



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 17. Januar 2019

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| A. Tragende Gründe und Beschluss | 2 |
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Bürokratiekostenermittlung | 3 |
| 4. Verfahrensablauf | 3 |
| 5. Anlage | 5 |
| 6. Beschluss | 32 |
| 7. Anhang | 33 |
| 7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V | 33 |
| 7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 34 |
| B. Bewertungsverfahren | 35 |
| C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 35 |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 36 |
| 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren | 36 |
| 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung) | 36 |
| 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen | 37 |
| 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 37 |
| 2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung | 37 |
| 2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 37 |
| 3. Auswertung der Stellungnahmen | 38 |
| 4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 42 |
| D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation | 45 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Verordnungsge-
wichtung 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 <u>Wirkstoff</u> Desfesoterodin | 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 |
| Desfesoterodin (neu) Desfesoterodin succinat (neu) | 3900 |
| Fesoterodin Fesoterodin fumarat | 4634 |
| Propiverin Propiverin hydrochlorid | 25556 |
| Solifenacin Solifenacin succinat | 5027 |
| Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat | 2940 |
| Trospiumchlorid | 51634 |

| Wirkstoff | Desfesoterodin |
|------------------|--|
| 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

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

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

Preis- und Produktstand: 01.03.2018 / Verordnungsdaten: 2016

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

| Wirkstoff | Summe der gewichteten Wirkstärken | Summe der Gewichtungswerte | vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte |
|----------------------|--|-----------------------------------|--|
| Desfesoterodin (neu) | 7800 | 2 | 3900 |

Preis- und Produktstand: 01.03.2018 / Verordnungsdaten: 2016

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

| Wirkstoff | Indikationsbereiche | Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext) | Applikationsfrequenz (Fachinformation) | Applikationsfaktor (APF) |
|----------------------|---|--|---|-------------------------------------|
| 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 | |

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

| Wirkstoff | vorläufige Vergleichsgröße (vVG) | Applikationsfaktor (APF) | Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF |
|----------------------|---|-------------------------------------|---|
| Desfesoterodin (neu) | 3900 | 1 | 3900 |

Preis- und Produktstand: 01.03.2018 / Verordnungsdaten: 2016

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

| Wirkstoffe | Vergleichsgröße |
|---|-----------------|
| Darifenacin Darifenacin hydrobromid | 10099 |
| Desfesoterodin (neu) Desfesoterodin succinat (neu) | 3900 |
| Fesoterodin Fesoterodin fumarat | 4634 |
| Propiverin Propiverin hydrochlorid | 25556 |
| Solifenacin Solifenacin succinat | 5027 |
| Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat | 2940 |
| Tropiumchlorid | 51634 |

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

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

| Wirkstoff | Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase | Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase |
|----------------------|---|--|
| Darifenacin | x | |
| Desfesoterodin (neu) | x | |
| Fesoterodin | x | |
| Propiverin | x | x |
| Solifenacin | x | |
| Tolterodin | x | |
| Trospiumchlorid | x | x |

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.04.2016

Stand 01.03.2018

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

| Wirkstärken- vergleichsgröße | Packungs- größe | Festbetrag* | Zuzahlungs- freistellungs- grenzen* |
|---|----------------------------|--------------------|--|
| 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 |

| Wirkstärken- vergleichsgröße | Packungs- größe | Festbetrag* | Zuzahlungs- freistellungs- grenzen* |
|---------------------------------|--------------------|-------------|---|
| 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 |

| Wirkstärken- vergleichsgröße | Packungs- größe | Festbetrag* | Zuzahlungs- freistellungs- grenzen* |
|---|----------------------------|--------------------|--|
| 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 | Steuer-EK: | 17,18 |
| P 12 447 982 Arzneimittel, Verschr.pflicht | | im Handel | Steuer-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 | |
|--|--|
| Basisdaten | |
| Anbiernummer | 25137 |
| Name | ratiopharm GmbH |
| Kurzbezeichnung (LF) | RATIO |
| Listen-/Etikettenbez (LF) | ratiopharm |
| Hauptadresse | |
| Straße: | Graf-Arco-Str. 3 |
| Ort: | 89079 Ulm/Donau |
| Land: | Deutschland (D) |
| IDF: | 3087881 |
| Weitere Adressen | |
| Großkundenanschrift: | 89070 Ulm/Donau |
| Land: | Deutschland (D) |
| IDF: | 3087881 |
| Telefon | 07 31/ 4 02-02 |
| Telefax | 07 31/ 4 02-78 32 |
| Internet | www.ratiopharm.de |
| DFÜ für Bestellungen | 08 00/ 6 17 35 23 |
| Med.-wiss. Information | |
| Telefon | 08 00/ 8 00 50 22 |
| Telefax | 08 00/ 5 89 40 83 |
| Retouren | |
| Telefon | 08 00/ 8 00 50 12 |
| Telefax | 08 00/ 6 73 78 97 |
| KundenService | |
| 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 |
| Notfall-Telefon | |
| außerhalb der Geschäftszeiten: | |
| Telefon | 0 69/ 3 05-1 66 22 |

