

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 17. Januar 2019

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	3
4.	Verfahrensablauf .....	3
5.	Anlage .....	5

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nr. 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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich keine Änderungen ergeben

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

- Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs „Desfesoterodin“ mit der Vergleichsgröße 3900

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 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 2 Anlage I zum 4. Kapitel Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung des Wirkstoffs Desfesoterodin kein Änderungsbedarf.

Im Stellungnahmeverfahren wurde unter anderem angeführt, dass die Ermittlung der Vergleichsgröße für Desfesoterodin nicht sachgerecht sei und somit nicht den gesetzlichen Vorgaben entspreche. Die Berechnung der Vergleichsgröße ohne die entsprechenden Verordnungszahlen zu Desfesoterodin sei ein methodischer Fehler. Weiterhin sei eine intellektuelle Prüfung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss zu der mathematisch ermittelten Vergleichsgröße von Desfesoterodin im Vergleich zu Fesoterodin nicht erfolgt. Desfesoterodin als aktiver Metabolit von Fesoterodin habe eine höhere pharmakologische Wirkung, wodurch die Vergleichsgröße hätte niedriger sein müssen. Die pharmakologische Wirkung sei jedoch ein Kriterium für die Festbetragsgruppenbildung.

Die für den Wirkstoff Desfesoterodin in der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 vorgesehene Vergleichsgröße ist sachgerecht festgelegt. Die Ermittlung der Vergleichsgrößen für Festbetragsgruppen nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V erfolgt gemäß § 2 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Diese Regelung umfasst Wirkstoffe mit Dauertherapie oder Mischformen aus Dauertherapie und zyklischer Therapie, die eine unterschiedliche Applikationsfrequenz innerhalb von 24 Stunden besitzen. Die Vergleichsgrößenberechnung erfolgt stichtagsbezogen auf Basis der zuletzt verfügbaren Verordnungsdaten (Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V). Das Abrunden der prozentualen Verordnungsanteile und die darauffolgende Addition von 1 ermöglichen es, auch Wirkstärken zu berücksichtigen, für die stichtagsbezogen noch keine Verordnungszahlen vorliegen. Diese fließen dann mit dem Gewichtungswert 1 in die Berechnung der Vergleichsgröße ein, sodass der GKV-relevante Arzneimittelmarkt der Festbetragsgruppe vollständig abgebildet wird. Diese Vorgehensweise gewährleistet eine Gleichbehandlung sämtlicher Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe, indem sie im Ausgangspunkt alle zu wirkstoffgleichen Arzneimitteln ausgebotenen Wirkstärken berücksichtigt und insofern für alle in der Festbetragsgruppe zusammengefassten Wirkstoffe denselben Vergleichsmaßstab zugrunde legt. Dabei ist es sachgerecht und übergangsweise hinzunehmen, für neu in den Markt eingeführte Wirkstoffe nur auf die tatsächlich vorhandenen Wirkstärken zunächst ohne Verordnungsgewichtung abzustellen.

Im Weiteren handelt es sich bei der hier vorliegenden Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika“ um eine Festbetragsgruppe der Stufe 3. Nach der Gesetzessystematik erfolgt bei der Stufe 3 die Gruppenbildung auf der Ebene einer therapeutisch vergleichbaren Wirkung, insbesondere von Arzneimittelkombinationen. Die pharmakologische Vergleichbarkeit und die chemische Verwandtschaft sind Kriterien der Gruppenbildung der Stufe 2 und sind bei Festbetragsgruppen der Stufe 3 daher grundsätzlich nicht zu berücksichtigen. Unbenommen davon spielt die pharmakologische Wirkung über den Einfluss der Wirkstärke hinaus bei der Vergleichsgrößenberechnung gemäß § 2 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses keine Rolle.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. April 2018 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10

Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Dezember 2018 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10.04.2018	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	10.07.2018	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	13.08.2018	Beratung über eingegangene Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	11.09.2018	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22.10.2018	Durchführung der mündlichen Anhörung und Auswertung
Unterausschuss Arzneimittel	11.12.2018	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17.01.2019	Beschlussfassung

Berlin, den 17. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Anlage

## Arzneimittel-Daten

### Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Urologische Spasmolytika Gruppe: 1  <b><u>Wirkstoff</u></b> <b>Desfesoterodin</b>	Retardtabletten	2600 µg = 0,7 wvg 5200 µg = 1,3 wvg  (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	28, 56, 98	Tovedeso	Ratiopharm

**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	10099
<b>Desfesoterodin (neu)</b> <b>Desfesoterodin succinat (neu)</b>	<b>3900</b>
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	4634
Propiverin Propiverin hydrochlorid	25556
Solifenacin Solifenacin succinat	5027
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	2940
Trospiumchlorid	51634

<b>Wirkstoff</b>	<b>Desfesoterodin</b>
Präparat	Tovedeso
Hersteller	Ratiopharm
Darreichungsform	Retardtabletten
Einzelwirkstärke	2600 µg = 0,7 wvg 5200 µg = 1,3 wvg
Packungsgröße	28, 56, 98

\* 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> .

\*\* Gruppe befindet sich im Beschlussverfahren des G-BA zur Eingruppierung des Wirkstoffs Mirabegron

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff /-base</b>	<b>Einzelwirk- stärke</b>	<b>Verordnungs- anteil in %</b>	<b>Gewichtungs- wert</b>	<b>gewichtete Einzel- wirkstärke</b>
Desfesoterodin (neu)	2600	0,0	1	2600
Desfesoterodin (neu)	5200	0,0	1	5200

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Summe der gewichteten Wirkstärken</b>	<b>Summe der Gewichtungswerte</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte</b>
Desfesoterodin (neu)	7800	2	3900

**Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

**gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

**singuläres Anwendungsgebiet:**

kein

**Präparate im singulären Anwendungsgebiet:**

kein

<b>Wirkstoff</b>	<b>Indikationsbereiche</b>	<b>Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)</b>	<b>Applikationsfrequenz (Fachinformation)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF)</b>
Darifenacin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
Desfesoterodin (neu)	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
Propiverin	Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2,3	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	

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoff</b>	<b>vorläufige Vergleichsgröße (vVG)</b>	<b>Applikationsfaktor (APF)</b>	<b>Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF</b>
Desfesoterodin (neu)	3900	1	3900

**Festbetragsstufe 3**

**Festbetragsgruppe:**

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe 1**

<b>Wirkstoffe</b>	<b>Vergleichsgröße</b>
Darifenacin	10099
Darifenacin hydrobromid	
Desfesoterodin (neu)	3900
Desfesoterodin succinat (neu)	
Fesoterodin	4634
Fesoterodin fumarat	
Propiverin	25556
Propiverin hydrochlorid	
Solifenacin	5027
Solifenacin succinat	
Tolterodin	2940
Tolterodin (R,R)-tartrat	
Trospiumchlorid	51634

**Gruppenbeschreibung:** verschreibungspflichtig  
feste orale Darreichungsformen  
Filmdoubletten, 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**

**gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

**singuläres Anwendungsgebiet:**

kein

**Präparate im singulären Anwendungsgebiet:**

kein

<b>Wirkstoff</b>	<b>Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase</b>	<b>Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase</b>
Darifenacin	x	
Desfesoterodin (neu)	x	
Fesoterodin	x	
Propiverin	x	x
Solifenacin	x	
Tolterodin	x	
Trospiumchlorid	x	x

**Urologische Spasmolytika**

**Gruppe: 1**

**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	10099
Fesoterodin Fesoterodin fumarat	FETE	4634
Propiverin Propiverin hydrochlorid	PRPI	25556
Solifenacin Solifenacin succinat	SOFE	5027
Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat	TODI	2940
Tropiumchlorid	TRPI	51634

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
0,1	30	18,99	16,59
0,1	50	23,79	19,94
0,1	100	35,20	27,94
0,18	28	20,72	17,80
0,18	49	27,27	22,38
0,18	98	41,78	32,55
0,19	30	21,60	18,42
0,19	50	27,98	22,88
0,19	100	43,11	33,47
0,23	28	21,84	18,59
0,23	30	22,54	19,08
0,23	50	29,46	23,92
0,23	98	45,29	35,01
0,23	100	45,93	35,45

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
0,29	30	23,78	19,93
0,29	50	31,45	25,31
0,29	100	49,69	38,08
0,36	28	24,19	20,24
0,36	49	33,08	26,47
0,36	98	52,76	40,25
0,39	30	25,56	21,18
0,39	50	34,30	27,31
0,39	84	48,56	37,28
0,39	100	55,09	41,86
0,47	28	25,83	21,40
0,47	30	26,81	22,06
0,47	50	36,30	28,69
0,47	98	57,98	43,89
0,47	100	58,86	44,51
0,53	28	26,64	21,94
0,53	49	37,18	29,32
0,53	56	40,61	31,73
0,53	98	60,52	45,66
0,58	30	28,35	23,13
0,58	50	38,76	30,43
0,58	84	55,73	42,30
0,58	100	63,51	47,75
0,67	14	20,17	17,41
0,67	28	28,35	23,13
0,67	56	43,84	33,97
0,67	84	58,67	44,36
0,67	100	66,95	50,17
0,74	28	29,13	23,69
0,74	49	41,33	32,23
0,74	98	68,39	51,16
0,75	30	30,43	24,60
0,75	50	42,08	32,75

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*</b>
0,75	90	64,38	48,36
0,87	30	31,75	25,51
0,87	50	44,18	34,22
0,87	100	73,78	54,95
0,93	28	31,05	25,03
0,93	49	44,54	34,49
0,93	50	45,17	34,93
0,93	98	74,46	55,43
1,07	28	32,32	25,93
1,07	49	46,68	35,97
1,07	98	78,49	58,25
1,16	30	34,56	27,48
1,16	100	82,28	60,88
1,35	14	23,49	19,74
1,35	28	34,63	27,54
1,35	56	55,70	42,29
1,35	100	87,19	64,33
1,49	28	35,69	28,26
1,49	49	52,29	39,90
1,49	98	89,11	65,66
1,5	30	37,38	29,45
1,5	50	53,18	40,53
1,5	90	83,42	61,69
1,6	28	36,45	28,82
1,6	49	53,60	40,82
1,6	98	91,59	67,41

PZN	Artikelname	Anbietername	Darreichungsform ABDA-DB	Menge	NG	APU / HAP	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
12447982	TOVEDESO 3,5 mg Retardtabletten	ratiopharm	Retard-Tabletten	28	N1	15,98	17,18	31,19	-,-
13754829	TOVEDESO 3,5 mg Retardtabletten	ratiopharm	Retard-Tabletten	56	N2	29,59	31,22	48,40	-,-
12447999	TOVEDESO 3,5 mg Retardtabletten	ratiopharm	Retard-Tabletten	98	N3	48,40	50,62	72,17	-,-
12448013	TOVEDESO 7 mg Retardtabletten	ratiopharm	Retard-Tabletten	28	N1	21,44	22,82	38,09	-,-
13754835	TOVEDESO 7 mg Retardtabletten	ratiopharm	Retard-Tabletten	56	N2	40,90	42,89	62,70	-,-
12448042	TOVEDESO 7 mg Retardtabletten	ratiopharm	Retard-Tabletten	98	N3	65,66	68,43	94,00	-,-

