

FESOTERODIN – NOVÉ ANTICHOLINERGİKUM PRO LÉČBU HYPERAKTIVNÍHO MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.

Urologické oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Autor v přehledném článku referuje o fesoteridinu, novém antimuskariniku, které funkčně účinkuje jako proléčivo. Rychle a extenzivně se hydrolyzuje v těle všudypřítomnými nespecifickými esterázami na 5-hydroxymetyltolterodin, což je aktivní metabolit zodpovědný za veškerou antimuskarinovou aktivitu. Přeměna fesoterodinu na aktivní metabolit tak na rozdíl od svého farmakologického předchůdce tolterodinu obchází dráhu jaterního enzymatického systému CYP, který může mít individuálně velmi rozdílnou aktivitu.

Klíčová slova: fesoterodin, anticholinergikum, hyperaktivní močový měchýř.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(6): 316–322

Charakteristika

Fesoterodin je nové antimuskarinikum, které funkčně účinkuje jako proléčivo. Rychle a extenzivně se hydrolyzuje v těle všudypřítomnými nespecifickými esterázami na 5-hydroxymetyltolterodin (5-HMT), což je aktivní metabolit zodpovědný za veškerou antimuskarinovou aktivitu. Přeměna fesoterodinu na aktivní metabolit tak na rozdíl od svého farmakologického předchůdce tolterodinu obchází dráhu jaterního enzymatického systému CYP (cytochromu P450), který může mít individuálně velmi rozdílnou aktivitu (obrázky 1 a 2). Po podání fesoterodinu je proto hladina aktivního metabolitu v krvi a jeho klinický účinek méně variabilní než u tolterodinu (7).

Farmakologie

Receptorová afinita a selektivita

Profil vazby fesoterodinu, tolterodinu a 5-HMT na receptory při využití rekombinantních lidských recep-

torů znázorňuje tabulka 1. 5-HMT je silný, ale neselektivní inhibitor vazby radioligandu na všech 5 podtypů muskarinového receptoru, přičemž hodnoty K_i (afinitní konstanta) leží v nízkém nanomolárním rozmezí (4).

Absorpce a distribuce

Fesoterodin je fumarátová sůl účinné látky ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním (4 nebo 8 mg) pro podávání jednou denně. Řada léků, které

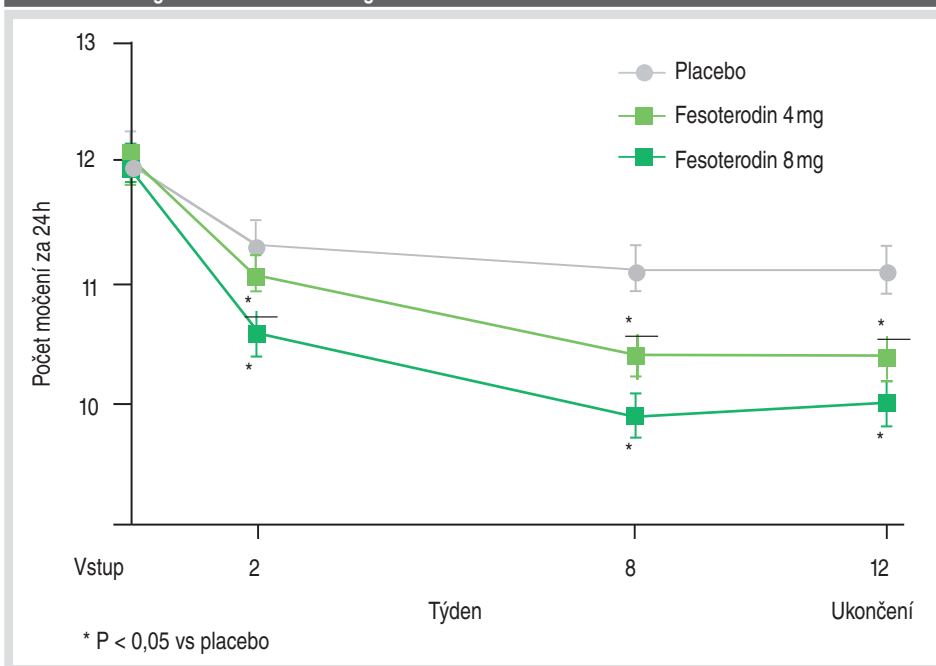
se užívají u lidí, je hydrolyzována nespecifickými esterázami, široce klasifikovanými jako cholinesterázy, karboxylesterázy a arylesterázy. Cholinesterázy se primárně zapojují do hydrolyzy léčiva v plazmě; arylesterázy v plazmě a červených krvinkách a karboxylesterázy v játrech, střevech a jiných tkáních. Léčivo může být hydrolyzováno více než jednou esterázou na různých místech. Esterová proléčiva se široce užívají ke zlepšení absorpce léků (5, 8).

Tabulka 1. Vazebná afinita* k subtypům muskarinového receptoru u fesoterodinu, 5-HMT a tolterodinu

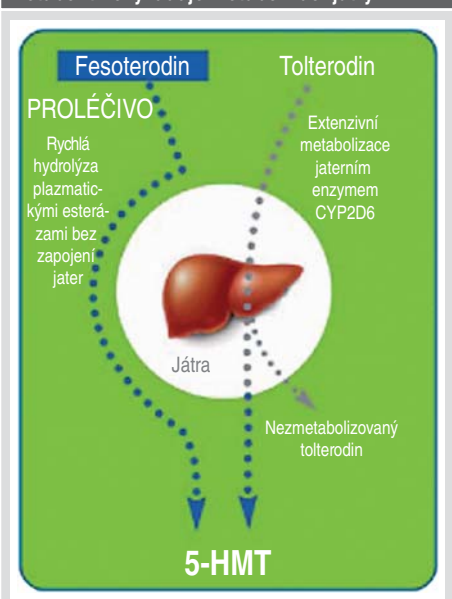
Muskarinový receptor	K _i (nmol/l)		
	Fesoterodin	5-HMT	Tolterodin
M ₁	624	1,8	3,0
M ₂	562	1,7	6,4
M ₃	nd	6,3	12
M ₄	177	1,0	1,9
M ₅	nd		4,6