Tovedeso[®] Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tovedeso[®] 3,5 mg Retardtabletten
Tovedeso[®] 7 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tovedeso[®] 3,5 mg Retardtabletten
Jede Retardtablette enthält 3,5 mg Desfesoterodinsuccinat, entsprechend 2,6 mg Desfesoterodin.

Tovedeso[®] 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[®] 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[®] 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[®] wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von erhöhter Harnfrequenz und/oder imperativem Harnrang 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[®] 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[®] Retardtabletten

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

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

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung ist Tovedeso[®] 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[®] 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
- Hamretention
- 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[®] 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[®] 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 antimuskarinische 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

Tovedeso[®] Retardtabletten

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

Tovedeso[®] 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 | |
| Herzkrankungen | | | Tachykardie Palpitationen | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | trockene Kehle | pharyngolaryngeale Schmerzen Husten trockene Nase | |

Tovedeso[®] 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 Prostatohyperplasie 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 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[®] 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 antimuskarischen 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 ≥ 65 Jahre, und bei 11 % der Patienten lag das Alter bei ≥ 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[®] 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 |
| Ansprechrate (Ansprechen auf Behandlung) # | | | | | | | |
| | 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 |
| Anzahl der Dranginkontinenzereignisse/24 h | | | | | | | |
| | 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 |
| Anzahl der Tage mit Kontinenz pro Woche | | | | | | | |
| | 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[®] 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[®] 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-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[®] 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-Blisterverpackungen 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[®] 3,5 mg Retardtabletten
95770.00.00

Tovedeso[®] 7 mg Retardtabletten
95771.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Oktober 2017

Tovedeso[®] Retardtabletten

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Beschluss

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

Vom 17. Januar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAntz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. Januar 2019 (BAntz AT 18.02.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird in der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 im Abschnitt „Wirkstoffe und Vergleichsgrößen“ folgende Zeile entsprechend der alphabetischen Reihenfolge eingefügt:

| Wirkstoffe und Vergleichsgrößen: | Wirkstoffe | Vergleichsgrößen |
|-------------------------------------|--|------------------|
| | „Desfesoterodin Desfesoterodin succinat | 3900“ |

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 13. Februar 2019
AZ 213 – 21432 – 01

vorab per Fax: 030 – 275838105

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. Januar 2019
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 17. Januar 2019 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 7. März 2019
BAnz AT 07.03.2019 B2
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Vom 17. Januar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. Januar 2019 (BAnz AT 18.02.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird in der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 im Abschnitt „Wirkstoffe und Vergleichsgrößen“ folgende Zeile entsprechend der alphabetischen Reihenfolge eingefügt:

| Wirkstoffe und Vergleichsgrößen: | Wirkstoffe | Vergleichsgrößen |
|----------------------------------|--|------------------|
| | „Desfesoterodin Desfesoterodin succinat | 3 900“ |

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Januar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

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.

Die vorgeschlagene Bildung der Festbetragsgruppen „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1,“ in Stufe 3 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

| Organisation | Strasse | Ort |
|---|--------------------------|------------------------|
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) | Friedrichstr. 148 | 10117 Berlin |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) | Hausvogteiplatz 13 | 10117 Berlin |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI) | EurimPark 8 | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) | Friedrichstr. 134 | 10117 Berlin |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) | Am Weidendamm 1a | 10117 Berlin |
| Pro Generika e. V. | Unter den Linden 32 - 34 | 10117 Berlin |
| Arzneimittelkommission der | Herbert-Lewin-Platz 1 | 10623 Berlin |

| Organisation | Strasse | Ort |
|--|-------------------------|---------------|
| Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | | |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer | Chausseestr. 13 | 10115 Berlin |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) | Unter den Linden 19-23 | 10117 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 |

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 09.05.2018 B5).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 4. Oktober 2018 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|----------------------|---------------|
| Astellas Pharma GmbH | 08.06.2018 |

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

| Organisation | Teilnehmer |
|----------------------|--------------------------------------|
| Astellas Pharma GmbH | Jörn Grotjahn Dr. Reinhard Tuschl |

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Astellas Pharma GmbH Hr. Grotjahn | Nein | Ja | Ja | | Nein | Nein |
| Astellas Pharma GmbH Hr. Dr. Tuschl | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

3. Auswertung der Stellungnahmen

Astellas Pharma GmbH

1. Einwand:

Vergleichsgrößenberechnung

Die im Rahmen dieser Eingruppierung durchgeführte Berechnung der Vergleichsgröße für Desfesoterodin führt zu einem Ergebnis, dass diese als nicht geeignet im Sinne von § 35 SGB V anzusehen ist. Dies würde durch eine intellektuelle Prüfung der mathematisch errechneten Werte der Vergleichsgrößen offensichtlich, welche der G-BA, obwohl erforderlich, nicht durchgeführt hat. Die Vergleichsgröße entspricht somit insbesondere nicht den Anforderungen von § 35 Abs. 1 Satz 5 und Abs. 3 Satz 1 SGB V, was eine nicht mit dem Gesetz kompatible Verzerrung der Festbeträge zur Folge hat. [...]

Die einzelnen Schritte bei der Umsetzung des § 35 SGB V müssen auf das Ziel ausgerichtet sein, dass die Festbeträge für Arzneimittel zweckmäßig und die einzelnen Schritte objektiv nachvollziehbar sind. Die Vergleichsgrößen sind notwendige Bindeglieder zwischen den in einer Festbetragsgruppe enthaltenen Wirkstoffen. § 35 Abs. 1 Satz 1 benennt beispielhaft für geeignete Vergleichsgrößen rechnerische mittlere Tages- oder Einzeldosen, aber auch andere geeignete Vergleichsgrößen sind möglich.

§ 35 Abs. 1 Satz 5 und Abs. 3 Satz 1 sprechen von „geeigneten“ Vergleichsgrößen. Dabei geht aus den Gesetzesmaterialien nicht eindeutig hervor, was der Gesetzgeber darunter versteht. Die Vorschriften benennen lediglich beispielhaft für geeignete Vergleichsgrößen „rechnerische mittlere Tages- oder Einzeldosen“.

Die beispielhafte Nennung zeigt, dass es um Vergleichsgrößen gehen muss, die objektiv bestimmbar sind. Es müssen also Parameter festgelegt werden, aus denen sich für die Betroffenen ohne Weiteres die Vergleichsgrößen ableiten lassen. Die Vergleichsgrößen innerhalb einer Festbetragsgruppe müssen plausibel sein.

Die Eignung einer Vergleichsgröße muss im Gesamtbild der rechtlichen Voraussetzungen beurteilt werden, die das BSG und auch das SGB V für die Bildung von Festbeträgen vorgeben. Diese Vorgaben gelten nicht nur für die Vergleichsgröße insgesamt, sondern auch für die einzelnen Faktoren, die zu Ihrer Berechnung führen.

Es stellt sich deshalb im Rahmen der Stellungnahme die Frage, ob die Ermittlung der Vergleichsgröße für Desfesoterodin unter den in den Entscheidungsgrundlagen des G-BA dargelegten Bedingungen sachgerecht ist und den gesetzlichen Vorgaben entspricht.

Eine Vergleichsgröße, die dazu führt, dass wesentliche Besonderheiten einzelner Arzneimittel, ersichtlich aus den in der Fachinformation aufgeführten Kriterien, wie z. B. Indikationsbreite und Dosierung nicht beachtet werden, kann keine geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 SGB V sein.

Das Bundessozialgericht hat in seinem Urteil vom 17.9.2013, B 1 KR 54/12 R eine Grundsatzentscheidung zur Bildung von Vergleichsgrößen beschlossen:

„...Zweifel an der Sachgerechtigkeit der Methode können bei von der genannten Senatsentscheidung abweichenden Sachverhalten daraus erwachsen, dass die Anwendungsgebiete der in der Festbetragsgruppe erfassten Arzneimittel nicht deckungsgleich sind, für die unterschiedlichen Anwendungsgebiete die Therapie mit unterschiedlichen Wirkstärken erforderlich ist und die betroffenen Arzneimittel in erheblichem Umfang in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten verordnet werden. Sind diese Voraussetzungen bei der Festbetragsgruppe der Antipsychotika erfüllt, so ist nicht auszuschließen, dass der Beigeladene den Gesetzeszweck der Vergleichsgrößen bei dem von ihm eingeschlagenen Weg der rechnerischen Ermittlung der Vergleichsgröße für Paliperidon in objektiv willkürlicher Weise nicht beachtet hat. [...]

Der Beigeladene muss in Fällen, in denen sich Zweifel der aufgezeigten Art aufdrängen, wenn er dennoch der Methode der verordnungsgewichteten durchschnittlichen Wirkstärke folgen will, das hierbei rechnerisch gefundene Ergebnis im Wege einer intellektuellen Prüfung - worauf die Klägerin zu Recht hinweist - daraufhin überprüfen, ob die Gleichbehandlung gleichwohl auf einem einleuchtenden Grund beruht und gegebenenfalls nach Wegen suchen, um eine sachwidrige Gleichbehandlung zu vermeiden. Für die angegriffene Einbeziehung von Paliperidon in die Festbetragsgruppe drängen sich in diesem Sinne Zweifel an der Willkürfreiheit der gewählten Vergleichsgröße auf.“

Aus den Anhörungsunterlagen ist ersichtlich, dass Desfesoterodin in zwei Einzelwirkstärken verfügbar ist. Die Verordnungszahlen für die Einzelwirkstärken des Wirkstoffs Desfesoterodin liegen dem G-BA noch nicht vor. Deshalb wird per Definition vom G-BA jeder Einzelwirkstärke ein Gewichtungswert von 1 zugewiesen.

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

| Wirkstoff /-base | Einzelwirkstärke | Verordnungsanteil in % | Gewichtungswert | gewichtete Einzelwirkstärke |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| Desfesoterodin (neu) | 2600 | 0,0 | 1 | 2600 |
| Desfesoterodin (neu) | 5200 | 0,0 | 1 | 5200 |

Bereits dies ist ein methodischer Fehler. Man kann nicht bei einer „verordnungsgewichteten Vergleichsgröße“, die wie der Name schon ausdrückt auf Verordnungsdaten basiert, per Definition den Einzelwirkstärken Verordnungen von jeweils dem Wert 1 zuweisen und damit rechnerisch eine entsprechende Verordnungsgewichtung von 50:50 der Wirkstärken unterstellen. Das ist ein Widerspruch in sich. Auch durch die Verfahrensordnung des G-BA ist die willkürliche Zuordnung eines Verordnungswertes/Gewichtungswertes von «1» nicht gedeckt. Auf Basis der willkürlich mit 1 gewichteten Einzelwirkstärken errechnet der G-BA dann ein arithmetisches Mittel der gewichteten Wirkstärken und benennt dies als „vorläufige Vergleichsgröße“.

Die Vergleichsgröße von 3900 unterstellt, dass im Schnitt die Ärzte eine durchschnittliche Tagesdosis von 5,25 mg Desfesoterodin über alle Indikationen verordnen. Diese Hypothese ist durch nichts belegt.

Bewertung:

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 (VerfO). 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 angebotenen 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 Verordnungsge-
wichtung abzustellen (SG Berlin, Urt. v. 21.03.2012, Az. S 28 KR 1811/07).

Dem Bundessozialgericht (BSG) zu Folge kann eine nach der Methode der verordnungsge-
wichteten Wirkstärke ermittelte Vergleichsgröße möglicherweise dann nicht mehr sachgerecht
sein, wenn nicht deckungsgleiche Anwendungsgebiete mit einem wesentlich anderen Do-
sisspektrum erhebliche Verzerrungen hervorrufen und sie aufgrund des Fehlens einleuchten-
der Sachgründe mit einer am Gerechtigkeitsgedanken orientierten Betrachtungsweise nicht
mehr vereinbar ist (BSG-Urteil vom 17.09.2013, Az.: B 1 KR 54/12 R). Eine solche Fallgestal-
tung liegt hier nicht vor. Den Fachinformationen zufolge ist der Wirkstoff Desfesoterodin neben
dem gemeinsamen Anwendungsgebiet symptomatische Behandlung der überaktiven Blase
für kein weiteres Anwendungsgebiet arzneimittelrechtlich zugelassen. Schon insofern ist eine
Verzerrung aufgrund von nicht deckungsgleichen Anwendungsgebieten mit einem wesentlich
anderen Dosisspektrum nicht denkbar.