**6 Artikel insgesamt**

TOVEDESO 3,5 mg Retardtabletten	28 St	RATIO	Taxe-EK:	17,18
P 12 447 982 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	31,19

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Tabl. enthält:

-  Desfesoterodin succinat 3,5 mg
-  entspricht: Desfesoterodin 2,6 mg
-  Cellulose, mikrokristalline
-  Povidon K25
-  Hypromellose 2208
-  Lactose-1-Wasser 11,175 mg
-  Magnesium stearat (pflanzlich)
-  Hypromellose 2910
-  Glycerol 85%
-  Titandioxid
-  Indigodisulfonsäure, Aluminiumsalz

Bearbeitungsstand: 13.02.2018

TOVEDESO 7 mg Retardtabletten	28 St	RATIO	Taxe-EK:	22,82
P 12 448 013 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	38,09

Pharmazie – Inhaltsstoffe

1 Tabl. enthält:

-  Desfesoterodin succinat 7 mg
-  entspricht: Desfesoterodin 5,2 mg
-  Cellulose, mikrokristalline
-  Povidon K25
-  Hypromellose 2208
-  Lactose-1-Wasser 11,175 mg
-  Magnesium stearat (pflanzlich)
-  Hypromellose 2910
-  Glycerol 85%
-  Titandioxid
-  Indigodisulfonsäure, Aluminiumsalz

Bearbeitungsstand: 13.02.2018

TOVEDESO 7 mg Retardtabletten	28 St	RATIO	Taxe-EK:	22,82
P 12 448 013 Arzneimittel, Verschr.pflicht		im Handel	Taxe-VK:	38,09

Anbieter	
<b>Basisdaten</b>	
Anbiernummer	25137
Name	ratiopharm GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	RATIO
Listen-/Etikettenbez (LF)	ratiopharm
<b>Hauptadresse</b>	
Straße:	Graf-Arco-Str. 3
Ort:	89079 Ulm/Donau
Land:	Deutschland (D)
IDF:	3087881
<b>Weitere Adressen</b>	
Großkundenanschrift:	89070 Ulm/Donau
Land:	Deutschland (D)
IDF:	3087881
Telefon	07 31/ 4 02-02
Telefax	07 31/ 4 02-78 32
Internet	<a href="http://www.ratiopharm.de">www.ratiopharm.de</a>
DFÜ für Bestellungen	08 00/ 6 17 35 23
<b>Med.-wiss. Information</b>	
Telefon	08 00/ 8 00 50 22
Telefax	08 00/ 5 89 40 83
<b>Retouren</b>	
Telefon	08 00/ 8 00 50 12
Telefax	08 00/ 6 73 78 97
<b>KundenService</b>	
Auftragsann.,Angeb./Bestell.f.Offiz.Bed.u.Ausk.über Lieferfähigkeit:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 10
Telefax	08 00/ 8 00 50 11
f.Krankenhaus-Versorg.Krankenhaus Apo.:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 13
Telefax	08 00/ 8 00 50 14
Med.-wissenschaftl. Fragen:	
Telefon	08 00/ 8 00 50 22
Telefax	08 00/ 5 89 40 83
<b>Notfall-Telefon</b>	
außerhalb der Geschäftszeiten:	
Telefon	0 69/ 3 05-1 66 22

---

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

---

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Tovedeso<sup>®</sup> 3,5 mg Retardtabletten*

*Tovedeso<sup>®</sup> 7 mg Retardtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Tovedeso<sup>®</sup> 3,5 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 3,5 mg Desfesoterodinsuccinat, entsprechend 2,6 mg Desfesoterodin.

*Tovedeso<sup>®</sup> 7 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 7 mg Desfesoterodinsuccinat, entsprechend 5,2 mg Desfesoterodin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält 11,175 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

*Tovedeso<sup>®</sup> 3,5 mg Retardtabletten*

Die 3,5-mg-Tabletten sind hellblau, oval, bikonvex, haben einen Filmüberzug und die Abmessungen 11,6 mm x 6,35 mm und tragen auf einer Seite die Prägung „3,5“.

*Tovedeso<sup>®</sup> 7 mg Retardtabletten*

Die 7-mg-Tabletten sind blau, oval, bikonvex, haben einen Filmüberzug und die Abmessungen 11,6 mm x 6,35 mm und tragen auf einer Seite die Prägung „7“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1. Anwendungsgebiete

*Tovedeso<sup>®</sup>* wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und/oder imperativem Harndrang und/oder Dranginkontinenz, wie sie bei dem Syndrom der überaktiven Blase vorkommen können.

### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 3,5 mg einmal täglich. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 7 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 7 mg.

Die volle Wirksamkeit der Behandlung wurde nach 2-8 Wochen beobachtet. Daher wird empfohlen, den individuellen Behandlungserfolg nach 8 Wochen zu überprüfen.

Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion, die gleichzeitig starke CYP3A4-Hemmer erhalten, beträgt die Tageshöchstdosis von *Tovedeso<sup>®</sup>* 3,5 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

*Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion*

Aus der folgenden Tabelle sind die Empfehlungen für die Tagesdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion mit und ohne gleichzeitige Anwendung von mäßigen oder starken CYP3A4-Hemmern (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.2) ersichtlich.