*Vyšší čísla znamenají nižší vazebnou afinitu. 5-HMT = 5-hydroxymetyltolterodin; nd = neurčeno

Graf 1. Průměrný počet močení za 24 hodin na začátku a po 2, 8 a 12 týdnech s placebem, přípravkem fesoterodin 4 mg nebo fesoterodin 8 mg



Obrázek 1. Přeměna fesoterodinu na aktivní metabolit nevyžaduje metabolizaci játry



Biologická dostupnost 5-HMT je 52 %. Po podání jednotlivé dávky nebo více dávek per os bývají plazmatické koncentrace 5-HMT úměrné dávce. Maximálních plazmatických hladin se dosahuje po přibližně 5 hodinách. Terapeutických hladin se dosahuje po prvním podání preparátu, po aplikaci více dávek přípravku nedochází k žádné kumulaci.

Vazba 5-HMT na plazmatické bílkoviny je nízká (50 %), primárně se váže na albumin a kyselý glykoprotein. Průměrný distribuční objem 5-HMT v ustáleném stavu po nitrožilním podání je 169 l (5).

Vliv jídla

Podání jediné dávky 4 mg, 8 mg nebo 12 mg fesoterodinu per os zdravým mužským dobrovolníkům po nočním lačnění nebo 8 mg po standardní americké tučné snídani vedlo k obdobnému farmakokinetickému profilu. Malý nárůst AUC_{0-24} (AUC = plocha pod křivkou) (o 18 %) a C_{max} (C_{max} = maximální koncentrace) (o 30 %), zaznamenaný ve skupině, kde se přípravek podával po jídle, nebyl považován za klinicky relevantní. Fesoterodin tedy lze podávat bez zvláštních doporučení ohledně doby jídla (7).

Metabolismus

5-HMT se dále metabolizuje v játrech se zapojením CYP2D6 a CYP3A4 na karboxy-N-desisopropyl- a N-desisopropylmetabolit (obrázek 3). Ani jeden z těchto metabolitů významně nepřispívá k antimuskarinové aktivitě fesoterodinu (5).

Část populace (až 10 % bělochů a až 19 % černochů) vykazuje nedostatečnou aktivitu enzymu CYP2D6 a patří k tzv. pomalým metabolizátorům, zbytek se označuje jako rychlí metabolizátoři. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 je expozice 5-HMT zhruba dvojnásobná oproti rychlým metabolizátorům, přičemž průměrná C_{max} a AUC aktivního metabolitu je 1,7krát, respektive 2krát vyšší (4).

Vylučování

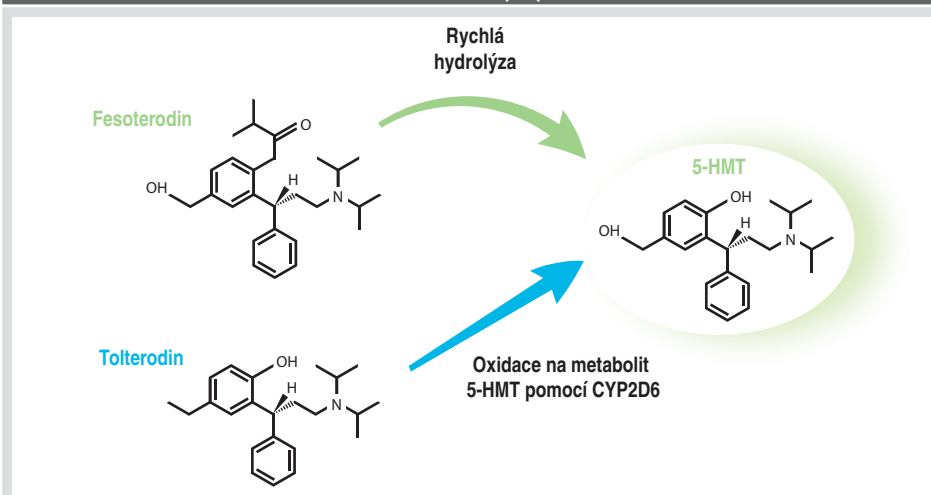
K vylučování 5-HMT významně přispívají jaterní metabolizace a exkrece ledvinami. Po podání fesoterodinu se přibližně 70 % podané dávky objeví v moči ve formě 5-HMT (16 %), karboxymetabolitu (34 %), karboxy-N-desisopropylmetabolitu (18 %) či N-desisopropylmetabolitu (1 %) a menší část (7 %) se vyloučí do stolice (7).

Poločas 5-HMT činí po nitrožilním podání asi 4 hodiny. Zdánlivý poločas po podání ústy činí zhruba 7 hodin a je ovlivněn rychlostí vstřebávání (7).

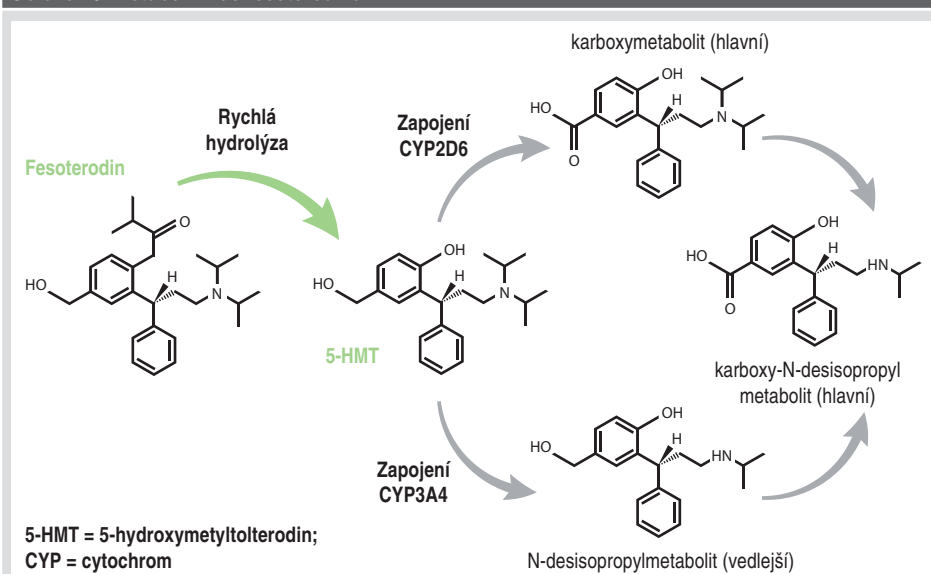
Farmakokinetika úměrná dávce

Farmakokinetika vícečetných dávek u zdravých zkoumaných osob ukázala maximální hodnoty koncentrace 5-HMT v plazmě, zvyšující se úměrně s vyšší dávkou. Nízká variabilita expozice fesoterodinu

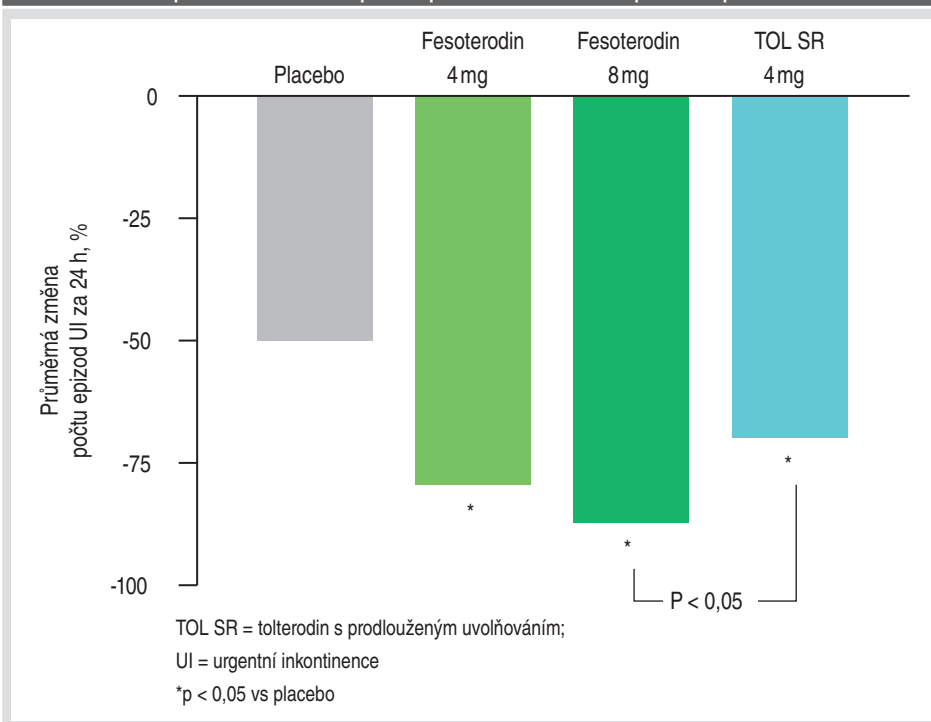
Obrázek 2. Rozdíl mezi fesoterodinem a tolterodinem při přeměně na aktivní metabolit



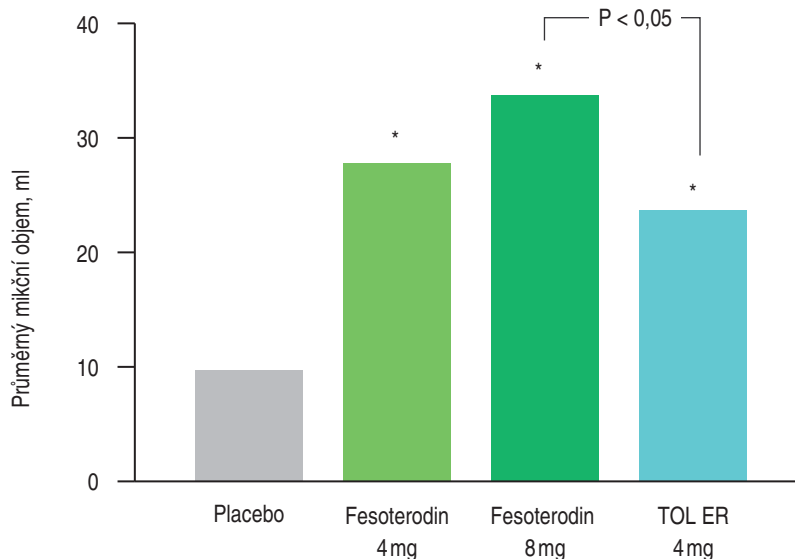
Obrázek 3. Metabolismus fesoterodinu



Graf 2. Průměrná procentuální změna počtu epizod UI za 24 hodin oproti vstupní hodnotě