Die für den Wirkstoff Desfesoterodin in der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika,
Gruppe 1“ in Stufe 3 vorgesehene Vergleichsgröße ist demnach sachgerecht festgelegt.

2. Einwand:

Aus den Anhörungsunterlagen ist nicht ersichtlich, ob und inwieweit der G-BA eine entspre-
chende intellektuelle Prüfung auf Plausibilität vorgenommen hat.

Alein der Vergleich der in Anhörungsunterlagen genannten Vergleichsgrößen der Wirkstoffe
in der gleichen Festbetragsgruppe «Urologische Spasmolytika» lässt jedoch vermuten, dass
er diese intellektuelle Prüfung unterlassen hat.

Desfesoterodin ist der primäre aktive Metabolit von Fesoterodin, das als Prodrug in dem Arz-
neimittel Toviaz enthalten ist. Fesoterodin ist bereits in die Festbetragsgruppe eingruppiert und
hat eine Vergleichsgröße von 4634. Im Vergleich zum Prodrug Fesoterodin hat Desfesoterodin
eine um zwei Zehnerpotenzen erhöhte Affinität zum Muskarinrezeptor. Desfesoterodin gilt als
wichtigste pharmakologisch aktive Substanz von Fesoterodin.

Das Verhältnis der pharmakologischen Wirkung «Prodrug» versus «aktiver Metabolit» kann
niemals annähernd gleich sein, wie es das Verhältnis der Vergleichsgrößen ist.

| | |
|------------------------------------|------|
| Fesoterodin (Prodrug) | 4634 |
| Desfesoterodin (aktiver Metabolit) | 3900 |

Die Vergleichsgrößen sind nicht plausibel und somit nicht stimmig. Desfesoterodin als aktiver
Metabolit hat eine höhere pharmakologische Wirkung, die Vergleichsgröße müsste somit nied-
riger sein. Die pharmakologische Wirkung ist jedoch ein Kriterium für die Festbetragsgruppen-
bildung. Wir verweisen hierzu auf die Verfahrensordnung des G-BA. [Zitat VerFO 4. Kap. § 20]

Das Verhältnis der Vergleichsgrößen Fesoterodin/Desfesoterodin in den Anhörungsunterla-
gen zeigt, dass der G-BA eine intellektuelle Prüfung unterlassen hat und mit einem mathema-
tischen Wert auf Basis willkürlich ermittelter Werte eine Vergleichsgröße für Desfesoterodin
bestimmt hat.

Es handelt sich dabei um die gleiche Problematik, die das BSG bei seinem Urteil zu Paliperi-
don/Risperidon massiv beanstandet hat. Paliperidon ist bekanntlich der aktive Metabolit von
Risperidon.

Eine intellektuelle Prüfung der mathematisch ermittelten Vergleichsgröße von Desfesoterodin
im Vergleich zu Fesoterodin durch den G-BA ist nicht erfolgt und in den „Tragenden Gründen“
auch nicht vermerkt. Das widerspricht dem Gleichheitsgrundsatz, dem der G-BA verpflichtet
ist.

Die Anhörungsunterlagen sind somit in Teilen unvollständig, denn die vom BSG geforderte Bewertung „wesentlicher Verzerrungen bei der Vergleichsgrößenermittlung“ ist weder vom G-BA dargelegt, noch ist sie für die Stellungnahmeberechtigten nachvollziehbar.

Bewertung:

Bei der hier vorliegenden Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika“ handelt es sich 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 bei der Vergleichsgrößenberechnung gemäß § 2 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses keine Rolle. Zweck der Vergleichsgröße ist es nach § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V, die in die Festbetragsgruppe der Stufe 3 einbezogenen Wirkstoffe miteinander vergleichbar zu machen. (Siehe auch Bewertung zum 1. Einwand).

Die dem Stellungnahmeverfahren zugrundeliegenden Anhörungsunterlagen hinsichtlich der beabsichtigten Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe enthalten alle wesentlichen Informationen, um den Stellungnahmeberechtigten die Möglichkeit zur Stellungnahme einzuräumen.