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

		Mäßige <sup>(3)</sup> oder starke <sup>(4)</sup> CYP3A4-Hemmer		
		keine	mäßige	starke
Nierenfunktions-einschränkung <sup>(1)</sup>	leicht	3,5 → 7 mg <sup>(2)</sup>	3,5 mg	zu vermeiden
	mäßig	3,5 → 7 mg <sup>(2)</sup>	3,5 mg	kontraindiziert
	schwer	3,5 mg	zu vermeiden	kontraindiziert
Leberfunktions-einschränkung	leicht	3,5 → 7 mg <sup>(2)</sup>	3,5 mg	zu vermeiden
	mäßig	3,5 mg	zu vermeiden	kontraindiziert

<sup>(1)</sup> Leicht: GFR 50-80 ml/min; mäßig: GFR 30-50 ml/min; schwer: GFR < 30 ml/min  
<sup>(2)</sup> Vorsichtige Dosiserhöhung (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2)  
<sup>(3)</sup> Mäßige CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5)  
<sup>(4)</sup> Starke CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5)

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung ist Tovedeso<sup>®</sup> kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Desfesoterodin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die Tabletten werden einmal täglich mit etwas Flüssigkeit eingenommen und unzerkaut geschluckt. Tovedeso<sup>®</sup> kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### 4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Desfesoterodin), Fesoterodin oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Harnretention
- Magenretention
- Nicht ausreichend behandeltes oder unbehandeltes Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
- Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leber- oder Nierenfunktion
- Schwere Colitis ulcerosa
- Toxisches Megakolon

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tovedeso<sup>®</sup> sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- klinisch relevanten obstruktiven Harnabflussstörungen mit dem Risiko eines Harnverhalts (z. B. klinisch relevante Vergrößerung der Prostata bei benigner Prostatahyperplasie, siehe Abschnitt 4.3),

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

- obstruktiven gastrointestinalen Störungen (z. B. Pylorusstenose),
- gastroösophagealem Reflux und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln (wie oralen Bisphosphonaten), die eine Ösophagitis verursachen oder verstärken können,
- verminderter gastrointestinaler Motilität,
- autonomer Neuropathie,
- ausreichend behandeltem Engwinkelglaukom.

Bei der Verschreibung oder bei einer Dosiserhöhung von Desfesoterodin bei Patienten, bei denen eine verstärkte Exposition zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.1), ist Vorsicht geboten:

- eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2)
- eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2)
- gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4-Hemmern (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5)
- gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2D6-Hemmers (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)

## Dosiserhöhungen

Bei Patienten mit mehreren dieser Faktoren ist eine zusätzliche Erhöhung der Exposition zu erwarten und dosisabhängige antimuskarische Nebenwirkungen sind wahrscheinlich. Bei Personen, bei denen die Dosis auf 7 mg einmal täglich erhöht werden kann, sollten vor einer Dosiserhöhung das individuelle Ansprechen und die Verträglichkeit überprüft werden.

Bevor eine Behandlung mit Antimuskarinika in Betracht gezogen wird, müssen organische Ursachen ausgeschlossen werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit einer neurogenen Ursache für die Detrusorüberaktivität noch nicht untersucht.

Andere Ursachen für häufiges Wasserlassen (Behandlung von Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung) müssen vor der Behandlung mit Desfesoterodin abgeklärt werden. Falls eine Harnwegsinfektion vorliegt, müssen geeignete medizinische Maßnahmen ergriffen bzw. eine antibakterielle Therapie eingeleitet werden.

## Angioödem

Unter Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, wurde über das Auftreten eines Angioödems berichtet, in einigen Fällen bereits nach der ersten Einnahme. Wenn ein Angioödem auftritt, sollte Desfesoterodin abgesetzt und unverzüglich eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

## Starke CYP3A4-Induktoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Desfesoterodin mit starken CYP3A4-Induktoren (d. h. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

## QT-Verlängerung

Tovedeso<sup>®</sup> ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, bei denen das Risiko einer QT-Verlängerung besteht (z. B. Hypokaliämie, Bradykardie und gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern), und bei Patienten mit manifesten vorbestehenden Herzerkrankungen (z. B. ischämische Herzkrankheit, Arrhythmie, Herzinsuffizienz) (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt ganz besonders, wenn starke CYP3A4-Hemmer eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

## Lactose

Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakologische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Desfesoterodin und anderen Antimuskarinika oder Arzneimitteln mit anticholinergen Wirkungen (z. B. Amantadin, trizyklische Antidepressiva, bestimmte Neuroleptika) muss mit Vorsicht erfolgen, da es zu verstärkten therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen kommen kann (z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit, Benommenheit, Harnverhalt). Desfesoterodin kann die Wirkung von Arzneimitteln vermindern, die die Motilität des Gastrointestinaltrakts anregen, wie z. B. Metoclopramid.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Desfesoterodin in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen keine Hemmung von CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4 und keine Induktion von CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 oder 3A4 herbeiführt. Demzufolge hat Desfesoterodin wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Clearance von Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden.