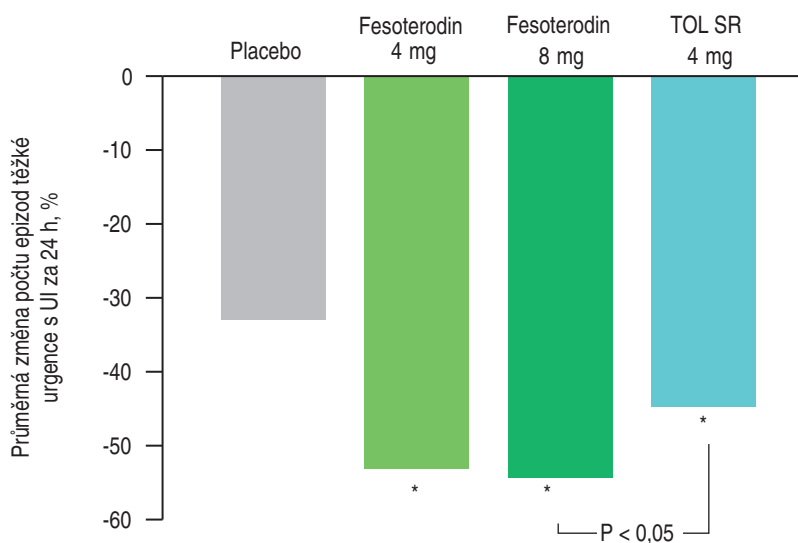


Graf 3. Průměrná procentuální změna průměrného mikčního objemu oproti vstupní hodnotě



TOL SR = tolterodin s prodlouženým uvolňováním
 *p < 0,05 vs placebo

Graf 4. Průměrná procentuální změna počtu epizod těžké urgencye s UI oproti vstupní hodnotě



TOL SR = tolterodin s prodlouženým uvolňováním
 UI = urgentní inkontinence
 *p < 0,05 vs placebo

je přímým důsledkem jeho jednoduché a předpověditelné přeměny na 5-HMT přes nespecifické esterázy, pochodem, který nezávisí na jaterním metabolismu, i když do další inaktivace se izoenzymy CYP zapojují. Variabilita pacientovy schopnosti metabolizovat léčivo může vést k proměnlivým cirkulujícím koncentracím metabolitů a mohla by vyústit v ještě variabilnější klinickou odpověď. Nízká variabilita farmakokinetických parametrů, například C_{max} , svědčí pro dobrou reprodukovatelnost léčivé expozice a představuje významný předpoklad konzistentních a předpověditelných lé-

čebných účinků. Konzistentní léčivá expozice u různých typů pacientů může vést k tomu, že u většího množství pacientů bude koncentrace léčiva po užití specifické dávky v rámci terapeutického rozmezí (5).

Farmakokinetika

u zvláštních skupin nemocných

Věk, rasa a pohlaví

Farmakokinetika fesoterodinu není významně ovlivněna věkem, rasou ani pohlavím, nedoporučuje se žádná úprava dávky.

Poškození jater

U zkoumaných osob se středně těžkou jaterní lézí vedlo podání jednotlivé dávky 8 mg fesoterodinu oproti zdravým zkoumaným osobám ke 2,1násobnému nárůstu celkové expozice (AUC) a 1,4násobnému nárůstu vrcholové expozice (C_{max}) 5-HMT.

Poškození ledvin

U zkoumaných osob s lehkou nebo středně těžkou renální lézí (GF 30–80 ml/min) se C_{max} a AUC aktivního metabolitu zvýšily oproti zdravým zkoumaným osobám až 1,5krát, respektive 1,8krát. U zkoumaných osob s těžce poškozenými ledvinami (GF < 30 ml/min) se C_{max} a AUC zvýšily 2,0krát, respektive 2,3krát (7).

Interval QT

Možný vliv fesoterodinu na elektrokardiogram byl posuzován v klinickém hodnocení fáze I u 261 zkoumaných osob (ve věku 45–65 let) a porovnáván s moxifloxacinem, u kterého bylo prokázáno, že vede k prodloužení QT o 5 až 10 ms. Zkoumané osoby byly zařazeny buď do skupiny s placebem nebo fesoterodinem nebo moxifloxacinem 400 mg na 3 dny. Při hodnocení změny QT oproti výchozím hodnotám při využití Fridericiovy korekční metody se neprokázal žádný rozdíl mezi skupinou aktivně léčenou a placebovou. Stejně jako jiná antimuskarinika by se měl fesoterodin užívat opatrně u pacientů s rizikem prodloužení intervalu QT (např. u hypokalemie, bradykardie nebo při současném podávání léčiv, o kterých je známo, že prodloužují interval QT) a u srdečních onemocnění (např. ischemie myokardu, arytmie, městnavého srdečního selhání). Obzvláště to platí při podávání silných inhibitorů CYP3A4 (7).

Klinická účinnost

Účinnost v klinických hodnoceních fáze II

Fesoterodin byl posuzován ve 2 multicentrických, placebem kontrolovaných, randomizovaných, klinických hodnoceních dávkovacího rozpětí fáze IIb, s paralelními skupinami. Mezinárodní klinické hodnocení (SP582) zahrnuje 628 zkoumaných osob (fesoterodin) a americké klinické hodnocení (SP588) randomizovalo 173 zkoumaných osob s hyperaktivním měchýřem (OAB) a s uroodynamicky potvrzenou hyperaktivitou detruzoru. V obou klinických hodnoceních byly zkoumané osoby léčeny placebem nebo fesoterodinem v dávce 4, 8 nebo 12 mg. Primárními výslednými ukazateli byly změna průměrného počtu močení za 24 hodin a změna průměrného počtu epizod urgentní inkontinence (UI) za 24 hodin.

