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/min}$ mit oder ohne Hämodialyse) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion erhöhte die einmalige Gabe von 100 mg Vibegron die mittlere C_{max} und AUC um das 1,3- bzw. 1,3-fache bei Probanden mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A und B) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde Vibegron nicht untersucht und wird daher bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Andere besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Vibegron zeigte keine klinisch bedeutsamen Unterschiede auf der Basis von Alter (untersuchter Bereich: 18 bis 93 Jahre), Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Herkunft.

Das Gewicht (untersuchter Bereich: 39 bis 161 kg) hatte in der Verteilung in der pharmakokinetischen Analyse der Bevölkerung einen mäßigen Einfluss auf die Clearance und das zentrale Verteilungsvolumen. Der Anstieg der Vibegron-Expositionen aufgrund von Gewichtsunterschieden wird daher nicht als klinisch bedeutsam angesehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vibegron zeigte für Kaninchen und Ratten im Vergleich zum Menschen eine 9- bzw. 78-mal geringere β_3 -AR-Potenz *in vitro*. Daher sind die Sicherheitsabstände für potenzielle β_3 -AR-vermittelte Auswirkungen auf die Entwicklung oder Reproduktion entsprechend geringer als für nicht- β_3 -AR-bezogene Wirkungen.

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung nach oraler Verabreichung von Vibegron im Zeitraum der Organogenese bei einer Exposition (AUC) beobachtet, die etwa das 275-Fache (bei Ratten) bzw. 285-Fache (bei

Kaninchen) der klinischen Exposition bei der empfohlenen humanen Dosis (recommended human dose = RHD) von 75 mg Vibegron / Tag betrug. Bei Kaninchen wurden bei einer Exposition, die ca. dem 898-Fachen der klinischen Exposition (AUC) bei der RHD entsprach, bei Vorliegen maternaler Toxizität eine verzögerte fetale Skelettossifikation und verminderte fetale Körpergewichte beobachtet. Bei Ratten, die während der Trächtigkeit und Laktation Vibegron erhielten, wurden bei dem 89-Fachen der klinischen Exposition bei der RHD keine Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet. Bei Nachkommen wurde bei einer Exposition, die ca. dem 458-Fachen der klinischen Exposition (AUC) bei der RHD entsprach, bei Vorliegen maternaler Toxizität eine Entwicklungstoxizität beobachtet.

Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Vibegron an postnatal laktierende Ratten wurde in der Milch Radioaktivität nachgewiesen.

Bei Dosen von bis zu 300 mg/kg/Tag, die mit einer systemischen Exposition (AUC) von mindestens dem 275-Fachen der Exposition beim Menschen bei einer RHD von 75 mg/Tag verbunden waren, wurden bei weiblichen oder männlichen Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Bei Gabe von 1 000 mg/kg/Tag an weibliche Ratten, was mit einer geschätzten systemischen Exposition (AUC) des 1 867-Fachen der Exposition beim Menschen bei der RHD von 75 mg/Tag verbunden war, wurden allgemeine Toxizität, verminderte Fruchtbarkeit und verminderte Fertilität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Hypromellose (E 464)
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times \text{H}_2\text{O}$ (E 172)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, vierkantiger oder runder HDPE-Flasche, verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) und einer inneren Versiegelung mit einer Schicht aus Polyethylen (PE), die in Kontakt

mit den Tabletten steht. Jede Flasche enthält 7, 30 oder 90 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1822/001 7 Filmtabletten in einer Rundflasche
EU/1/24/1822/002 30 Filmtabletten in einer Rundflasche
EU/1/24/1822/003 90 Filmtabletten in einer Rundflasche
EU/1/24/1822/004 7 Filmtabletten in einer Vierkantflasche
EU/1/24/1822/005 30 Filmtabletten in einer Vierkantflasche
EU/1/24/1822/006 90 Filmtabletten in einer Vierkantflasche

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27.06.2024

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