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

## CYP3A4-Hemmer

### *Starke CYP3A4-Hemmer*

Bei Hemmung von CYP3A4 durch gleichzeitige Gabe von Ketoconazol 200 mg zweimal täglich kam es bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern zu einem Anstieg von  $C_{\max}$  (Plasmaspitzenkonzentration) und der AUC von Desfesoterodin um das 2,0- bzw. 2,3-Fache, bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern zu einer Zunahme um das 2,1- bzw. 2,5-Fache. Daher sollte die Höchstdosis von Desfesoterodin auf 3,5 mg begrenzt werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A4-Hemmer (z. B. Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir [und alle durch Ritonavir verstärkten Therapien mit Proteasehemmern], Saquinavir und Telithromycin) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Mäßige CYP3A4-Hemmer*

Bei Blockade von CYP3A4 durch gleichzeitige Gabe des mäßigen CYP3A4-Hemmers Fluconazol 200 mg zweimal täglich über 2 Tage kam es zu einem Anstieg von  $C_{\max}$  und der AUC von Desfesoterodin um ungefähr 19 % bzw. 27 %. Eine Anpassung der Dosierung in Gegenwart mäßiger CYP3A4-Hemmer (z. B. Erythromycin, Fluconazol, Diltiazem, Verapamil und Grapefruitsaft) wird nicht empfohlen.

### *Schwache CYP3A4-Hemmer*

Die Auswirkung schwacher CYP3A4-Hemmer (z. B. Cimetidin) wurde nicht untersucht; ein über den von mäßigen Inhibitoren hinausgehender Effekt ist nicht zu erwarten.

## CYP3A4-Induktoren

Bei Induktion von CYP3A4 durch die gleichzeitige Gabe von Rifampicin 600 mg einmal täglich kam es nach oraler Anwendung des Prodrugs von Desfesoterodin, Fesoterodin 8 mg, zu einer Reduzierung von  $C_{\max}$  und der AUC von Desfesoterodin um ungefähr 70 % bzw. 75 %.

Eine Induktion von CYP3A4 kann zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln führen. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

## CYP2D6-Hemmer

Die Wechselwirkung mit CYP2D6-Hemmern wurde klinisch nicht untersucht. Bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern sind die mittlere  $C_{\max}$  und die mittlere AUC von Desfesoterodin im Vergleich zu schnellen Metabolisierern um das 1,7- bzw. 2-Fache erhöht. Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2D6-Hemmers kann zu einer verstärkten Exposition und unerwünschten Ereignissen führen. Es kann eine Dosisreduktion auf 3,5 mg erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

## Orale Kontrazeptiva

Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, beeinträchtigt die Ovulationshemmung durch orale hormonale Kontrazeptiva nicht. In Gegenwart von Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, kommt es zu keinen Veränderungen der Plasmakonzentrationen von oralen Kombinationskontrazeptiva, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten.

## Warfarin

Eine klinische Studie an gesunden Probanden hat ergeben, dass die einmal tägliche Gabe von 8 mg Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die gerinnungshemmende Wirkung einer Einzeldosis von Warfarin hat.

## Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fesoterodin zeigen eine geringe Embryotoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher wird die Anwendung von Tovedeso<sup>®</sup> während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fesoterodin oder Desfesoterodin beim Menschen in die Muttermilch übergeht; daher wird empfohlen, während der Behandlung mit Tovedeso<sup>®</sup> nicht zu stillen.

### Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien zur Beurteilung der Wirkung von Fesoterodin auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Fesoterodinfumarat zeigte keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Mäusen und auch keine Effekte auf die Reproduktion oder die frühe embryonale Entwicklung des Fetus bei Mäusen in der nicht maternaltoxischen Dosis (nähere Angaben siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sollten auf das Fehlen von Daten zur Fertilität beim Menschen hingewiesen werden und Tovedeso<sup>®</sup> nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

## Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

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

Tovedeso<sup>®</sup> hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Lenken eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten, da es zu Nebenwirkungen wie verschwommenem Sehen, Schwindel und Somnolenz kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

### 4.8. Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, wurde im Rahmen von placebokontrollierten klinischen Studien an insgesamt 2859 Patienten mit überaktiver Blase untersucht, von denen 780 Placebo erhielten.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Fesoterodin kann die Behandlung leichte bis mittelschwere antimuskarinische Effekte verursachen, wie Mundtrockenheit, trockene Augen, Dyspepsie und Verstopfung. Ein Harnverhalt kann gelegentlich auftreten.

Mundtrockenheit, die einzige sehr häufige Nebenwirkung, trat mit einer Häufigkeit von 28,8 % in der Fesoterodin-Gruppe im Vergleich zu 8,5 % in der Placebo-Gruppe auf. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat im 1. Behandlungsmonat auf, mit Ausnahme von Fällen von Harnverhalt oder einem Restharnvolumen nach Blasenentleerung von mehr als 200 ml, die auch nach längerer Behandlungsdauer auftreten konnten, und zwar bei Männern häufiger als bei Frauen.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle gibt die Häufigkeit der unter der Behandlung mit Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, aufgetretenen Nebenwirkungen aus placebokontrollierten klinischen Studien wieder und aus den Erfahrungen nach der Markteinführung. Den in dieser Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen liegen folgende Angaben zur Häufigkeit zugrunde: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektionen	
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit		Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerzen	Dysgeusie Somnolenz	
Augenerkrankungen		trockene Augen	verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen			Tachykardie Palpitationen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		trockene Kehle	pharyngolaryngeale Schmerzen Husten trockene Nase	

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Bauchschmerzen Diarrhoe Dyspepsie Verstopfung Übelkeit	Bauchbeschwerden Flatulenz gastroösophagealer Reflux	
Leber- und Gallenerkrankungen			ALT-Erhöhung GGT-Erhöhung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag trockene Haut Pruritus	Angioödem Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie	Harnverhalt (einschließlich Restharngefühl, Miktionsstörung) verzögertes Wasserlassen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit	

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, wurden Fälle von markanten Leberenzym erhöhungen gemeldet, wobei sich die Auftretshäufigkeit nicht von derjenigen in der Placebo-Gruppe unterschied. Der Zusammenhang mit der Desfesoterodin-Behandlung ist unklar.