- všechny 3 dávky vedly ke statisticky významnému zlepšení u počtu močení a epizod UI za 24 hodin oproti výchozím hodnotám ($p < 0,05$)
- dávka 8 mg byla při zlepšování příznaků OAB účinnější než dávka 4 mg

- dávka 12 mg vykazovala oproti dávce 4 mg vyšší účinnost, ne však oproti dávce 8 mg. Dávka 12 mg nevedla k dalšímu zvýšení účinnosti, ale docházelo zároveň k nárůstu výskytu a tíže suchosti v ústech. Dávka 12 mg tedy pravděpodobně neposkytuje větší výhody oproti dávce 8 mg a nebyla zahrnuta do klinických hodnocení fáze III (7).

Účinnost v klinických hodnoceních fáze III

Uspořádání klinických hodnocení

Účinnost fesoterodinu byla posuzována ve dvou klinických hodnoceních fáze III u více než 1000 zkoumaných osob s OAB. Klinické hodnocení 1 bylo mezinárodní, 12týdenní, dvojité zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami, které probíhalo ve 150 centrech v Evropě, Jižní Africe, Austrálii a na Novém Zélandu u 1135 zkoumaných osob ve věku ≥ 18 let. Klinické hodnocení 2 bylo 12týdenní klinické hodnocení s paralelními skupinami, které probíhalo v 83 centrech ve Spojených státech u 836 zkoumaných osob s OAB. Obě klinická hodnocení posuzovala účinnost a bezpečnost fesoterodinu 4 a 8 mg ve srovnání s placebem, přičemž klinické hodnocení 1 zahrnovalo rovněž rameno aktivní kontroly léčené jednou denně tolterodinem SR 4 mg (6).

Klinické hodnocení

Léčba fesoterodinem vedla oproti placebu ke statisticky významnému zlepšení příznaků OAB, včetně:

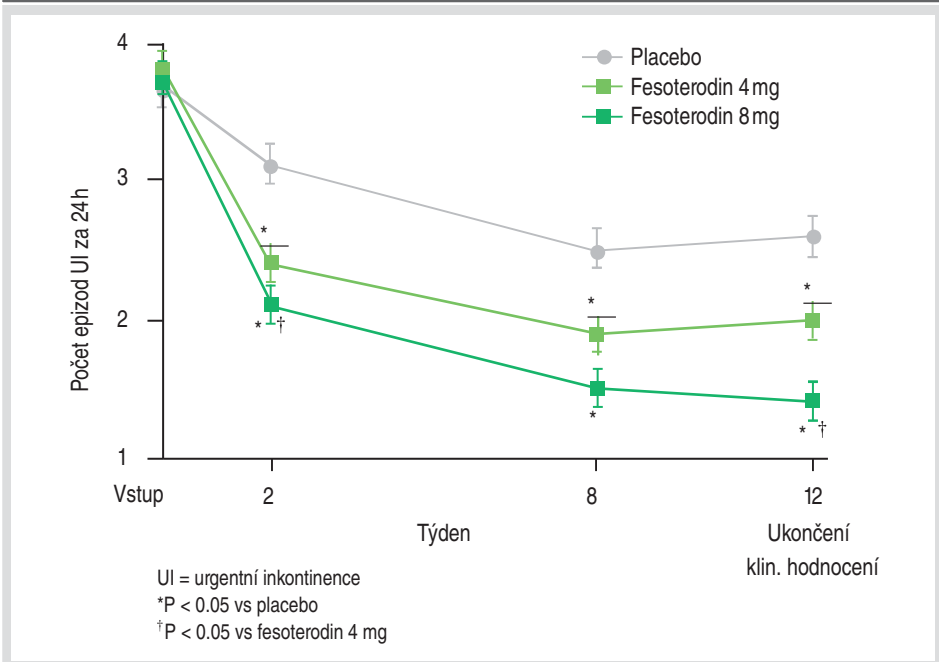
- frekvence močení za 24 hodin
- epizod UI za 24 hodin
- léčebné odpovědi
- epizod urgencye za 24 hodin
- močení během dne
- mikčního objemu
- počtu kontinentních dní v týdnu
- epizod středně těžké a těžké urgencye s UI.

Tyto účinky byly zaznamenány během prvního klinického posuzování, 2 týdny po zahájení léčby a přetrvávaly po celé klinické hodnocení (graf 1). Jak bylo pozorováno v jiných randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních u zkoumaných osob s OAB, u všech proměnných z mikčního deníku byl patrný výrazný placebo efekt. Tento efekt lze pravděpodobně alespoň zčásti připsat používání mikčních deníků a následnému tréninku močového měchýře, který vyplývá z toho, jak si zkoumané osoby zvyšují povědomí o svém chování v souvislosti s močením (6).