In diesem Zusammenhang hat auch das BSG mit Urteil vom 17.09.2013 (B 1 KR 54/12 R, Rn. 23) festgestellt, dass *„Die Bekanntmachung der tragenden Gründe [...] erfordert darüber hinaus nicht die Angabe aller Unterlagen, Erwägungen und Gründe noch eine umfassende, vollumfängliche Begründung mit allen wissenschaftlichen Belegen in Bezug auf alle vorgetragene Argumente (so zutreffend Axer, GesR 2013, 211, 212) noch gar eine darüber hinausgehende Auseinandersetzung mit allen weiteren denkmöglichen Argumenten und Problemkonstellationen. Es genügt insoweit die Mitteilung der Gründe, die aus der Sicht des [Gemeinsamen Bundesausschusses] tragend sind, also ihn veranlasst haben, einen Beschluss mit einem bestimmten Inhalt zu fassen. Nach dem Zweck der förmlichen Begründung - den Normsetzungsakt transparent zu machen (vgl. Begründung des GKV-WSG-Gesetzentwurfs, BT-Drucks 16/3100 S 135) - schuldet der [Gemeinsame Bundesausschuss] mithin nur ein ernsthaftes Bemühen, die von ihm für maßgeblich gehaltenen Gesichtspunkte mitzuteilen.“*

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung
der Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Festbetragsgruppenbildung – Urologische
Spasmolytika (Desfesoterodin), Gruppe 1 in Stufe 3**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Oktober 2018
von 15:53 Uhr bis 15:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Astellas Pharma GmbH**:

Herr Jörn Grotjahn

Herr Dr. Reinhard Tuschl

Beginn der Anhörung: 15:53 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer behalten ihre Plätze aus der vorangegangenen Anhörung bei)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tuschl, Herr Grotjahn, herzlich willkommen zur Anhörung zur Festbetragsgruppenbildung, auch wieder die gleiche Gruppe, Gruppe 1 in Stufe 3, hier ein anderer Wirkstoff.

Ich weise wiederum darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen, und ich stelle fest, dass Herr Dr. Tuschl und Herr Grotjahn für Astellas Pharma anwesend sind.

Sie haben im Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass die Ermittlung der Vergleichsgröße nicht sachgerecht sei und nicht den gesetzlichen Vorgaben entspreche. Die Berechnung der Vergleichsgröße ohne die entsprechenden Verordnungszahlen zu dem konkret in Rede stehenden Wirkstoff sei ein methodischer Fehler, und eine intellektuelle Prüfung der mathematisch ermittelten Vergleichsgröße im Vergleich zu Desfesoterodin sei durch den G-BA nicht erfolgt. Insofern sagen Sie also hier jenseits der Rechtsfrage, es gehe zunächst einmal um das Handwerkszeug und um die Methodik. – Wer macht es, Herr Tuschl wieder?

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Ja, das mache ich gerne. – Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Das Wortprotokoll wird sehr kurz werden: Wir haben unseren schriftlichen Ausführungen nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Fragen zu den schriftlichen Ausführungen? – Es gibt keine Fragen.

Dann bedanke ich mich für diesen Verweis auf die schriftlichen Ausführungen. Somit können wir diese Anhörung an der Stelle ebenfalls beenden. – Danke, dass Sie da waren, und einen schönen Tag noch.

Schluss der Anhörung: 15:55 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Vom 11. Dezember 2018

Inhalt

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 10. April 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 10. April 2018 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
 - Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Wirkstoff)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) und der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 07. Mai 2018 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

11. Juni 2018

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 10. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Kna/BaA (2018-04)

Datum:
7. Mai 2018

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2018-04

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 10. April 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenaktualisierung
 - o Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Wirkstoff)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.03.2018) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

11. Juni 2018

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z.B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.



Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich 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.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausschließlich im Original angefordert – bitte in elektronischer (z.B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 10. April 2018

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. April 2018 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird in der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 im Abschnitt „Wirkstoffe und Vergleichsgrößen“ folgende Zeile entsprechend der alphabetischen Reihenfolge eingefügt:

| Wirkstoffe und Vergleichsgrößen: | Wirkstoffe | Vergleichsgrößen |
|-------------------------------------|--|------------------|
| | „Desfesoterodin Desfesoterodin succinat | 3900“ |

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 10. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom 10. April 2018

Inhalt

| | | |
|-----------|--|----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 2 |
| 3. | Verfahrensablauf | 3 |
| 4. | 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) den selben 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 in seiner Sitzung am 10. April 2018 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Urologische Spasmolytika, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

Durch den Änderungsbeschluss wird mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf 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) hatte der Gemeinsame Bundesausschuss 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 VerfO beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung des Wirkstoffs Desfesoterodin kein Änderungsbedarf.

3. **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.

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 |

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 wird 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 Abs. 2 SGB V

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. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

| Organisation | Strasse | Ort |
|--|--------------------------|------------------------|
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) | Friedrichstr. 148 | 10117 Berlin |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) | Hausvogteiplatz 13 | 10117 Berlin |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI) | EurimPark 8 | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) | Friedrichstr. 134 | 10117 Berlin |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) | Am Weidendamm 1a | 10117 Berlin |
| Pro Generika e. V. | Unter den Linden 32 - 34 | 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 (ABDA) | Unter den Linden 19-23 | 10117 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 |

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 10. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes

Stufe: 3

| Festbetragsgruppe | Darreichungsform | Wirkstärke | Packungsgröße | Präparatename | Hersteller |
|--|------------------|---|---------------|---------------|------------|
| Urologische Spasmolytika Gruppe: 1 Wirkstoff Desfesoterodin | 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 |
| Desfesoterodin (neu) Desfesoterodin succinat (neu) | 3900 |
| Fesoterodin Fesoterodin fumarat | 4634 |
| Propiverin Propiverin hydrochlorid | 25556 |
| Solifenacin Solifenacin succinat | 5027 |
| Tolterodin Tolterodin (R,R)-tartrat | 2940 |
| Trospiumchlorid | 51634 |

| | |
|------------------|--|
| Wirkstoff | Desfesoterodin |
| 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

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

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

| Wirkstoff | Summe der gewichteten Wirkstärken | Summe der Gewichtungswerte | vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte |
|----------------------|--|-----------------------------------|--|
| 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

| Wirkstoff | Indikationsbereiche | Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext) | Applikationsfrequenz (Fachinformation) | Applikationsfaktor (APF) |
|----------------------|---|--|---|-------------------------------------|
| 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

| Wirkstoff | vorläufige Vergleichsgröße (vVG) | Applikationsfaktor (APF) | Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF |
|----------------------|---|---------------------------------|---|
| Desfesoterodin (neu) | 3900 | 1 | 3900 |

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Urologische Spasmolytika

Gruppe 1

| Wirkstoffe | Vergleichsgröße |
|-------------------------------|------------------------|
| 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
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

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparate im singulären Anwendungsgebiet:

kein

| Wirkstoff | Symptomatische Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase | Symptomatische Behandlung neuromuskulärer Dysfunktion der Harnblase |
|----------------------|---|--|
| 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 |

| Wirkstärken- vergleichsgröße | Packungs- größe | Festbetrag* | Zuzahlungs- freistellungs- grenzen* |
|---------------------------------|--------------------|-------------|---|
| 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 |

| Wirkstärken- vergleichsgröße | Packungs- größe | Festbetrag* | Zuzahlungs- freistellungs- grenzen* |
|---|----------------------------|--------------------|--|
| 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 |

| Wirkstärken- vergleichsgröße | Packungs- größe | Festbetrag* | Zuzahlungs- freistellungs- grenzen* |
|---|----------------------------|--------------------|--|
| 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 | TOVEDES0 3,5 mg Retardtabletten | ratiopharm | Retard-Tabletten | 28 | N1 | 15,98 | 17,18 | 31,19 | ,-,- |
| 13754829 | TOVEDES0 3,5 mg Retardtabletten | ratiopharm | Retard-Tabletten | 56 | N2 | 29,59 | 31,22 | 48,40 | ,-,- |
| 12447999 | TOVEDES0 3,5 mg Retardtabletten | ratiopharm | Retard-Tabletten | 98 | N3 | 48,40 | 50,62 | 72,17 | ,-,- |
| 12448013 | TOVEDES0 7 mg Retardtabletten | ratiopharm | Retard-Tabletten | 28 | N1 | 21,44 | 22,82 | 38,09 | ,-,- |
| 13754835 | TOVEDES0 7 mg Retardtabletten | ratiopharm | Retard-Tabletten | 56 | N2 | 40,90 | 42,89 | 62,70 | ,-,- |
| 12448042 | TOVEDES0 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 | |
|--|--|
| Basisdaten | |
| Anbiernummer | 25137 |
| Name | ratiopharm GmbH |
| Kurzbezeichnung (LF) | RATIO |
| Listen-/Etikettenbez (LF) | ratiopharm |
| Hauptadresse | |
| Straße: | Graf-Arco-Str. 3 |
| Ort: | 89079 Ulm/Donau |
| Land: | Deutschland (D) |
| IDF: | 3087881 |
| Weitere Adressen | |
| Großkundenanschrift: | 89070 Ulm/Donau |
| Land: | Deutschland (D) |
| IDF: | 3087881 |
| Telefon | 07 31/ 4 02-02 |
| Telefax | 07 31/ 4 02-78 32 |
| Internet | www.ratiopharm.de |
| DFÜ für Bestellungen | 08 00/ 6 17 35 23 |
| Med.-wiss. Information | |
| Telefon | 08 00/ 8 00 50 22 |
| Telefax | 08 00/ 5 89 40 83 |
| Retouren | |
| Telefon | 08 00/ 8 00 50 12 |
| Telefax | 08 00/ 6 73 78 97 |
| KundenService | |
| 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 |
| Notfall-Telefon | |
| außerhalb der Geschäftszeiten: | |
| Telefon | 0 69/ 3 05-1 66 22 |

Tovedeso[®] Retardtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tovedeso[®] 3,5 mg Retardtabletten

Tovedeso[®] 7 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tovedeso[®] 3,5 mg Retardtabletten

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

Tovedeso[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] Retardtabletten

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

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

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung ist Tovedeso[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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 antimuskarinische 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

Tovedeso[®] Retardtabletten

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

Tovedeso[®] 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 | |
| Herzkrankungen | | | Tachykardie Palpitationen | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | trockene Kehle | pharyngolaryngeale Schmerzen Husten trockene Nase | |

Tovedeso[®] 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 Auftrittshäufigkeit 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 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[®] 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[®] 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 |
| Ansprechrate (Ansprechen auf Behandlung) # | | | | | | | |
| | 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 |
| Anzahl der Dranginkontinenzereignisse/24 h | | | | | | | |
| | 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 |
| Anzahl der Tage mit Kontinenz pro Woche | | | | | | | |
| | 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[®] 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[®] 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 suprathérapeutische 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[®] 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[®] 3,5 mg Retardtabletten
95770.00.00

Tovedeso[®] 7 mg Retardtabletten
95771.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Oktober 2017

Tovedeso[®] Retardtabletten

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|--|
| 1. | AU: | (Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon) |
| | TI: | (Titel) |
| | SO: | (Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr) |

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

| | Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|---|-----|-----------------|---|
| <i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i> | 1 | AU: | National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation |
| | | TI: | Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure |
| | | SO: | Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/ |
| <i>Beispiel für Buchkapitel</i> | 2 | AU: | Druml W |
| | | TI: | Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie |
| | | SO: | Berlin: Springer. 2003. S. 521-38 |
| <i>Beispiel für Buch</i> | 3 | AU: | Stein J; Jauch KW (Eds) |
| | | TI: | Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie |
| | | SO: | Berlin: Springer. 2003 |
| <i>Beispiel für Internetdoku ment</i> | 4 | AU: | National Kidney Foundation |
| | | TI: | Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up |
| | | SO: | http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html |
| <i>Beispiel für HTA-Doku ment</i> | 5 | AU: | Cummins C; Marshall T; Burls A |
| | | TI: | Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients |
| | | SO: | Birmingham: WMHTAC.2000 |

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|------|
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach § 35 Absatz 2 SGBV

Stand: 1. Januar 2018

| Organisation | Strasse | Ort |
|--|--------------------------|------------------------|
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) | Friedrichstr. 148 | 10117 Berlin |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) | Hausvogteiplatz 13 | 10117 Berlin |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI) | EurimPark 8 | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH) | Friedrichstr. 134 | 10117 Berlin |
| Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) | Am Weidendamm 1a | 10117 Berlin |
| Pro Generika e. V. | Unter den Linden 32 - 34 | 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 (ABDA) | Unter den Linden 19-23 | 10117 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 |



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
Nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Kna/nr (2018-04)

Datum:
4. Oktober 2018

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX
- Festbetragsgruppenbildung
- Urologische Spasmolytika, Gruppe 1, in Stufe 3
(Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs „Desfesoterodin“)**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 22. Oktober 2018
um 15:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **12. Oktober 2018** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung

Mit freundlichen Grüßen