Bei 782 Patienten unter Behandlung mit 4 mg, 785 Patienten unter Behandlung mit 8 mg, 222 Patienten unter Behandlung mit 12 mg Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, und 780 Patienten unter Placebo wurden Elektrokardiogramme erstellt. Das frequenzkorrigierte QT-Intervall in der mit Fesoterodin behandelten Gruppe unterschied sich nicht von demjenigen in der Placebo-Gruppe. Die Inzidenz eines QTc  $\geq$  500 ms nach Behandlungsbeginn bzw. eines Anstiegs des QTc um  $\geq$  60 ms betrug 1,9 % (bei 4 mg Fesoterodin), 1,3 % (bei 8 mg Fesoterodin), 1,4 % (bei 12 mg Fesoterodin) und 1,5 % (bei Placebo). Die klinische Relevanz dieser Befunde hängt von den individuellen Risikofaktoren und der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Markteinführung wurden, vorwiegend während der ersten Wochen einer Therapie mit Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, Fälle von Harnverhalt beobachtet, die eine Katheterisierung notwendig machten. Diese betrafen hauptsächlich ältere männliche Patienten ( $\geq$  65 Jahre) mit einer Anamnese, die eine benigne Prostatahyperplasie vermuten ließ (siehe Abschnitt 4.4).

## 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9. Überdosierung

Eine Überdosierung mit Antimuskarinika einschließlich Desfesoterodin kann zu schweren anticholinergen Wirkungen führen. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Im Fall einer Überdosierung wird eine EKG-Überwachung empfohlen. Zudem müssen unterstützende Standardmaßnahmen ergriffen werden, um einer QT-Verlängerung wirksam zu begegnen. Fesoterodin wurde in klinischen Studien in Dosen von bis zu 28 mg/Tag sicher angewendet.

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

Zur Behandlung einer Desfesoterodin-Überdosierung müssen die Patienten einer Magenspülung unterzogen werden und Aktivkohle erhalten. Die Symptome sollten wie folgt behandelt werden:

- Schwere zentrale anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Halluzinationen, starke Erregung): mit Physostigmin behandeln
- Krämpfe bzw. ausgeprägte Erregung: mit Benzodiazepinen behandeln
- Respiratorische Insuffizienz: durch künstliche Beatmung behandeln
- Tachykardie: mit Betablockern behandeln
- Harnretention: durch Katheterisierung behandeln
- Mydriasis: mit Pilocarpin-Augentropfen und/oder durch Unterbringung des Patienten in einem abgedunkelten Raum behandeln

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04BD13

#### Wirkmechanismus

Desfesoterodin ist ein kompetitiver, spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist. Es ist der primäre aktive Metabolit von Fesoterodin und gilt als wichtigste pharmakologisch aktive Substanz von Fesoterodin. Fesoterodin wird als Prodrug von Desfesoterodin angesehen.

Fesoterodinfumarat wird schnell und umfangreich durch unspezifische Esterasen zu Desfesoterodin, einem 5-Hydroxymethyl-Derivat (5-HMT), hydrolysiert. Der Wirkmechanismus von Fesoterodin ist eine Blockade von Muskarinrezeptoren ( $M_1$ - $M_5$ ). Im Vergleich zu Fesoterodin ist die Affinität von Desfesoterodin für Muskarinrezeptoren um zwei Zehnerpotenzen größer. Da in den meisten Spezies Desfesoterodin schnell aus Fesoterodin durch Esterspaltung gebildet wird, kann Fesoterodin, im Gegensatz zu Desfesoterodin, nicht im Blutplasma nachgewiesen werden. Das trifft auf etliche Spezies zu, einschließlich Mensch und Maus, wobei die Maus die wichtigste nicht-klinische Spezies darstellt, die der pharmakokinetischen Situation beim Menschen am nächsten kommt. In beiden Spezies fungiert Fesoterodin als Prodrug, die Toxizität wird dabei durch die antimuskarinischen Effekte ausgelöst.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Da Fesoterodin aufgrund der pharmakologischen Wirkung seines Metaboliten Desfesoterodin wirkt, sind die Daten von Fesoterodin auch unmittelbar von Bedeutung für die Wirksamkeit und Sicherheit von Desfesoterodin.

Die Wirksamkeit der fixen Dosen von 4 mg und 8 mg Fesoterodin wurde im Rahmen von zwei randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien über 12 Wochen untersucht. Das mittlere Alter der in diese Studien aufgenommenen Patienten (79 % Frauen, 21 % Männer) betrug 58 Jahre (Bereich 19-91 Jahre). Insgesamt waren 33 % der Patienten  $\geq 65$  Jahre, und bei 11 % der Patienten lag das Alter bei  $\geq 75$  Jahren.

Am Ende der Behandlung wiesen die mit Fesoterodin behandelten Patienten im Vergleich mit den Patienten aus der Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante mittlere Verminderung der Anzahl der Miktionen je 24 Stunden sowie der Dranginkontinenzereignisse je 24 Stunden auf. Ebenso war die Erfolgsrate (Anteil der Patienten, die ihre Erkrankung auf einer 4-Punkte-Skala zur Einstufung des Behandlungserfolgs als „erheblich verbessert“ oder „verbessert“ beschrieben) unter Fesoterodin im Vergleich zu Placebo signifikant höher. Darüber hinaus konnte unter Fesoterodin die mittlere Veränderung des Ausscheidungsvolumens pro Miktion und die mittlere Veränderung in der Anzahl der Tage mit Kontinenz pro Woche (siehe folgende Tabelle 1) verbessert werden.

