

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fesoterodin Aristo 4 mg Retardtabletten
 Fesoterodin Aristo 8 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fesoterodin Aristo 4 mg Retardtabletten

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

Fesoterodin Aristo 8 mg Retardtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Fesoterodin Aristo 4 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 120,77 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Fesoterodin Aristo 8 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 117,92 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Fesoterodin Aristo 4 mg Retardtabletten

Hellblaue, ovale, bikonvexe, 13,1 × 6,6 mm große, filmüberzogene Tabletten mit der Prägung '4' auf einer Seite.

Fesoterodin Aristo 8 mg Retardtabletten

Blaue, ovale, bikonvexe, 13,1 × 6,6 mm große, filmüberzogene Tabletten mit der Prägung '8' auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fesoterodin Aristo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der Symptome (erhöhte Harnfrequenz und/oder imperativer Harndrang und/oder Dranginkontinenz) des Syndroms der überaktiven Blase.

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 Tageshöchst-dosis 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 Tageshöchst-dosis von Fesoterodin Aristo 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 Abschnitt 4.3, 4.4, 4.5 und 5.2) ersichtlich.

Siehe Tabelle

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktions-einschränkung ist Fesoterodin Aristo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fesoterodin Aristo 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. Fesoterodin Aristo kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder 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

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

Dosiserhöhungen

Bei Patienten mit mehreren dieser Faktoren gemeinsam ist eine zusätzliche Erhöhung der Exposition zu erwarten und dosisabhängige antimuskarische 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. 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

Fesoterodin Aristo 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

		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 Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2)

⁽³⁾ Mäßige CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5)

⁽⁴⁾ Starke CYP3A4-Hemmer (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.5)

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 Abschnitt 4.2, 4.5 und 5.1).

Fesoterodin Aristo enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fesoterodin Aristo nicht einnehmen.

Fesoterodin Aristo enthält Natrium

Fesoterodin Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Retardtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Abschnitt 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. Ery-

thromycin, 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 kombinierten oralen Kontrazeptiva, 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

Fesoterodin Aristo 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 Fesoterodin Aristo 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 Fesoterodin Aristo nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erhalten.

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

Fesoterodin Aristo 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 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 Tabelle auf Seite 3 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektionen	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie		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		trockener Hals	Pharyngo-laryngeale Schmerzen, Husten, trockene Nase	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Verstopfung, Übelkeit	Abdominalbeschwerden, 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			Fatigue	

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Fesoterodin wurden Fälle von markanten Leberenzym erhöhungen gemeldet, wobei sich die Auftretshäufigkeit 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 ≥ 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 (≥ 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 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, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz, ATC-Code: G04BD11

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 Tabelle 1) verbessert werden.

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.

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.

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 be-

trägt 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

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

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

Die Pharmakokinetik von Fesoterodin wurde bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht.

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 supratherapeutische 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 erhiel-

ten. 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

Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)
 Hypromellose
 Talkum
 Lactose-Monohydrat
 Mikrokristalline Cellulose

Tablettenüberzug

Fesoterodin Aristo 4 mg Retardtabletten
 Poly(vinylalkohol)
 Talkum
 Titandioxid (E 171)
 Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ 1)
 Natriumdodecylsulfat
 Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Fesoterodin Aristo 8 mg Retardtabletten
 Poly(vinylalkohol)
 Talkum
 Titandioxid (E 171)
 Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ 1)
 Natriumdodecylsulfat
 Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
 Eisen(III)-oxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fesoterodin Aristo 4 mg Retardtabletten
 2 Jahre

Fesoterodin Aristo 8 mg Retardtabletten
 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Fesoterodin Aristo 4 mg Retardtabletten
 Nicht über 30 °C lagern.

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

Fesoterodin Aristo 8 mg Retardtabletten

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blisterpackung
 Fesoterodin Aristo ist in Packungen mit 10, 14, 28, 30, 56, 84, 90 und 100 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

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Str. 8–10
 13435 Berlin
 Deutschland
 Tel.: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fesoterodin Aristo 4 mg Retardtabletten:
 7000588.00.00

Fesoterodin Aristo 8 mg Retardtabletten:
 7000589.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 31.08.2021

10. STAND DER INFORMATION

10/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin