

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOVIAZ® 4 mg Retardtabletten

TOVIAZ® 8 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TOVIAZ 4 mg Tabletten

Jede Retardtablette enthält 4 mg Fesoterodinfumarat, entsprechend 3,1 mg Fesoterodin.

TOVIAZ 8 mg Tabletten

Jede Retardtablette enthält 8 mg Fesoterodinfumarat, entsprechend 6,2 mg Fesoterodin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

TOVIAZ 4 mg Tabletten

Jede 4-mg-Retardtablette enthält 0,525 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen und 91,125 mg Lactose.

TOVIAZ 8 mg Tabletten

Jede 8-mg-Retardtablette enthält 0,525 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen und 58,125 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

TOVIAZ 4 mg Tabletten

Die 4-mg-Tabletten sind hellblau, oval, bikonvex, haben einen Filmüberzug und tragen auf einer Seite die Prägung „FS“.

TOVIAZ 8 mg Tabletten

Die 8-mg-Tabletten sind blau, oval, bikonvex, haben einen Filmüberzug und tragen auf einer Seite die Prägung „FT“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TOVIAZ 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 ist 4 mg einmal täglich. Je nach Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 8 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 8 mg.

Die volle Wirksamkeit der Behandlung wurde nach 2 bis 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 TOVIAZ 4 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.

		Mäßige ⁽³⁾ oder starke ⁽⁴⁾ CYP3A4-Hemmer		
		keine	mäßige	starke
Nierenfunktions-einschränkung ⁽¹⁾	leicht	4 → 8 mg ⁽²⁾	4 mg	zu vermeiden
	mäßig	4 → 8 mg ⁽²⁾	4 mg	kontraindiziert
	schwer	4 mg	zu vermeiden	kontraindiziert
Leberfunktions-einschränkung	leicht	4 → 8 mg ⁽²⁾	4 mg	zu vermeiden
	mäßig	4 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 TOVIAZ kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TOVIAZ bei Kindern unter einem Alter von 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TOVIAZ bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden einmal täglich mit etwas Flüssigkeit eingenommen und unzerkaut geschluckt. TOVIAZ kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Erdnuss oder Soja 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

TOVIAZ 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),
- 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 Fesoterodin bei Patienten, bei denen eine verstärkte Exposition mit dem aktiven Metaboliten 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 gemeinsam ist eine zusätzliche Erhöhung der Exposition zu erwarten und dosisabhängige antimuskarinische Nebenwirkungen sind wahrscheinlich. Bei Personen, bei denen die Dosis auf 8 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 Fesoterodin abgeklärt werden. Falls eine Harnwegsinfektion vorliegt, müssen geeignete medizinische Maßnahmen ergriffen bzw. eine antibakterielle Therapie eingeleitet werden.

Angioödem

Unter Fesoterodin wurde über das Auftreten eines Angioödems berichtet, in einigen Fällen bereits nach der ersten Einnahme. In einigen Fällen kann es zum Anschwellen der oberen Atemwege kommen, was lebensgefährlich sein kann. Wenn ein Angioödem auftritt, sollte Fesoterodin abgesetzt und unverzüglich eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Starke CYP3A4-Induktoren

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

QT-Verlängerung

TOVIAZ 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 manifes-

ten 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

TOVIAZ Retardtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-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 Fesoterodin 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).

Fesoterodin kann die Wirkung von Arzneimitteln vermindern, die die Motilität des Gastrointestinaltrakts anregen, wie z. B. Metoclopramid.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Daten zeigen, dass der aktive Metabolit von Fesoterodin 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 Fesoterodin wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Clearance von Arzneimitteln, die von diesen Enzymen metabolisiert werden.

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 des aktiven Metaboliten von Fesoterodin 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 Fesoterodin auf 4 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 des aktiven Metaboliten von Fesoterodin 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 von Fesoterodin 8 mg zu einer Reduzierung von C_{max} und der AUC des aktiven Metaboliten von Fesoterodin 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 des aktiven Metaboliten 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 4 mg erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Kontrazeptiva

Fesoterodin beeinträchtigt die Ovulationshemmung durch orale hormonale Kontrazeptiva nicht. In Gegenwart von Fesoterodin 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 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 bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fesoterodin zeigen eine geringe Embryotoxizität. In Reproduktionsstudien an Tieren führte eine perorale Gabe von Fesoterodin bei trächtigen Mäusen und Kaninchen während der Organogenese zu Fetotoxizität bei maternalen Expositionen, die jeweils dem 6- und 3-Fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (MRHD, *maximum recommended human dose*) entsprachen, basierend auf der AUC (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher wird die Anwendung von TOVIAZ während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fesoterodin/ Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen; daher wird empfohlen, während der Behandlung mit TOVIAZ nicht zu stillen.

Fertilität

Es wurden keine klinischen Studien zur Beurteilung der Wirkung von Fesoterodin auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Ergebnisse bei Mäusen bei Expositionen von etwa dem 5- bis 19-Fachen der MRHD zeigen Auswirkungen auf die weibliche Fertilität. Die klinischen Implikationen dieser Ergebnisse bei Tieren sind jedoch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sollten auf das Fehlen von Daten zur Fertilität beim Menschen hingewiesen werden und TOVIAZ nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

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

TOVIAZ 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 wurde im Rahmen von placebokontrollierten klinischen Studien an insgesamt 2.859 Patienten mit überaktiver Blase untersucht, von denen 780 Placebo erhielten.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften von Fesoterodin kann die Behandlung leichte bis mittelschwere antimuskarini-sche 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 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

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	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Verstopfung, Übelkeit	Bauchbeschwerden, Flatulenz, gastroösophagealer Reflux	Orale Hypästhesie

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
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 wurden Fälle von markanten Leberenzym erhöhungen gemeldet, wobei sich die Auftrittshäufigkeit nicht von derjenigen in der Placebo-Gruppe unterschied. Der Zusammenhang mit der Fesoterodin-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 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, 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 über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

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

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <https://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Antimuskarinika einschließlich Fesoterodin 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.

Zur Behandlung einer Fesoterodin-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: G04B D11

Wirkmechanismus

Fesoterodin ist ein kompetitiver, spezifischer Muskarinrezeptor-Antagonist. Er wird durch unspezifische Plasmaesterasen größtenteils und schnell zu dem 5-Hydroxymethylderivat, seinem primären aktiven Metaboliten, hydrolysiert, bei dem es sich um die wichtigste pharmakologisch aktive Substanz von Fesoterodin handelt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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
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
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 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.

Kinder und Jugendliche

Fesoterodin wurde in einer randomisierten Open-Label-Studie untersucht, die aus einer 12-wöchigen Phase zur Beurteilung der Wirksamkeit und einer anschließenden 12-wöchigen Sicherheitsverlängerungsphase bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit neurogener Detrusorüberaktivität bestand. Es wurden zwei Kohorten untersucht. In Kohorte 1 erhielten 124 Patienten mit einem Körpergewicht über 25 kg eine fixe Dosis Fesoterodin mit 4 mg oder 8 mg Tabletten einmal täglich oder den aktiven Komparator Oxybutynin XL Tabletten. In der Sicherheitsverlängerungsphase wurden die ursprünglich auf die Tabletten des aktiven Komparators randomisierten Patienten auf Fesoterodin 4 mg oder 8 mg Tabletten umgestellt (Zuordnung durch den Prüf- arzt). In Kohorte 2 erhielten 57 Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 25 kg einmal täglich eine fixe Dosis von 2 mg oder 4 mg Fesoterodin in einer in der Erprobung befindlichen Formulierung (*beads-in-capsule*, BIC; Kügelchen in einer Kapsel). In der Sicherheitsverlängerungsphase erhielten die Patienten weiterhin die Fesoterodin-Dosis, auf die sie randomisiert worden waren. Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten eine stabile neurologische Erkrankung und eine klinisch oder urodynamisch nachgewiesene neurogene Detrusorüberaktivität aufweisen (siehe Abschnitt 4.2).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt für beide Kohorten war die mittlere Veränderung der maximalen zystometrischen Blasenkapazität (*maximum cystometric bladder capacity*, MCBC) in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die Behandlung mit Fesoterodin 4 mg oder 8 mg Tabletten führte bei den pädiatrischen Patienten in Kohorte 1 zu Verbesserungen des primären Wirksamkeitsendpunkts MCBC vom Ausgangswert bis Woche 12, wobei die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Fesoterodin 8 mg Tabletten numerisch höher waren als bei Fesoterodin 4 mg Tabletten. Die Behandlung mit Fesoterodin 2 mg und 4 mg BIC führte bei den pädiatrischen Patienten in Kohorte 2 zu Verbesserungen des primären Wirksamkeitsendpunkts MCBC vom Ausgangswert bis Woche 12, wobei die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei Fesoterodin 4 mg BIC numerisch höher waren als bei Fesoterodin 2 mg BIC.

Tabelle 2: Mittlerer Ausgangswert und Veränderung der maximalen zystometrischen Blasenkapazität (ml) vom Ausgangswert bis Woche 12

	Kohorte 1 (Körpergewicht > 25 kg)			Kohorte 2 (Körpergewicht ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg Tablette n=41	Feso 8 mg Tablette n=41	Oxybutynin XL n=38	Feso 2 mg BIC n=25	Feso 4 mg BIC n=28
Ausgangswert	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Veränderung gegenüber Ausgangswert (95%-KI) ^a	58,12 (28,84; 87,39)	83,36 (54,22; 112,49)	87,17 (56,82; 117,53)	23,49 (3,03; 43,95)	40,17 (20,84; 59,50)
p-Wert gegenüber Ausgangswert ^a	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	.. ^b	.. ^b

Abkürzungen: BIC = Beads-in-Capsule; KI = Konfidenzintervall; Feso = Fesoterodin, n = Anzahl Patienten mit nicht fehlenden Ausgangswerten.

Ausgangswert definiert als letzter verfügbarer Messwert vor Beginn der Behandlung.

a. Auf der Grundlage eines Kovarianzanalyse-Modells mit Termen für Behandlungsgruppe, maximale zystometrische Blasenkapazität zu Studienbeginn und Körpergewicht zu Studienbeginn. Für die Imputation fehlender Werte wurde die LOCF (*last observation carried forward*)/der Ausgangswert verwendet.

b. Für Kohorte 2 war kein Hypothesentest geplant; deshalb sind keine p-Werte angegeben.

Sekundäre Endpunkte

Die Behandlung mit Fesoterodin 4 mg oder 8 mg Tabletten führte zu statistisch signifikanten Verbesserungen beim urodynamischen Messwert des sekundären Endpunkts Blasenvolumen bei der ersten unwillkürlichen Detrusorkontraktion.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in der Wirksamkeitsphase waren Diarrhoe, Mundtrockenheit, Verstopfung, Abdominalschmerz (einschließlich Schmerzen im Oberbauch) und Kopfschmerzen. Diese leichten bis mittelschweren Nebenwirkungen stehen im Einklang mit den pharmakologischen, antimuskarinischen Eigenschaften von Fesoterodin. Bei Patienten, die TOVIAZ erhielten, wurde ein Anstieg der Herzfrequenz beobachtet, der nicht mit klinischen Symptomen verbunden war. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität ähnlich wie bei Erwachsenen mit Syndrom der überaktiven Blase.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung konnte Fesoterodin aufgrund der schnellen und umfangreichen Hydrolyse durch unspezifische Plasmaesterasen nicht im Plasma nachgewiesen werden.

Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten beträgt 52 %. Nach oraler Einzel- oder Mehrfachgabe von Fesoterodin in Dosierungen von 4 mg bis 28 mg verhalten sich die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten dosisproportional. Die Exposition im *Steady State* gegenüber 5-HMT bei gesunden erwachsenen Probanden nach einer Behandlung mit Fesoterodin 4 mg and 8 mg Tabletten einmal täglich ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte [% VK] der pharmakokinetischen Parameter für den aktiven Metaboliten nach Steady-State-Dosierung von Fesoterodin bei gesunden erwachsenen Probanden im Alter von 18 bis 50 Jahren

Dosierung/ Darreichungsform	n	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
4 mg QD/Tablette	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/ Tablette	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Abkürzungen: AUC_{tau,ss} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im *Steady State* über das 24-Stunden-Dosierungsintervall; C_{max,ss} = maximale Plasmakonzentration im *Steady State*; VK = Variationskoeffizient; n = Anzahl Patienten mit PK-Daten; QD = einmal täglich.

Plasmaspitzenkonzentrationen werden nach etwa 5 Stunden erreicht. Therapeutische Plasmaspiegel stellen sich bereits nach der ersten Anwendung von Fesoterodin ein. Nach Mehrfachgabe kommt es zu keiner Kumulation.

Verteilung

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

Biotransformation

Nach oraler Anwendung wird Fesoterodin rasch und umfassend zu seinem aktiven Metaboliten hydrolysiert. Der aktive Metabolit unterliegt in der Leber unter Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 einer weiteren Verstoffwechslung zu seinen Carboxy-, Carboxy-N-Desisopropyl- und N-Desisopropyl-Metaboliten. Keiner dieser Metaboliten trägt signifikant zur antimuskarinischen Wirkung von Fesoterodin bei. 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.

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 des aktiven Metaboliten bei ca. 7 Stunden und ist abhängig von der Resorptionsrate.

Alter und Geschlecht

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

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit neurogener Detrusorüberaktivität und einem Körpergewicht von 35 kg, die extensive CYP2D6-Metabolisierer sind und Fesoterodin-Tabletten erhalten, werden die Mittelwerte der scheinbaren oralen Clearance, des Verteilungsvolumens und der Geschwindigkeitskonstante der Resorption von 5-HMT auf jeweils etwa 72 l/h, 68 l bzw. 0,09 h⁻¹ geschätzt. Die T_{max} und die Halbwertszeit von 5-HMT werden auf ca. 2,55 h bzw. 7,73 h geschätzt. Wie bei Erwachsenen wurde die 5-HMT-Exposition bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern im Vergleich zu extensiven Metabolisierern auf etwa das 2-Fache geschätzt.

Die Post-hoc-Schätzungen der 5-HMT-Expositionen im *Steady State* bei pädiatrischen Patienten nach Verabreichung von Fesoterodin 4 mg und 8 mg Tabletten einmal täglich sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der geometrischen Mittelwerte [% VK] der pharmakokinetischen Parameter für den aktiven Metaboliten nach Steady-State-Dosierung von Fesoterodin bei pädiatrischen Patienten mit NDÜ oder ÜAB und einem Körpergewicht > 25 kg

Alter	Dosierung/ Darreichungsform	n	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
6 bis 17 Jahre (Patienten mit NDÜ)	4 mg QD/Tablette	32	4,88 (48,2)	59,1 (51,7)
	8 mg QD/Tablette	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 bis 17 Jahre (Patienten mit NDÜ oder ÜAB)	8 mg QD/Tablette	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹ Die Dosierung wurde mit 4 mg QD für 4 Wochen eingeleitet und auf 8 mg QD für die darauffolgenden 4 Wochen erhöht.

Abkürzungen: AUC_{tau,ss} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im *Steady State* über das 24-Stunden-Dosierungsintervall; C_{max,ss} = maximale Plasmakonzentration im *Steady State*; VK = Variationskoeffizient; n = Anzahl Patienten mit PK-Daten; NDÜ = neurogene Detrusorüberaktivität; QD = einmal täglich; ÜAB = überaktive Blase.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (GFR 30 bis 80 ml/min) waren C_{max} und AUC des aktiven Metaboliten 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 des aktiven Metaboliten gegenüber gesunden Probanden um das 1,4- bzw. 2,1-Fache erhöht. Die Pharmakokinetik von Fesoterodin wurde bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Es wurde nachgewiesen, dass suprathérapeutische Konzentrationen des aktiven Metaboliten von Fesoterodin in geklonten hERG-Kanälen (hERG = human ether-à-go-go-related gene) den Kaliumstrom hemmen und in isolierten Purkinjefasern von Hunden die Dauer des Aktionspotenzials verlängern (70 % und 90 % Repolarisation). Jedoch zeigte der aktive Metabolit 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 Dosen bis zu 45 mg/kg/Tag keinen Effekt auf die männliche Reproduktion oder Fertilität. Bei 45 mg/kg/Tag wurden weniger Gelbkörper, Implantationsstellen und lebensfähige Feten bei weiblichen Mäusen verzeichnet, die Fesoterodin 2 Wochen lang vor der Paarung und bis einschließlich Tag 7 der Trächtigkeit erhielten. 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Xylitol

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Hypromellose

Glyceroldibehenat

Talkum

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (3350)

Talkum

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

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 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TOVIAZ 4 mg und 8 mg Tabletten sind in Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98 oder 100 Tabletten erhältlich. Zusätzlich sind TOVIAZ 4 mg und 8 mg Tabletten auch in HDPE-Flaschen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

TOVIAZ 4 mg Tabletten

EU/1/07/386/001-005

EU/1/07/386/011

EU/1/07/386/013-014

EU/1/07/386/017

EU/1/07/386/019

TOVIAZ 8 mg Tabletten

EU/1/07/386/006-010

EU/1/07/386/012

EU/1/07/386/015-016

EU/1/07/386/018

EU/1/07/386/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

TOVIAZ 4 mg/ 8 mg Retardtabletten:

Packungen mit 14, 28 (N1) und 100 (N3) Tabletten

Klinikpackung mit 84 Tabletten

13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH

Friedrichstr. 110

10117 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

spcde-3v16to-rt-0