Tabelle 1: Mittlere Veränderungen primärer und ausgewählter sekundärer Endpunkte von den Ausgangswerten bis zum Behandlungsende

Parameter	Studie 1				Studie 2		
	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg	Aktives Vergleichspräparat	Placebo	Fesoterodin 4 mg	Fesoterodin 8 mg
Anzahl der Miktionen/24 h #							
	n=279	n=265	n=276	n=283	n=266	n=267	n=267

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

Ausgangswert	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Veränderung gegenüber Ausgangswert	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94
p-Wert		< 0,001	< 0,001			0,032	< 0,001
<b>Ansprechrate (Ansprechen auf Behandlung) #</b>							
	n=279	n=265	n=276	n=283	n=266	n=267	n=267
Ansprechrate	53,4 %	74,7 %	79,0 %	72,4 %	45,1 %	63,7 %	74,2 %
p-Wert		< 0,001	< 0,001			< 0,001	< 0,001
<b>Anzahl der Dranginkontinenzereignisse/24 h</b>							
	n=211	n=199	n=223	n=223	n=205	n=228	n=218
Ausgangswert	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Veränderung gegenüber Ausgangswert	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
p-Wert		0,001	< 0,001			0,003	< 0,001
<b>Anzahl der Tage mit Kontinenz pro Woche</b>							
	n=211	n=199	n=223	n=223	n=205	n=228	n=218
Ausgangswert	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Veränderung gegenüber Ausgangswert	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
p-Wert		0,007	< 0,001			< 0,001	< 0,001

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

Ausgeschiedenes Volumen pro Miktion (ml)							
	n=279	n=265	n=276	n=283	n=266	n=267	n=267
Ausgangswert	150	160	154	154	159	152	156
Veränderung gegenüber Ausgangswert	10	27	33	24	8	17	33
p-Wert		< 0,001	< 0,001			0,150	< 0,001

# primäre Endpunkte

## Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung von 4 mg und 28 mg Fesoterodin, Prodrug von Desfesoterodin, auf das QT-Intervall wurde im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, placebo- und positiv-kontrollierten (400 mg Moxifloxacin) Parallelgruppenstudie mit einmal täglicher Behandlung über 3 Tage an 261 Versuchspersonen beiderlei Geschlechts im Alter von 45 bis 65 Jahren umfassend untersucht. Die mittels Friedericia-Korrektur bestimmte Veränderung des QTc gegenüber dem Ausgangswert zeigte keine Unterschiede zwischen der Gruppe mit aktiver Behandlung und der Placebo-Gruppe.

## 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Desfesoterodin ist der aktive Metabolit von Fesoterodin (Prodrug).

### Resorption

Nach oraler Anwendung von Fesoterodin war die Ausgangssubstanz aufgrund der schnellen und umfangreichen Hydrolyse durch unspezifische Plasmaesterasen nicht mehr im Plasma messbar.

Nach oraler Verabreichung von äquimolaren Dosen Fesoterodin und Desfesoterodin waren die pharmakokinetischen Eigenschaften von Desfesoterodin nach Nahrungsaufnahme und im nüchternen Zustand äquivalent. Nach oraler Anwendung von Fesoterodin beträgt aufgrund des First-Pass-Effekts die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Desfesoterodin 52 %. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Desfesoterodin sind nach oraler Einzelgabe in Dosierungen von 3,5 bis 7 mg linear. Etwa 5 Stunden nach Verabreichung einer Retardformulierung mit Desfesoterodin werden Plasmaspitzenkonzentrationen von Desfesoterodin erreicht. Therapeutische Plasmaspiegel stellen sich bereits nach der ersten Anwendung von Desfesoterodin ein. Nach Mehrfachgabe kommt es zu keiner Kumulation.

Nach oraler Gabe von Desfesoterodin war die Exposition mit Desfesoterodin nach Nahrungsaufnahme im Vergleich zum nüchternen Zustand um 5-10 % erhöht. Obwohl Bioäquivalenz zwischen den Behandlungen nicht nachgewiesen werden konnte, wird der Unterschied als klinisch nicht relevant angesehen. Hinsichtlich Fesoterodin ist daher eine Anpassung der Dosis in Hinblick auf eine Nahrungsaufnahme nicht erforderlich. Nach Verabreichung des Arzneimittels nach Nahrungsaufnahme und im nüchternen Zustand weisen Fesoterodin und Desfesoterodin eine vergleichbare Pharmakokinetik auf.

### Verteilung

Die Bindung von Desfesoterodin an Plasmaproteine ist gering, wobei ungefähr 50 % an Albumin und Alpha-1-Säure-Glykoprotein gebunden werden. Nach intravenöser Infusion von Desfesoterodin beträgt das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State 169 l.

### Biotransformation

Nach oraler Anwendung der Ausgangsverbindung Fesoterodin wird es rasch und umfassend zu seinem aktiven Metaboliten Desfesoterodin hydrolysiert. Desfesoterodin unterliegt in der Leber unter Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 einer weiteren Verstoffwechslung zu seinen Carboxy- und N-Desisopropyl-Metaboliten. Darüber hinaus kann CYP2A6 bei der Bildung des N-Desisopropyl-Metaboliten beteiligt sein. Die mittlere  $C_{max}$  und die AUC des aktiven Metaboliten sind bei langsamen Metabolisierern im Vergleich zu schnellen Metabolisierern von CYP2D6 um das bis zu 1,7- bzw. 2-Fache erhöht. Nach der Verabreichung von R-Desfesoterodin als Retardformulierung, wurde beim R-Enantiomer keine *In-vivo*-Umwandlung beobachtet.