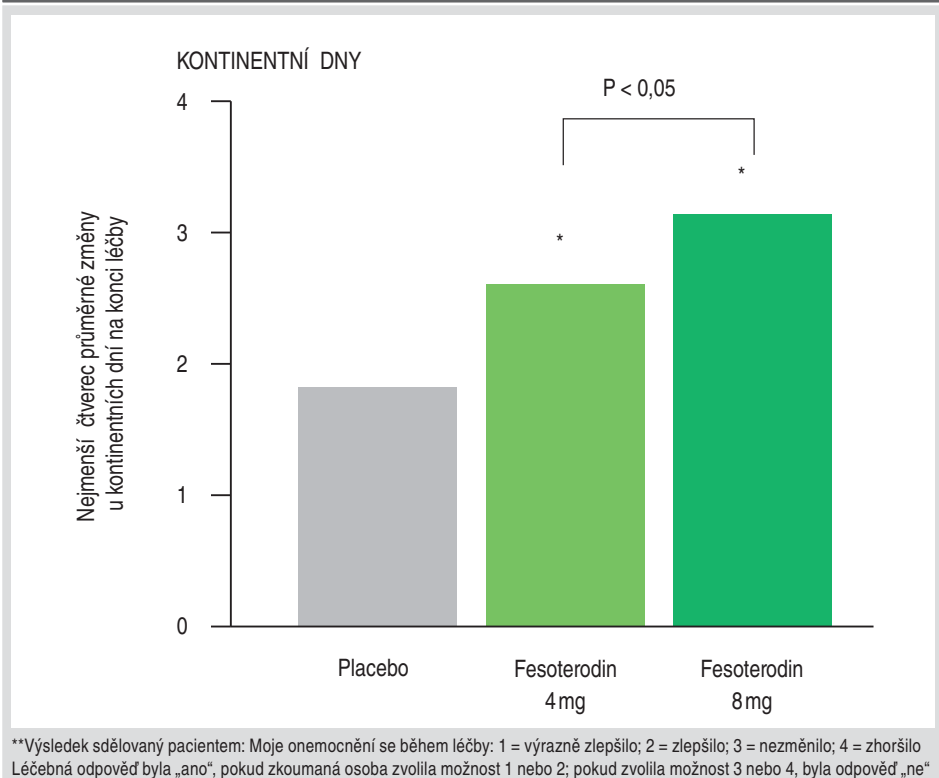
Fesoterodin 8 mg versus tolterodín SR (klinické hodnocení 1)

Léčba fesoterodinem 4 a 8 mg vedla ke statisticky významnému zlepšení příznaků OAB oproti

Graf 5. Průměrný počet epizod UI za 24 hodin na začátku a za 2, 8 a 12 týdnů u placeba, přípravku fesoterodin 4 mg nebo fesoterodin 8 mg



Graf 6a. Změna kontinentních dní na konci léčby oproti vstupním hodnotám**



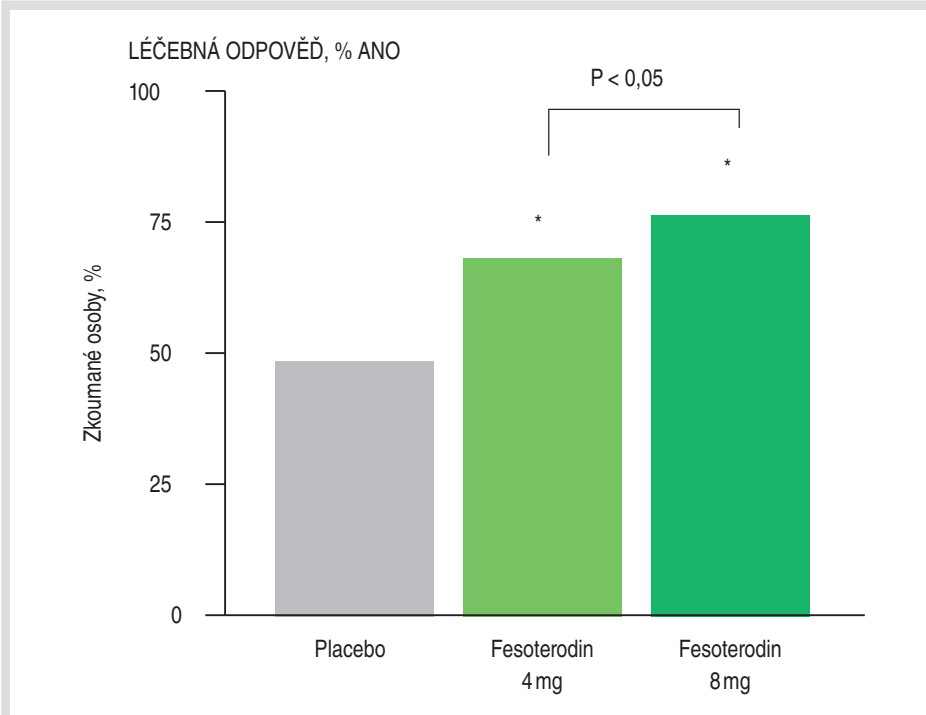
placebu. Podle post hoc analýzy byl fesoterodin 8 mg statisticky lepší než tolterodín SR 4 mg ve zlepšování následujících proměnných z mikčního deníku:

- epizody UI za 24 hodin: výskyt epizod UI se u fesoterodinu 8 mg snížil o 88%, oproti 70% u tolterodinu SR (graf 2)
- mikční objem: snížená kapacita močového měchýře (měřená jako mikční objem) představuje klíčovou charakteristiku OAB a může být

hlavním faktorem, který přispívá ke zvyšování frekvence močení. Fesoterodin 4 a 8 mg zvyšoval mikční objem oproti placebu 3násobně, respektive 4násobně, zatímco u tolterodinu SR byl tento nárůst zhruba 2,5násobný. Všechny změny oproti placebu byly statisticky významné a fesoterodin 8 mg účinkoval lépe než fesoterodin 4 mg a tolterodín SR 4 mg (graf 3)

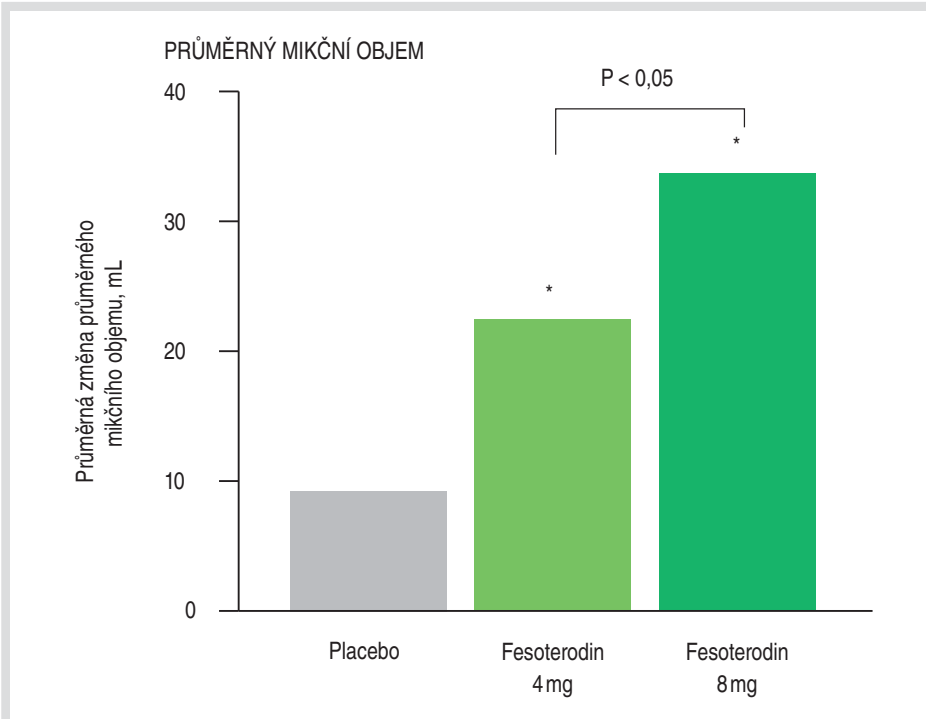
- těžké urgencye s UI: v klinickém hodnocení 1 bylo průměrné vstupní rozmezí epizod ur-

Graf 6b. Změna léčebné odpovědi oproti vstupním hodnotám**



**Výsledek sdělovaný pacientem: Moje onemocnění se během léčby: 1 = výrazně zlepšilo; 2 = zlepšilo; 3 = nezměnilo; 4 = zhoršilo. Léčebná odpověď byla „ano“, pokud zkoumaná osoba zvolila možnost 1 nebo 2; pokud zvolila možnost 3 nebo 4, byla odpověď „ne“

Graf 6c. Změna průměrného vyprázdněného objemu oproti vstupním hodnotám**



**Výsledek sdělovaný pacientem: Moje onemocnění se během léčby: 1 = výrazně zlepšilo; 2 = zlepšilo; 3 = nezměnilo; 4 = zhoršilo. Léčebná odpověď byla „ano“, pokud zkoumaná osoba zvolila možnost 1 nebo 2; pokud zvolila možnost 3 nebo 4, byla odpověď „ne“

od > 1000 zkoumaných osob. Fesoterodin 8 mg účinkoval lépe než fesoterodin 4 mg u následujících proměnných z mikčního deníku:

- epizody UI za 24 hodin (graf 5)
- mikční objem
- počet kontinentních dní v týdnu
- léčebná odpověď (graf 6).

Tyto účinky byly zřetelné během prvního klinického posuzování za 2 týdny po zahájení léčby a přetrvávaly po dobu celého klinického hodnocení ($p \leq 0,05$) (1, 3).

Klinická snášenlivost a bezpečnost

Profil snášenlivosti (tabulka 2)

Bezpečnost fesoterodinu byla podrobně ověřována v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních na celkem 2859 pacientech s hyperaktivním měchýřem:

- na základě svých antimuskarinových vlastností může fesoterodin vyvolat příslušné mírné až středně závažné nežádoucí účinky
- sucho v ústech, nejběžnější nežádoucí účinek, se vyskytoval s frekvencí 28,8 % ve skupině užívající fesoterodin, oproti 8,5 % ve skupině užívající placebo
- výskyt přerušení léčby z důvodu suchosti v ústech a zácpy byl nízký (< 1 %)
- výskyt jediného nežádoucího účinku nikdy nevedl k přerušení léčby u více než 1 % pacientů.

Podíl těch, kteří léčbu vysazovali, byl celkově nízký. Kvůli nežádoucím účinkům ukončilo svou účast v registračních klinických hodnoceních celkem 5 % zkoumaných osob (placebo 3 %, fesoterodin 4 mg 5 %, fesoterodin 8 mg 7 %). Kvůli suchosti v ústech a zácpě léčbu vysadilo ≤ 1 % zkoumaných osob užívajících fesoterodin (2).

Profil bezpečnosti (tabulka 3)

Kardiovaskulární systém

Vliv fesoterodinu na interval QT byl posuzován ve dvojité zaslepeném, randomizovaném, placebem a aktivní látkou (moxifloxacin 400 mg) kontrolovaném klinickém hodnocení u 261 zkoumaných osob. U moxifloxacinu bylo prokázáno, že vede k prodloužení QT až o 20 ms. Ve změně QT vypočítávaného pomocí Fridericiovy metody korekce oproti výchozí hodnotě nebyl prokázán žádný rozdíl mezi léčenou a placebovou skupinou.

Centrální nervový systém

Incidence nežádoucích účinků v CNS, například bolesti hlavy, únavy a závratí, byla nízká a podobná jako u placeba.

gence s UI za 24 hodin 9,6 až 9,8 a ve všech aktivně léčených skupinách se ve srovnání s placebem na závěr léčebného období významně snížilo ($p < 0,05$). Průměrné vstupní rozmezí počtu epizod těžké urgencye s UI za 24 hodin bylo 5,7 až 6,0 a také zde došlo na závěr léčebného období k významnému ($p < 0,05$) zlepšení oproti placebu. Fesotero-

din 8 mg byl v omezování výskytu epizod těžké urgencye s UI statisticky lepší než tolterodin SR (graf 4) (6).

Odpověď na dávku fesoterodinu (klinické hodnocení 1 a 2)

Odpověď na dávku potvrzovaly výsledky analýzy kombinovaných dat z klinických hodnocení 1 a 2

Kontraindikace

- přecitlivělost k účinné látce nebo k burským oříškům či sóji nebo k jakékoli pomocné látce
- močová retence
- žaludeční retence
- nekontrovaný glaukom s úzkým úhlem
- myastenia gravis
- těžké poškození jater (Child Pughova třída C)
- současné užívání silných inhibitorů CYP3A4 u pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní nebo renální insuficiencí
- těžká ulcerózní kolitida
- toxické megacolon

Zvláštní upozornění a opatření

Fesoterodin by se měl s opatrností používat u pacientů s:

- klinicky významnou obstrukci hrdla močového měchýře s rizikem močové retence
- poruchami s obstrukcí GIT (např. stenózou pyloru)
- gastroezofageálním refluxem a/nebo při současném užívání léčivých přípravků, které mohou vyvolávat nebo zhoršovat zánět jícnu (např. perorální bisfosfonáty)
- sníženou motilitou GIT
- autonomní neuropatii
- glaukodem s úzkým úhlem

Opatrně by se mělo postupovat při předepisování nebo zvyšování dávky pacientům, u kterých se očekává zvýšená expozice aktivnímu metabolitu 5-HMT. Mezi těmito stavy jsou:

- jaterní insuficience
- renální insuficience
- současné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4
- současné podávání silného inhibitoru CYP2D6 (2).

doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.

Urologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice
Václavská 800, 140 59 Praha
e-mail: roman.zachoval@ftn.cz

Tabulka 2. Léčbou vyvolané nežádoucí účinky dle souhrnné analýzy dat z 2 randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnocení fáze (převzato z Khullar a kol., 2008)

Nežádoucí účinek	Placebo N=554		Fesoterodin 4 mg N = 554		Fesoterodin 8 mg N = 556	
	%	(n)	%	(n)	%	(n)
sucho v ústech	7%	(39)	19%	(104)	35%	(196)
mírné	5%	(27)	15%	(84)	22%	(126)
střední	2%	(11)	3%	(16)	9%	(53)
závažné	< 1%	(1)	< 1%	(4)	3%	(17)
zácpa	2%	(11)	4%	(23)	6%	(34)
mírná	1%	(8)	2%	(14)	3%	(18)
střední	< 1%	(1)	1%	(8)	2%	(14)
závažná	< 1%	(2)	< 1%	(1)	< 1%	(2)
infekce močových cest	3%	(17)	3%	(18)	4%	(24)
mírná	2%	(12)	2%	(11)	3%	(15)
střední	1%	(5)	1%	(7)	1%	(8)
závažná	0%		0%		< 1%	(1)
bolest hlavy	4%	(23)	4%	(24)	3%	(15)
mírná	3%	(19)	3%	(15)	2%	(9)
střední	< 1%	(3)	1%	(6)	1%	(5)
závažná	< 1%	(1)	< 1%	(3)	< 1%	(1)
poruchy slzení	< 1%		1%	(8)	4%	(21)
dyspepsie	< 1%	(3)	2%	(9)	2%	(13)
sucho v krku	< 1%	(2)	1%	(5)	2%	(13)
infekce horních cest dýchacích	2%	(12)	2%	(14)	2%	(10)
nazofaryngitida	2%	(14)	3%	(18)	1%	(7)

Tabulka 3. Frekvence nežádoucích účinků vyplývajících z léčby (dle placebem kontrolovaných klinických hodnocení)

Třída orgánového systému	Velmi časté ≥ 1/10	Časté > 1/100 to < 1/10	Málo časté* > 1/1 000 to < 1/100
srdeční poruchy			tachykardie
poruchy nervového systému		závrť; bolest hlavy	dysgeuzie; spavost
oční poruchy		suché oči	
ušní poruchy			vertigo
respirační, hrudní a mediastinální poruchy		sucho v hrdle	faryngo aryngální bolest; kašel; sucho v nose
gastrointestinální poruchy	sucho v ústech	bolest břicha; průjem; dyspepsie; zácpa; nevolnost	břišní diskomfort; plynatost
poruchy ledvin a močových cest		dysurie	močová retence (včetně pocitu močového rezidua; poruchy močení); ischurie
poruchy kůže a podkoží			vyrážka; suchá kůže
infekční a parazitární onemocnění			infekce močových cest
celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání			únava
poruchy jater a žlučových cest			zvýšení ALT; zvýšení GMT
psychiatrické poruchy		nespavost	

ALT = alanin-aminotransferáza; GMT = gama-glutamyltransferáza; *5 nebo více případů.

Literatura

1. Cole P. Fesoterodine, an advanced antimuscarinic for the treatment of overactive bladder: A safety update. *Drugs Future* 2004; 29(7): 715–720.
2. Chapple C, van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst H-T, Massow U, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007; 52(4): 1204–1212.
3. Khullar V, Rovner E, Dmochowski R, Nitti V, Wang J, Guan Z. Fesoterodine dose response in subjects with overactive bladder syndrome. *Urol* 2008; 71(5): 839–843.
4. Michel MC. Fesoterodine: a novel muscarinic receptor antagonist for the treatment of overactive bladder syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(10): 1787–1796.

5. Ney P, Pandita RK, Newgreen DT, Breidenbach A, Stohr T, Andersson KE. Pharmacological characterization of a novel investigational antimuscarinic drug, fesoterodine, in vitro and in vivo. *BJU Int* 2008; 101(8): 1036–1042.
6. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, Wang J, Brodsky M, Bavendam T. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *Urol* 2007; 178(6): 2488–2494.
7. Toviaz® Summary of Product Characteristics.
8. Williams FM. Clinical significance of esterases in man. *Clinical Pharmacokinetics* 1985; 10: 392–403.