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

## Elimination

Die Verstoffwechslung in der Leber und die renale Ausscheidung tragen signifikant zur Elimination des aktiven Metaboliten bei. Nach oraler Anwendung von Fesoterodin wurden ungefähr 70 % der angewendeten Dosis in Form des aktiven Metaboliten (16 %), Carboxy-Metaboliten (34 %), Carboxy- N-Desisopropyl-Metaboliten (18 %) bzw. N-Desisopropyl-Metaboliten (1 %) im Urin wiedergefunden; ein geringerer Anteil (7 %) fand sich in den Fäzes. Nach oraler Anwendung liegt die terminale Halbwertszeit von Desfesoterodin nach oraler Verabreichung von Fesoterodin bei ca. 7 Stunden und ist abhängig von der Resorptionsrate.

## Alter und Geschlecht

Alters- und geschlechtsspezifische Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Die Pharmakokinetik von Desfesoterodin nach oraler Verabreichung von Fesoterodin wird durch Alter oder Geschlecht nicht wesentlich beeinflusst.

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 30 bis 80 ml/min) waren  $C_{max}$  und AUC von Desfesoterodin nach oraler Verabreichung von Fesoterodin gegenüber gesunden Probanden bis zu 1,5- bzw. 1,8-fach erhöht. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) zeigt sich eine Erhöhung von  $C_{max}$  und AUC um das 2,0- bzw. 2,3-Fache.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B) waren  $C_{max}$  und AUC von Desfesoterodin nach oraler Verabreichung von Fesoterodin gegenüber gesunden Probanden um das 1,4- bzw. 2,1-Fache erhöht. Die Pharmakokinetik von Fesoterodin wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht.

## Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Fesoterodin und Desfesoterodin wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

## 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien mit Fesoterodin (Prodrug von Desfesoterodin) zur Sicherheitspharmakologie, allgemeinen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen beobachtet, mit Ausnahme derer, die mit dem pharmakologischen Effekt des Wirkstoffs zusammenhängen.

In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter oraler Gabe in Mäusen, waren die beobachteten Auswirkungen bei beiden Gruppen mit äquivalenter molarer Dosierung von Desfesoterodinsuccinat (108,88 mg/kg/Tag) und Fesoterodinfumarat (125 mg/kg/Tag) vergleichbar. Ein Vergleich der toxikokinetischen Parameter zeigte, dass die Konzentrations-Zeit-Kurven von Desfesoterodin bei beiden Gruppen ähnlich waren. Die Ergebnisse legen nahe, dass die beobachteten Auswirkungen nur auf Desfesoterodin zurückzuführen waren.

Eine geringe Embryotoxizität zeigte sich in Reproduktionsstudien mit Fesoterodin bei Dosen, die nahe an den maternaltoxischen Dosen lagen (erhöhte Resorptionsrate, erhöhter Abgang vor und nach Nidation).

Es wurde nachgewiesen, dass supratherapeutische Konzentrationen von Desfesoterodin in geklonten hERG-Kanälen (hERG = human ether-a-go-go-related gene) den Kaliumstrom hemmen und in isolierten Purkinjefasern von Hunden die Dauer des Aktionspotenzials verlängern (70 % und 90 % Repolarisation). Jedoch zeigte es bei wachen Hunden keine Wirkung auf das QT- und QTc-Intervall unter Plasmaexpositionen, die mindestens das 33-Fache der humanen mittleren freien Plasmaspitzenkonzentration bei schnellen Metabolisierern, bzw. das 21-Fache der bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6 gemessenen Expositionen nach Gabe von Fesoterodin 8 mg einmal täglich betragen.

In einer Studie zur Fertilität und zur frühen embryonalen Entwicklung bei Mäusen zeigte Fesoterodin bei der höchsten untersuchten Dosis von 45 mg/kg/Tag keinen Effekt auf die männliche oder weibliche Fertilität. Fesoterodin zeigte keinen Effekt auf die Reproduktion oder die frühe embryonale Entwicklung des Fetus bei nicht maternaltoxischen Dosen bei Mäusen, während bei der maternaltoxischen Dosis von 45 mg/kg/Tag eine leichte Abnahme der Gelbkörper, Implantationsstellen und lebensfähigen Feten zu verzeichnen war. Der maternale *No-Observed-Effect-Level* (NOEL) und der NOEL für die Effekte auf die Reproduktion und die frühe embryonale Entwicklung betragen beide 15 mg/kg/Tag. Bezogen auf die AUC war die systemische Exposition bei Mäusen 0,6- bis 1,5-mal höher als bei der MRHD (*maximum recommended human dose*) beim Menschen, während die Exposition, bezogen auf die maximalen Plasmakonzentrationen, bei Mäusen 5- bis 9-mal höher war.

---

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

---

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (Typ 101)  
Povidon 25  
Hypromellose 2208  
Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Hypromellose 2910  
Glycerol 85 %  
Titandioxid (E 171)  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

### 6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen mit 14, 28, 56, 84, 98, 100 oder 112 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Tovedeso<sup>®</sup> 3,5 mg Retardtabletten*  
95770.00.00

*Tovedeso<sup>®</sup> 7 mg Retardtabletten*  
95771.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Oktober 2017

# Tovedeso<sup>®</sup> Retardtabletten

---

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig