

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mirabegron STADA 50 mg depottabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Vaaleankeltainen, noin 6 × 13 mm kokoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Yliaktiivisen virtsarakon (OAB:n) aiheuttaman äkillisen virtsaamisepäilyn, tihtyntyneen virtsaamistarpeen ja/tai virtsan pakkokarkailun oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla potilailla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)*

Suositeltu annos on 50 mg kerran vuorokaudessa.

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai hemodialyysiä tarvitsevat potilaat) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä siksi suositella käytettäväksi näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Seuraavassa taulukossa ovat vuorokausiannoksia koskevat suositukset henkilöille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka joko saavat tai eivät saa vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

**Taulukko 1: Vuorokausiannoksia koskevat suositukset henkilöille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka joko saavat tai eivät saa vahvoja CYP3A:n estäjiä**

		Vahvat CYP3A:n estäjät <sup>(3)</sup>	
		Ei estäjää	Estäjä
Munuaisten vajaatoiminta <sup>(1)</sup>	Lievä	50 mg	25 mg
	Kohtalainen	50 mg	25 mg
	Vaikea	25 mg	Ei suositella
Maksan vajaatoiminta <sup>(2)</sup>	Lievä	50 mg	25 mg

	Kohtalainen	25 mg	Ei suositella
--	-------------	-------	---------------

(1) Lievä: GFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; kohtalaisen vaikea: GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; vaikea: GFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

(2) Lievä: Child-Pugh-luokka A; kohtalaisen vaikea: Child-Pugh-luokka B.

(3) Vahvat CYP3A:n estäjät, ks. kohta 4.5.

25 mg:n annoksella hoidettavia potilaita tulee neuvoa käyttämään muita saatavilla olevia mirabegroni 25 mg -valmisteita. 50 mg:n tablettia ei saa jakaa 25 mg:n annoksen saamiseksi.

#### *Sukupuoli*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella.

#### *Pediatriset potilaat*

Mirabegronin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Tabletti otetaan nesteen kanssa. Tabletti pitää niellä kokonaisena, eikä sitä saa pureskella, jakaa eikä murskata, sillä se voi muuttaa valmisteiden ominaisuuksia. Mirabegron Stada voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea kontrolloimaton verenpainetauti, jonka määritelmänä on systolinen verenpaine  $\geq 180$  mmHg ja/tai diastolinen verenpaine  $\geq 110$  mmHg.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Munuaisten vajaatoiminta

Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai hemodialyysiä tarvitsevat potilaat), eikä sitä siksi suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle. Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastavista potilaista on niukasti; farmakokineettisen tutkimuksen perusteella (ks. kohta 5.2) annoksen pienentäminen 25 mg:aan on suositeltavaa tälle potilasryhmälle. Valmistetta ei suositella käytettäväksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

#### Maksan vajaatoiminta

Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä siksi suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle. Valmistetta ei suositella käytettäväksi kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

#### Hypertensio

Mirabegroni voi nostaa verenpainetta. Verenpaine tulisi mitata hoidon alussa ja ajoittain hoidon aikana, etenkin verenpainepotilailla.

Tietoja asteen 2 hypertensiota (systolinen verenpaine  $\geq 160$  mmHg tai diastolinen verenpaine  $\geq 100$  mmHg) sairastavista potilaista on niukasti.

#### Potilaat, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentyminen

Terapeuttisia annoksia käytettäessä mirabegronin ei ole todettu aiheuttavan kliinisesti merkitsevää QT-ajan pidentymistä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Koska näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut mukana potilaita, joilla tiedetään esiintyneen QT-ajan pidentymistä, tai potilaita, joiden käyttämien lääkevalmisteiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mirabegronin vaikutuksia näihin potilaisiin ei tiedetä. Mirabegronin määräämisessä näille potilaille tulee noudattaa varovaisuutta.

#### Potilaat, joilla on virtsarakon ulosvirtauseste ja potilaat, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon

Virtsaretentiota (virtsaumpea) on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa mirabegronia käyttävillä potilailla, joilla on virtsarakon ulosvirtauseste ja potilailla, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon. Kontrolloitu kliininen turvallisuustutkimus tehtiin potilailla, joilla oli virtsarakon ulosvirtauseste. Mirabegronilla hoidetuilla potilailla ei havaittu lisääntynyttä virtsaretentiota. Tästä huolimatta Mirabegronia tulee määrätä varovaisuutta noudattaen potilaille, jolla on kliinisesti merkittävä virtsarakon ulosvirtauseste. Varovaisuutta tulee noudattaa myös määrättäessä mirabegronia potilaille, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *In vitro* -tiedot

Mirabegronin kuljetus ja metaboloituminen tapahtuvat useiden eri reittien kautta. Mirabegroni on sytokromi P450-3A4:n (CYP3A4), CYP2D6:n, butyryyliholiiniesterasasiin, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasien (UGT), effluksikuljetin P-glykoproteiinin (P-gp) ja orgaanisten kationi-influksikuljettimien (OCT) OCT1:n, OCT2:n ja OCT3:n substraatti. Kun mirabegronia tutkittiin käyttämällä ihmisen maksan mikrosomeja ja rekombinantteja ihmisen CYP-entsyymejä, ilmeni, että mirabegroni on kohtalaisen voimakas ja ajasta riippuvainen CYP2D6:n estäjä ja heikko CYP3A:n estäjä. Mirabegroni esti P-gp-välitteistä lääkkeiden kuljetusta suurilla pitoisuuksilla.

#### *In vivo* -tiedot

##### *Lääkkeiden keskinäiset yhteisvaikutukset*

Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden vaikutusta mirabegronin farmakokinetiikkaan sekä mirabegronin vaikutusta muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan tutkittiin kerta- ja moniannostutkimuksissa. Useimpia lääkkeiden keskinäisiä yhteisvaikutuksia tutkittiin käyttämällä 100 mg:n mirabegroniannosta, joka annettiin kontrolloidusti imeytyvinä tabletteina suun kautta. Mirabegronin yhteisvaikutuksia metoprololin ja metformiinin kanssa selvittäneissä tutkimuksissa käytettiin 160 mg:n annosta heti vapautuvaa mirabegronia.

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia mirabegronin ja sellaisten lääkevalmisteiden kesken, jotka estävät tai indusoivat jotakin CYP-isoentsyymiä tai ovat jonkin CYP-isoentsyymin tai kuljettajan substraatteja, ei odoteta ilmenevän lukuun ottamatta mirabegronin estovaikutusta CYP2D6-substraattien metaboliaan.

##### *Entsyymi-inhibiittorien vaikutus*

Mirabegronipitoisuus (AUC) suureni 1,8-kertaiseksi terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat CYP3A:n/P-gp:n vahvaa estäjää ketokonatsolia. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun mirabegroni annetaan yhdessä CYP3A:n ja/tai P-gp:n estäjien kanssa. Potilailla, joilla on lievä tai kohtalaisen vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 30–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ja jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä, kuten itrakonatsolia, ketokonatsolia, ritonaviiriä ja klaritromysiiniä, suositeltu annos on kuitenkin 25 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 4.2).

Mirabegronia ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaville potilaille eikä kohtalaisen vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Entsyymi-induktorien vaikutus*

Aineet, jotka indusoivat CYP3A:ta tai P-gp:tä, vähentävät mirabegronin pitoisuuksia plasmassa. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa käytettäessä rifampisiinia tai muita CYP3A- tai P-gp-induktoreja terapeuttisina annoksina.

#### *CYP2D6-polymorfismi*

CYP2D6:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa minimaalisesti plasman keskimääräiseen altistumiseen mirabegronille (ks. kohta 5.2). Mirabegronin yhteisvaikutuksia tunnettujen CYP2D6:n estäjien kanssa ei odotettu eikä niitä tutkittu. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan CYP2D6:n estäjien kanssa, eikä potilaille, jotka ovat CYP2D6:n hitaita metaboloijia.

#### *Mirabegronin vaikutus CYP2D6-substraatteihin*

Terveillä vapaaehtoisilla mirabegronin estovaikutus CYP2D6:een on kohtalainen, ja CYP2D6:n toiminta palautuu ennalleen 15 vuorokauden kuluessa mirabegronin käytön lopettamisen jälkeen. Toistuvasti kerran päivässä annetut annokset heti vapautuvaa mirabegronia suurensivat kerta-annoksena annetun metoprololin C<sub>max</sub>-arvoa 90 % ja AUC-arvoa 229 %. Toistuvasti kerran päivässä annetut mirabegroniannokset suurensivat kerta-annoksena annetun desipramiinin C<sub>max</sub>-arvoa 79 % ja AUC-arvoa 241 %.

Varovaisuuteen on syytä, jos mirabegronia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja jotka metaboloituvat pääasiallisesti CYP2D6:n välityksellä, kuten tioridatsiin, ryhmän 1C rytmihäiriölääkkeiden (esimerkiksi flekainidin, propafenonin) ja trisyklisten masennuslääkkeiden (esimerkiksi imipramiinin, desipramiinin) kanssa. Varovaisuuteen on syytä myös silloin, kun mirabegronia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP2D6-substraattien kanssa, joiden annos titrataan yksilöllisesti.

#### *Mirabegronin vaikutus kuljettimiin*

Mirabegroni on heikko P-gp:n estäjä. Mirabegroni suurensi P-gp:n substraatin, digoksiinin, C<sub>max</sub>- ja AUC-arvoja 29 % ja 27 % terveillä vapaaehtoisilla. Potilaille, jotka aloittavat mirabegronin käytön yhdessä digoksiinin kanssa, tulisi aluksi määrätä digoksiinin pienin annos. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava ja digoksiiniannos on titrattava niiden perusteella halutun kliinisen vaikutuksen saamiseksi. Mirabegronin aiheuttama P-gp:n toiminnan mahdollinen estyminen tulee ottaa huomioon, kun mirabegroni yhdistetään herkkiin P-gp:n substraatteihin, kuten dabigatraaniin.

#### *Muut yhteisvaikutukset*

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu annettaessa samanaikaisesti mirabegronia sekä terapeuttisin annoksin solifenasiinia, tamsulosiinia, varfariinia, metformiinia tai etinyyliestradiolia ja levonorgestreeliä sisältävää oraalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Annosten muuttamista ei suositella.

Mirabegronipitoisuuden lisääntyminen lääkkeiden keskinäisten yhteisvaikutusten vuoksi saattaa liittyä sykkeen nousuun.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Mirabegron Stada -valmisteen käyttöä ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Raskaus

Mirabegronin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

### Imetys

Mirabegroni erittyy jyrssiöiden maitoon ja siksi sitä oletetaan olevan ihmisillä äidinmaidossa (ks. kohta 5.3). Mirabegronin vaikutusta maidon tuotantoon ihmisillä, sen esiintymistä äidinmaidossa ihmisillä tai sen vaikutuksia imetettävään lapseen arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

Mirabegron Stada -valmistetta ei pidä antaa imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Mirabegronilla ei ollut hoitoon liittyviä vaikutuksia eläinten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Mirabegronin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole varmistettu.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Mirabegron Stada -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Mirabegronin turvallisuutta arvioitiin 8 433:lla yliaktiivisesta rakosta kärsivällä potilaalla, joista 5 648 sai vähintään yhden annoksen mirabegronia vaiheen 2/3 kliinisessä ohjelmassa, ja 622 potilasta sai mirabegronia vähintään 1 vuoden ajan (365 päivää). Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 88 % potilaista oli mukana mirabegronihoidon loppuun saakka, ja 4 % potilaista keskeytti haittavaikutusten vuoksi. Useimmat haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin 50 mg mirabegronia saaneilla potilailla kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, ovat takykardia ja virtsatieinfektiot. Takykardian yleisyys oli 1,2 % potilailla, jotka saivat 50 mg mirabegronia. Takykardian vuoksi hoidon keskeytti 0,1 % potilaista, jotka saivat 50 mg mirabegronia. Virtsatieinfektioiden yleisyys oli 2,9 % potilailla, jotka saivat 50 mg mirabegronia. Kukaan 50 mg mirabegronia saaneista potilaista ei keskeyttänyt hoitoa virtsatieinfektioiden vuoksi. Vakaviin haittavaikutuksiin kuului eteisvärinä (0,2 %).

Haittavaikutukset, joita havaittiin 1 vuoden pituisessa (pitkän aikavälin) vaikuttavalla aineella (muskariiniantagonisti) kontrolloidussa tutkimuksessa, olivat tyypiltään ja vakavuudeltaan samanlaiset kuin kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu mirabegronin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jotka todettiin kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Virtsatieinfektio	Emätintulehdus Kystiitti			
Psyykkiset häiriöt					Unettomuus* Sekavuustila*
Hermosto	Päänsärky* Heitehuimaus*				
Silmät			Silmäluomien turvotus		
Sydän	Takykardia	Sydämentykytys Eteisvärinä			
Verisuonisto				Hypertensiivinen kriisi*	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi* Ummetus* Ripuli*	Dyspepsia Gastriitti	Huulten turvotus		
Iho ja ihonalainen kudos		Nokkosihottuma Ihottuma Makulaarinen ihottuma Papulaarinen ihottuma Kutina	Leukosytoklastinen vaskuliitti Purppura Angioedeema*		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelten turvotus			
Munuaiset ja virtsatie			Virtsanumpi*		
Sukupuolielimet ja rinnat		Vulvovaginaalinen kutina			
Tutkimukset		Kohonnut verenpaine Kohonnut GGT-arvo Kohonnut ASAT-arvo Kohonnut ALAT-arvo			

\* havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## 4.9 Yliannostus

Mirabegronia on annettu terveille vapaaehtoisille enintään 400 mg:n kerta-annoksina. Tällä annostuksella raportoituja haittavaikutuksia olivat sydämentykytykset (yhellä koehenkilöllä kuudesta) ja sykkeen nousu niin, että se ylitti 100 lyöntiä minuutissa (kolmella koehenkilöllä kuudesta). Toistuvat, enintään 300 mg:n mirabegroniannokset kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan osoittivat sykkeen ja systolisen verenpaineen nousevan, kun valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille.

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Yliannostustapauksissa sykkeen, verenpaineen ja EKG:n seuranta on suositeltavaa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, tihtyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BD12.

#### Vaikutusmekanismi

Mirabegroni on tehokas ja selektiivinen beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti. Mirabegronin osoitettiin relaxoivan virtsarakon sileää lihasta rotan ja ihmisen eristetyssä kudoksessa, lisäävän syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP) pitoisuuksia rotan virtsarakon kudoksessa ja sillä osoitettiin olevan virtsarakkoa relaxoiva vaikutus rotan virtsarakon toimintamalleissa. Mirabegroni lisäsi keskimääräistä virtsamäärää virtsaamiskertaa kohti ja vähensi ilman virtsaamista ilmenneiden supistelujen tiheyttä vaikuttamatta virtsaamisen paineeseen tai jäännösvirtsan rakon yliaktiivisuuden rottamalleissa. Apinamallissa mirabegronin osoitettiin vähentävän virtsaamistiheyttä. Nämä tulokset osoittavat, että mirabegroni parantaa virtsan varastointitoimintaa stimuloimalla rakon beeta-3-adrenergisia reseptoreja.

Virtsan varastointivaiheen aikana virtsan kertyessä rakkoon vallitsevana on sympaattisen hermoston stimulaatio. Noradrenaliinia vapautuu hermopäätteistä, mikä johtaa ensisijaisesti beeta-adrenergisten reseptorien aktivoitumiseen rakon lihaksistossa ja näin ollen rakon sileiden lihasten relaxaatioon. Virtsaamisvaiheen aikana rakkoa hallitsee pääasiasiassa parasympaattinen hermosto. Asetyylikoliini, jota vapautuu lantion alueen hermopäätteistä, stimuloi kolinergisia M2- ja M3-reseptoreja ja käynnistää rakon supistelun. M2-reitin aktivoituminen myös estää beeta-3-adrenergisten reseptorien aiheuttamat nousut cAMP-pitoisuudessa. Siksi beeta-3-adrenergisten reseptorien stimulaation ei pitäisi häiritä virtsaamisprosessia. Tämä vahvistettiin rotilla, joilla oli osittainen virtsanjohtimen tukkeuma. Mirabegroni vähensi ilman virtsaamista ilmenneiden supistelujen tiheyttä vaikuttamatta virtsamäärään virtsaamiskertaa kohti, virtsaamisen paineeseen tai jäännösvirtsan määrään.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Urodynamikka*

Kun mirabegronia annettiin 50 mg:n ja 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan miehille, joilla oli alempien virtsateiden oireita (LUTS) ja rakon ulosvirtauskanavan ahtauma (BOO), vaikutuksia kystometriaparametreihin ei ilmennyt, ja valmiste oli turvallinen ja hyvin siedetty. Mirabegronin vaikutuksia enimmäisvirtaamaan ja detrusorin paineeseen enimmäisvirtaaman aikana arvioitiin tässä urodynaamisessa tutkimuksessa, johon osallistui 200 miespuolista LUTS- ja BOO-potilasta. Mirabegronin 50 mg:n ja 100 mg:n annos kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan ei vaikuttanut haitallisesti enimmäisvirtaamaan eikä detrusorin paineeseen enimmäisvirtaaman aikana.

Tässä tutkimuksessa mukautettu keskimääräinen muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen virtsaamisen jälkeisessä jäännösvirtsan määrässä (ml) oli miespuolisilla LUTS-/BOO-potilailla 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) hoitoryhmissä, jotka saivat lumelääkettä, 50 mg mirabegronia ja 100 mg mirabegronia.

#### *Vaikutus QT-aikaan*

Mirabegronin 50 mg:n tai 100 mg:n annokset eivät vaikuttaneet yksilöllisesti sykkeen mukaan korjattuun QT-aikaan (QTcI-aikaan), kun arviointi tehtiin joko sukupuolen tai koko ryhmän perusteella.

Perusteellisessa QT-tutkimuksessa (TQT) (n = 164 tervettä miespuolista ja n = 153 tervettä naispuolista vapaaehtoista, joiden keskimääräinen ikä oli 33 vuotta) arvioitiin toistuvasti suun kautta annetun mirabegronin käyttöaiheen mukaisen annoksen (50 mg kerran vuorokaudessa) ja kahden supratherapeuttisen annoksen (100 ja 200 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta QTcI-aikaan. Supratherapeuttiset annokset ovat vastaavasti noin 2,6- ja 6,5-kertaiset hoitoannoksen pitoisuuteen verrattuna. Moksifloksasiinin 400 mg:n kerta-annosta käytettiin positiivisena kontrollina. Kukin mirabegronin ja moksifloksasiinin annostaso arvioitiin erillisissä hoitoryhmissä, joihin jokaiseen sisältyi lumekontrolli (rinnakkainen vaihtovuoroinen koasetelma). Mirabegronia 50 mg ja 100 mg saaneilla miehillä ja naisilla yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja ei ylittänyt 10 ms missään aikapisteessä suurimman aikaan sidotun keskimääräisen eron osalta lumelääkkeeseen verrattuna QTcI-ajassa. Naisilla, jotka saivat 50 mg:n annoksen mirabegronia, keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna QTcI-ajassa 5 tuntia annoksen jälkeen oli 3,67 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 5,72 ms). Miehillä ero oli 2,89 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 4,90 ms). Mirabegronin 200 mg:n annoksella QTcI-aika ei ylittänyt 10 ms missään aikapisteessä miehillä, kun taas naisilla yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja ylitti 10 ms välillä 0,5–6 tuntia ja suurin ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5 tunnin kohdalla, jossa keskimääräinen vaikutus oli 10,42 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 13,44 ms). QTcF- ja QTcIf-tulokset vastasivat QTcI-tuloksia

Tässä TQT-tutkimuksessa mirabegroni suurensi sykettä EKG:ssä annoksesta riippuvaisella tavalla tutkitulla annosvälillä 50–200 mg. Suurin keskimääräinen ero sykkeessä lumelääkkeeseen verrattuna oli 6,7 lyönnistä/min (50 mg mirabegronia) 17,3 lyöntiin/min (200 mg mirabegronia) terveillä koehenkilöillä.

#### *Vaikutukset sykkeeseen ja verenpaineeseen yliaktiivisesta rakosta kärsivillä potilailla*

Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin, että 50 mg mirabegronia kerran vuorokaudessa saaneilla yliaktiivisesta rakosta kärsivillä potilailla (keskimääräinen ikä 59 vuotta) keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna suureni sykkeen osalta 1 lyöntiä/min ja systolisen verenpaineen / diastolisen verenpaineen osalta enintään noin 1 mmHg. Muutokset sykkeessä ja verenpaineessa korjautuvat, kun hoito lopetetaan.

#### *Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen*

Mirabegroniannos 100 mg kerran vuorokaudessa ei nostanut silmänsisäistä painetta terveillä koehenkilöillä 56 vuorokauden hoidon jälkeen. Vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa arvioitiin mirabegronin vaikutusta 310 terveen koehenkilön silmänsisäiseen paineeseen käyttämällä Goldmannin applanaatiotonometria, 100 mg:n annos mirabegronia oli samanveroinen lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman osalta (keskimääräinen muutos koehenkilön keskimääräisessä silmänsisäisessä paineessa lähtötasosta päivään 56); 100 mg:n mirabegroniannoksen ja lumelääkkeen välisen hoitoeron kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja oli 0,3 mmHg.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Mirabegronin tehoa hoidettaessa yliaktiivista rakkoa, jonka oireita olivat äkillinen ja tihentynyt virtsaamistarve ja johon liittyi tai ei liittynyt inkontinenssia, arvioitiin kolmessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui naispuolisia (72 %) ja miespuolisia (28 %) potilaita, joiden keskimääräinen ikä oli 59 vuotta (18–95 vuotta). Tutkimusryhmässä noin 48 % potilaista ei ollut saanut aiemmin



antimuskariinihoitoa, ja noin 52 % potilaista oli saanut antimuskariinilääkettä. Yhdessä tutkimuksessa 495 potilasta sai vaikuttavaa kontrollivalmistetta (tolterodinia hitaasti vapautuvassa muodossa).

Yhdistetyt ensisijaiset päätetapahtumat olivat (1) 24 tunnin aikana ilmenneiden inkontinenssitapahtumien keskimääräisessä määrässä tapahtunut muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen ja (2) 24 tunnin aikana virtsaamiskertojen keskimääräisessä määrässä 3 vuorokauden virtsaamispäiväkirjan perusteella tapahtunut muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen. Mirabegronilla todettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat parannukset lumelääkkeeseen verrattuna sekä ensisijaisten yhdistettyjen että toissijaisten päätetapahtumien osalta (ks. taulukot 2 ja 3).

**Taulukko 2: Yhdistettyjen tutkimusten yhdistetyt ensisijaiset ja valikoidut toissijaiset tehon päätetapahtumat hoidon päättyessä**

Parametri	Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074)	
	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg
<b>Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (yhdistetty ensisijainen)</b>		
n	878	862
Keskimääräinen lähtötaso	2,73	2,71
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-1,10	-1,49
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-arvo	--	<0,001#
<b>Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) (yhdistetty ensisijainen)</b>		
n	1328	1324
Keskimääräinen lähtötaso	11,58	11,70
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-1,20	-1,75
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-arvo	--	<0,001#
<b>Keskimääräinen virtsamäärä (ml) virtsaamiskertaa kohti (FAS) (toissijainen)</b>		
n	1328	1322
Keskimääräinen lähtötaso	159,2	159,0
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	9,4	21,4
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-arvo	--	<0,001#
<b>Keskimääräinen virtsaamispakon taso (FAS) (toissijainen)</b>		
n	1325	1323
Keskimääräinen lähtötaso	2,39	2,42
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-0,15	-0,26
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-arvo	--	<0,001#
<b>Pakkoinkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (toissijainen)</b>		
n	858	834
Keskimääräinen lähtötaso	2,42	2,42
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-0,98	-1,38
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-arvo	--	<0,001#
<b>Sellaisien tapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana, joihin liittyi tason 3 tai 4 virtsaamispakko (FAS) (toissijainen)</b>		
n	1324	1320

Keskimääräinen lähtötaso	5,61	5,80
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-1,29	-1,93
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-arvo	--	<0,001#
<b>Hoitotyytyväisyys – VAS-asteikko (FAS) (toissijainen)</b>		
n	1195	1189
Keskimääräinen lähtötaso	4,87	4,82
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	1,25	2,01
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-arvo	--	<0,001*

Yhdistettyihin tutkimuksiin kuuluivat tutkimukset 046 (Eurooppa/Australia), 047 (Pohjois-Amerikka [NA]) ja 074 (Eurooppa/NA).

† Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen ja tutkimuksen mukaan.

\* Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 ilman kertaisuuden mukautusta.

# Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

LV: Luottamusväli

**Taulukko 3: Tutkimusten 046, 047 ja 074 yhdistetyt ensisijaiset ja valikoidut toissijaiset tehon pääte tapahtumat**

Parametri	Tutkimus 046			Tutkimus 047		Tutkimus 074	
	Lume- lääke	Mirabegroni 50 mg	Tolterodiini ER 4 mg	Lume- lääke	Mirabegroni 50 mg	Lume- lääke	Mirabegroni 50 mg
<b>Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (yhdistetty ensisijainen)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Keskimääräinen lähtötaso	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 %:n luottamusväli	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-arvo	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) (yhdistetty ensisijainen)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Keskimääräinen lähtötaso	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 %:n luottamusväli	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-arvo	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#

<b>Keskimääräinen virtsamäärä (ml) virtsaamiskertaa kohti (FAS) (toissijainen)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Keskimääräinen lähtötaso	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 %:n luottamusväli	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-arvo	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
<b>Keskimääräinen virtsaamispakon taso (FAS) (toissijainen)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Keskimääräinen lähtötaso	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 %:n luottamusväli	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-arvo	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
<b>Pakkoinkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (toissijainen)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Keskimääräinen lähtötaso	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 %:n luottamusväli	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-arvo	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
<b>Sellaisten tapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana, joihin liittyy tason 3 tai 4 virtsaamispakko (FAS) (toissijainen)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Keskimääräinen lähtötaso	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 %:n luottamusväli	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-arvo	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Hoitotytyväisyys – VAS-asteikko (FAS) (toissijainen)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Keskimääräinen lähtötaso	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13

Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 %-n luottamusväli	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-arvo	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Pienimmän neliosumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen ja maantieteellisen alueen mukaan.

\* Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 ilman kertaisuuden mukautusta.

# Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

‡ Ei tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

Mirabegroni 50 mg kerran vuorokaudessa oli tehokas ensimmäisessä mitatussa aikapisteessä (viikko 4) ja teho säilyi koko 12 viikkoa kestäneen hoitojakson ajan. Satunnaistettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu pitkän aikavälin tutkimus osoitti, että teho säilyi koko yhden vuoden pituisen hoitojakson ajan.

#### *Subjekttiivinen paraneminen terveyteen liittyvän elämänlaadun mittauksissa*

Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa yliaktiivisen rakon oireiden hoito kerran vuorokaudessa annetulla mirabegronilla paransi lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi seuraavia terveyteen liittyvän elämänlaadun mittareita: hoitotytyväisyys ja oireiden aiheuttama haitta.

#### *Teho potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tai eivät ole saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa*

Teho osoitettiin potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet ja eivät ole saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa. Lisäksi mirabegroni osoittautui tehokkaaksi potilailla, jotka olivat aiemmin keskeyttäneet yliaktiivisen rakon antimuskariinisen hoidon sen riittämättömän tehon vuoksi (ks. taulukko 4).

**Taulukko 4: Yhdistetyt ensisijaiset tehon pääte tapahtumat potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinista hoitoa**

Parametri	Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074)		Tutkimus 046		
	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg	Tolterodiini ER 4 mg
<b>Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa</b>					
<b>Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Keskimääräinen lähtötaso	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 %-n luottamusväli	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
<b>Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231

Keskimääräinen lähtötaso	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 %:n luottamusväli	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
<b>Yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa aiemmin saaneet potilaat, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi</b>					
<b>Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Keskimääräinen lähtötaso	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 %:n luottamusväli	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
<b>Virtsamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Keskimääräinen lähtötaso	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Keskimääräinen muutos lähtötasosta†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 %:n luottamusväli	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Yhdistettyihin tutkimuksiin kuuluivat 046 (Eurooppa/Australia), 047 (Pohjois-Amerikka [NA]) ja 074 (Eurooppa/NA).

† Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen, tutkimuksen, aliryhmän ja hoidon interaktion mukaisen aliryhmän mukaan yhdistettyjä tutkimuksia varten sekä pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen, maantieteellisen alueen, aliryhmän ja hoidon interaktion mukaisen aliryhmän mukaan tutkimusta 046 varten.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset mirabegronia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä ”Idiopaattisen yliaktiivisen rakon” ja ”Detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden” hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Kun mirabegronia annetaan terveille vapaaehtoisille suun kautta, mirabegroni imeytyy ja saavuttaa huippupitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) 3–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus suureni 29 %:sta 25 mg:n annoksella 35 %:iin 50 mg:n annoksella. Keskimääräinen  $C_{max}$ - ja AUC-arvo suurenevät enemmän kuin suhteessa annokseen annosvälillä. Miesten ja naisten kokonaisryhmässä mirabegroniannoksen kaksinkertaistaminen 50 mg:sta 100 mg:aan suurensi  $C_{max}$ -arvon noin 2,9-kertaiseksi ja  $AUC_{tau}$ -arvon noin 2,6-kertaiseksi, ja mirabegroniannoksen nelinkertaistaminen 50 mg:sta 200 mg:aan suurensi  $C_{max}$ -arvon noin 8,4-kertaiseksi ja  $AUC_{tau}$ -arvon noin 6,5-kertaiseksi. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7 vuorokaudessa, kun mirabegronia annetaan kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen plasman mirabegronipitoisuus vakaassa tilassa on noin kaksinkertainen kerta-annoksen jälkeiseen pitoisuuteen verrattuna.

### Ruonan vaikutus imeytymiseen

50 mg:n tabletin ottaminen erittäin rasvaisen aterian yhteydessä pienensi  $C_{max}$ -arvoa 45 % ja AUC-arvoa 17 %. Vähärasvainen ateria pienensi mirabegronin  $C_{max}$ -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 51 %. Vaiheen 3 tutkimuksissa mirabegronia annettiin ruoan kanssa tai ilman, ja se osoittautui sekä

turvalliseksi että tehokkaaksi. Siksi mirabegronin suositellut annokset voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

### Jakautuminen

Mirabegroni jakautuu laajasti. Vakaan tilan ( $V_{ss}$ ) jakautumistilavuus on noin 1 670 l. Mirabegroni sitoutuu (noin 71 %) ihmisen plasman proteiineihin ja osoittaa kohtalaista affiniteettia albumiiniin ja happameen alfa-1-glykoproteiiniin. Mirabegroni jakautuu erytrosyytteihin.  $^{14}\text{C}$ -mirabegronin *in vitro* -erytrosyyttipitoisuudet olivat noin kaksi kertaa suuremmat kuin plasmassa.

### Biotransformaatio

Mirabegroni metaboloituu useiden reittien, kuten dealkylaation, oksidaation, (suoran) glukuronidaation ja amidihydrolyysin, kautta. Mirabegroni on tärkein kiertävä komponentti  $^{14}\text{C}$ -mirabegronin kerta-annoksen jälkeen. Ihmisen plasmassa todettiin kaksi keskeistä metaboliittia; molemmat ovat vaiheen 2 glukuronideja, jotka muodostavat 16 % ja 11 % kokonaispitoisuudesta. Nämä metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia.

*In vitro* -tutkimuksiin perustuen mirabegroni ei todennäköisesti estä sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden metaboliaa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi P450 -entsyymien välityksellä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1, koska mirabegroni ei estänyt näiden entsyymien toimintaa kliinisesti merkitsevillä pitoisuuksilla. Mirabegroni ei indusoinut CYP1A2:ta eikä CYP3A:ta. Mirabegronin ei odoteta estävän kliinisesti merkitsevästi OCT-välitteistä lääkkeiden kuljetusta.

Vaikka *in vitro* -tutkimukset antavat viitteitä CYP2D6:n ja CYP3A4:n merkityksestä mirabegronin oksidatiivisessa metaboliassa, *in vivo* -tulokset osoittavat, että näiden isoentsyymien vaikutus kokonaiseliminaatiossa on vähäinen. *In vitro*- ja *ex vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet butyryylikoliiniesterasaasin, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT) ja mahdollisesti alkoholidehydrogenaasin (ADH) osallistuvan mirabegronin metaboliaan CYP3A4:n ja CYP2D6:n lisäksi.

### CYP2D6-polymorfismi

Terveillä henkilöillä, jotka ovat genotyypiltään CYP2D6-substraattien (käytetty CYP2D6:n eston korvikkeena) hitaita metaboloijia, heti vapautuvan mirabegronin 160 mg:n kerta-annoksen keskimääräiset  $C_{max}$ - ja  $AUC_{inf}$ -arvot olivat 14 % ja 19 % suuremmat kuin nopeilla metaboloijilla. Tämä osoittaa, että CYP2D6:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa minimaalisesti plasman keskimääräiseen altistumiseen mirabegronille. Mirabegronin yhteisvaikutuksia tunnettujen CYP2D6:n estäjien kanssa ei odotettu eikä niitä tutkittu. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan CYP2D6:n estäjien kanssa, eikä potilaille, jotka ovat CYP2D6:n hitaita metaboloijia.

### Eliminaatio

Elimistön kokonaispuhdistuma ( $CL_{tot}$ ) plasmasta on noin 57 l/h. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 50 tuntia. Munuaispuhdistuma ( $CL_R$ ) on noin 13 l/h, mikä on lähes 25 %  $CL_{tot}$ -puhdistumasta. Mirabegronin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu pääasiassa aktiivisen tiehyterityksen ja glomerulussuodatuksen välityksellä. Muuttumattoman mirabegronin erittyminen virtsaan on annoksesta riippuvainen ja vaihtelee noin 6,0 %:sta 25 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen 12,2 %:iin 100 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen. Kun 160 mg  $^{14}\text{C}$ -mirabegronia annettiin terveille vapaaehtoisille, noin 55 % radioaktiivisesta merkkiaineesta todettiin virtsassa ja 34 % ulosteessa. Muuttumattoman mirabegronin osuus virtsan radioaktiivisuudesta oli 45 %, mikä viittaa metaboliitteihin. Ulosteen radioaktiivisuus on pääasiassa peräisin muuttumattomasta mirabegronista.

### Ikä

Mirabegronin ja sen metaboliittien  $C_{max}$ - ja  $AUC$ -arvot toistuvien suun kautta otettujen annosten jälkeen olivat iäkkäillä vapaaehtoisilla ( $\geq 65$  vuotta) samanlaiset kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (18–45 vuotta).

### Sukupuoli

$C_{\max}$ -ja AUC-arvot ovat keskimäärin 40–50 % suuremmat naisilla kuin miehillä.  $C_{\max}$ -ja AUC-arvojen erot sukupuolten välillä johtuvat kehon painossa ja biologisessa hyötyosuudessa ilmenevistä eroista.

### Rotu

Rotu ei vaikuta mirabegronin farmakokinetiikkaan.

### Munuaisten vajaatoiminta

Kun 100 mg mirabegronia annettiin kerta-annoksena vapaaehtoisille koehenkilöille, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mirabegronin keskimääräiset  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurensivat 6 % ja 31 % verrattuna vapaaehtoisin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurensivat vastaavasti 23 % ja 66 %. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), keskimääräiset  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat 92 % ja 118 % suuremmat. Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai hemodialyysia tarvitsevat potilaat).

### Maksan vajaatoiminta

Kun 100 mg mirabegronia annettiin kerta-annoksena vapaaehtoisille koehenkilöille, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A), mirabegronin keskimääräiset  $C_{\max}$ -ja AUC-arvot suurensivat 9 % ja 19 % verrattuna vapaaehtoisin, joiden maksan toiminta oli normaalia. Vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), keskimääräiset  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat 175 % ja 65 % suuremmat. Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu toksisuuden kohde-elimä, jotka vastaavat kliinisiä havaintoja. Rotilla todettiin ohimenevää maksaentsyymien nousua ja muutoksia hepatosyyteissä (nekroosi ja glykogeenipartikkeleiden väheneminen). Rotilla, kaneilla, koirilla ja apinoilla todettiin sykkeen nousua. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei ole ilmennyt genotoksisia eikä karsinogeenisiä vaikutuksia *in vivo*.

Hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu melkein tappavilla annoksilla (vastaava annos ihmisellä oli 19 kertaa ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (MHRD) suurempi). Kaneille tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa raportoitiin sydämen epämuodostumia (aortan laajentumista, sydämen suurentumista) koskevia keskeisiä löydöksiä (systemiset altistustasot 36-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Lisäksi kaneilla todettiin epämuodostumia keuhkoissa (puuttuva keuhkon lisälohko) ja lisääntynyttä implantaation jälkeistä munasolujen tuhoutumista (systemiset altistustasot 14-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Rotilla kuvattiin korjautuvaan luutumiseen liittyviä vaikutuksia (aaltoilevat kylkiluut, viivästynyt luutuminen, vähentynyt rintalastaan luutuneiden kylkiluiden määrä, vähentynyt luutuneiden kämmenluiden tai jalkapöytäluiden määrä) (systemiset altistustasot 22-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Havaittu alkioon ja sikiöön kohdistuva toksisuus ilmeni annoksilla, jotka liittyvät emoon kohdistuvaan toksisuuteen. Kaneilla todettujen, sydämeen ja verisuoniin liittyvien epämuodostumien todettiin välittyvän beeta-1-adrenoreseptorin aktivaation kautta.

Radioaktiivisella merkkiaineella merkityllä mirabegronilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kantayhdiste ja/tai sen metaboliitit erittyvät rottien maitoon tasoilla, jotka olivat noin 1,7 kertaa suuremmat kuin plasmatasot neljä tuntia antamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletti

Makrogoli 2 000 000

Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Hypromelloosi tyyppi 2 208, K100 (E464)  
Hydroksiopropyyliselluloosa  
Butyylihydroksitolueeni  
Magnesiumstearaatti (E572)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3 350  
Talkki (E553b)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Al-OPA/Al/PVC-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tai 200 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

43343

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.9.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirabegron STADA 50 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg mirabegron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Ljusgul cirka 6 × 13 mm avlång, bikonvex filmdragerad tablett.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling av trängningsinkontinens, ökad urineringsfrekvens och/eller trängningar, som kan förekomma hos vuxna patienter med syndromet överaktiv blåsa (OAB).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna (inklusive äldre patienter)*

Den rekommenderade doseringen är 50 mg en gång dagligen.

##### Särskilda patientgrupper

*Nedsatt njur- och leverfunktion*

Mirabegron har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller hos patienter som behöver hemodialys) eller med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och det rekommenderas därför inte för användning hos dessa patientgrupper (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Följande tabell visar daglig dosrekommendation för personer med nedsatt njur- eller leverfunktion utan eller med närvaro av starka CYP3A-hämmare (se avsnitten 4.4, 4.5 och 5.2).

**Tabell 1: Daglig dosrekommendation för personer med nedsatt njur- eller leverfunktion i närvaro eller frånvaro av starka CYP3A-hämmare**

		Starka CYP3A hämmare <sup>(3)</sup>	
		Utan hämmare	Med hämmare
Nedsatt njurfunktion <sup>(1)</sup>	Lindrig	50 mg	25 mg
	Måttlig	50 mg	25 mg
	Svår	25 mg	Rekommenderas inte
Nedsatt leverfunktion <sup>(2)</sup>	Lindrig	50 mg	25 mg
	Måttlig	25 mg	Rekommenderas inte

(1) Lindrig: GFR 60 till 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; måttlig: GFR 30 to 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; svår: GFR 15 till 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

(2) Lindrig: Child-Pugh klass A; Måttlig: Child-Pugh klass B.

(3) Starka CYP3A hämmare, se avsnitt 4.5.

Patienter som behandlas med 25 mg dosen bör rådas att använda andra läkemedel som innehåller mirabegron 25 mg som är tillgängliga på marknaden. Tabletten på 50 mg är inte avsedd att delas för att få 25 mg dosen.

#### *Kön*

Ingen dosjustering krävs beroende på kön.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för mirabegron hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Tabletten ska tas med vätska, sväljas hel och får inte tuggas, delas eller krossas, eftersom det kan påverka dess egenskaper. Mirabegron Stada kan tas med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår okontrollerad hypertoni definierad som systoliskt blodtryck  $\geq 180$  mmHg och/eller diastoliskt blodtryck  $\geq 110$  mmHg.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Nedsatt njurfunktion

Mirabegron har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller hos patienter som behöver hemodialys) och rekommenderas därför inte för användning hos denna patientgrupp. Data är begränsade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); baserat på en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2) rekommenderas dosreduktion till 25 mg för denna patientgrupp. Detta läkemedel rekommenderas inte för användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

#### Nedsatt leverfunktion

Mirabegron har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och rekommenderas därför inte för användning hos denna patientgrupp. Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

#### Högt blodtryck

Mirabegron kan öka blodtrycket. Blodtrycket bör kontrolleras före behandlingsstart och regelbundet under behandling med mirabegron, speciellt hos patienter med hypertoni.

Data är begränsade hos patienter med hypertoni stadium 2 (systoliskt blodtryck  $\geq 160$  mmHg eller diastoliskt blodtryck  $\geq 100$  mmHg).

#### Patienter med medfödd eller förvärvad QT-förlängning

Mirabegron har vid terapeutiska doser, inte visats ge kliniskt relevant QT-förlängning i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Då patienter med en känd anamnes på QT-förlängning eller patienter som tar läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet emellertid inte ingick i dessa studier är effekten av

mirabegron hos dessa patienter inte känd. Försiktighet bör iaktas vid administrering av mirabegron till dessa patienter.

#### Patienter med obstruktion av de nedre urinvägarna och patienter som tar antimuskarina läkemedel mot OAB

Urinretention hos patienter med obstruktion av de nedre urinvägarna (BOO) och hos patienter som tar antimuskarina läkemedel för behandling av OAB har rapporterats efter marknadsföring hos patienter som tar mirabegron. En kontrollerad klinisk säkerhetsstudie på patienter med BOO visade inte en ökad urinretention hos patienter behandlade med mirabegron. Mirabegron ska emellertid ges med försiktighet till patienter med klinisk signifikant BOO. Detta läkemedel skall även ges med försiktighet till patienter som tar antimuskarina läkemedel för behandling av OAB.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *In vitro data*

Mirabegron transporteras och metaboliseras via flera vägar. Mirabegron är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylkolinesteras, uridin-difosfo-glukuronyltransferas (UGT), effluxa transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) och de influxa organiska katjontransportörena (OCT) OCT1, OCT2 och OCT3. Studier av mirabegron med humana levermikrosomer och rekombinanta humana CYP enzymer visade att mirabegron är en måttlig och tidsberoende hämmare av CYP2D6 och en svag hämmare av CYP3A. Mirabegron hämmade P-gp-medierad läkemedelstransport vid höga koncentrationer.

#### *In vivo data*

##### *Läkemedelsinteraktioner*

Effekten på farmakokinetiken för mirabegron vid samtidigt administrerade läkemedel respektive effekten av mirabegron på farmakokinetiken hos andra läkemedel studerades i endos- och flerdosstudier. De flesta läkemedelsinteraktioner studerades genom att ge en dos på 100 mg mirabegron i form av OCAS-tabletter (oralt kontrollerat absorptionssystem). I interaktionsstudier med mirabegron och metoprolol respektive metformin användes mirabegron med omedelbar frisättning (IR) 160 mg.

Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan mirabegron och läkemedel som hämmar, inducerar eller utgör ett substrat för CYP-isoenzymer eller transportörer förväntas inte ske, förutom den hämmande effekten av mirabegron på CYP2D6-substrats metabolism.

##### *Effekt från enzymhämmare*

Mirabegrons exponering (AUC) ökade 1,8-faldigt i närvaro av den starka CYP3A/P-gp-hämmaren ketokonazol hos friska frivilliga. Ingen dosjustering behövs när mirabegron kombineras med hämmare av CYP3A och/eller P-gp. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30 till 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare såsom itraconazol, ketokonazol, ritonavir och klaritromycin, rekommenderas dock en dos på 25 mg en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 4.2).

Mirabegron rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass B) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.4).

##### *Effekt av enzyminducerare*

Substanser som inducerar CYP3A eller P-gp minskar plasmakoncentrationerna av mirabegron. Ingen dosjustering behövs för mirabegron när det administreras tillsammans med terapeutiska doser av rifampicin eller andra CYP3A- eller P-gp-inducerare.

### *CYP2D6-polymorfism*

CYP2D6-genetisk polymorfism har minimal påverkan på den genomsnittliga plasmaexponeringen för mirabegron (se avsnitt 5.2). Interaktion mellan mirabegron och en känd CYP 2D6-hämmare förväntas inte och har inte studerats. Ingen dosjustering behövs för mirabegron när det administreras med CYP2D6-hämmare eller hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare.

### *Effekt av mirabegron på CYP2D6-substrat*

Hos friska frivilliga är den hämmande effekten av mirabegron på CYP2D6 måttlig och aktiviteten hos CYP2D6 återfås inom 15 dagar efter utsättande av mirabegron. Flera en gång per dag-doseringar av mirabegron IR resulterade i en 90 % ökning av  $C_{\max}$  och en 229 % ökning av AUC för en engångsdos av metoprolol. Flera en gång per dag-doseringar av mirabegron resulterade i en 79 % ökning av  $C_{\max}$  och en 241 % ökning av AUC för en engångsdos av desipramin.

Försiktighet rekommenderas om mirabegron ges samtidigt med läkemedel med smalt terapeutiskt fönster och som i stor utsträckning metaboliseras av CYP2D6, t.ex. tioridazin, typ 1C-antiarytmika (t.ex. flekainid, propafenon) och tricykliska antidepressiva (t.ex. imipramin, desipramin). Försiktighet rekommenderas även om mirabegron ges samtidigt med CYP2D6-substrat som dositeras individuellt.

### *Effekt av mirabegron på transportörer*

Mirabegron är en svag hämmare av P-gp. Mirabegron ökade  $C_{\max}$  och AUC med 29 % respektive 27 %, av P-gp-substratet digoxin hos friska frivilliga. För patienter som sätts in på en kombination av mirabegron och digoxin, bör den lägsta dosen av digoxin förskrivas initialt. Serumdigoxin bör följas upp och användas för titrering av digoxindosen för att uppnå den önskade kliniska effekten. Möjlig hämning av P-gp på grund av mirabegron bör övervägas när detta läkemedel kombineras med känsliga P-gp-substrat, t.ex. dabigatran.

### *Övriga interaktioner*

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats när mirabegron gavs samtidigt med terapeutiska doser av solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin eller oralt kombinerat preventivmedel innehållande etinylöstradiol och levonorgestrel. Dosjustering rekommenderas inte.

Ökad exponering för mirabegron på grund av läkemedelsinteraktioner kan associeras med ökad puls.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

Mirabegron Stada rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Graviditet

Det finns begränsade data från behandling av mirabegron hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet.

### Amning

Mirabegron utsöndras i mjölk hos gnagare och förväntas därför utsöndras i modersmjölk (se avsnitt 5.3). Inga studier har genomförts för att bedöma effekten av mirabegron på amningen hos människor, förekomst i bröstmjölk eller dess effekt på det ammade barnet.

Mirabegron Stada ska inte ges under amning.

## Fertilitet

Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter av mirabegron på fertiliteten hos djur (se avsnitt 5.3). Effekten av mirabegron på human fertilitet har inte fastställts.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Mirabegron Stada har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten av mirabegron utvärderades hos 8 433 patienter med OAB, varav 5 648 fått minst en dos av mirabegron i fas 2/3 i kliniska programmet och 622 patienter fick mirabegron under minst 1 år (365 dagar). I de tre 12-veckors, fas 3, dubbelblinda, placebokontrollerade studierna, avslutade 88 % av patienterna behandlingen med detta läkemedel, och 4 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar. De flesta biverkningarna var milda till måttliga i svårighetsgrad.

Vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter behandlade med mirabegron 50 mg under de tre 12-veckors, fas 3, dubbelblinda, placebokontrollerade studierna, var takykardi och urinvägsinfektioner. Frekvensen takykardi var 1,2 % hos patienter som fick mirabegron 50 mg. Takykardi ledde till avbrytande av behandling hos 0,1 % av patienterna som fick mirabegron 50 mg. Frekvensen av urinvägsinfektioner var 2,9 % hos patienter som fick mirabegron 50 mg. Urinvägsinfektioner ledde inte till avbrytande av behandling för någon av de patienter som fick mirabegron 50 mg. Allvarliga biverkningar inkluderade förmaksflimmer (0,2 %).

Biverkningar observerade under en 1-års (långtids) aktivt kontrollerad (muskarinantagonist) studie, var liknande i typ och svårighetsgrad som de som observerades i de tre 12-veckors fas 3 dubbelblinda, placebokontrollerade studierna.

### Tabell över biverkningar

Tabellen nedan visar de biverkningar som observerats med mirabegron i de tre 12-veckors fas 3 dubbelblinda placebokontrollerade studier.

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA Organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektioner	Vaginala infektioner Cystit			
Psykiska störningar					Insomni* Förvirrings-tillstånd*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk* Yrsel*				

MedDRA Organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Ögon			Ögonlocks ödem		
Hjärtat	Takykardi	Palpitation Förmaksflimmer			
Blodkärl				Hypertensiv kris*	
Magtarmkanalen	Illamående* Obstipation* Diarré*	Dyspepsi Gastrit	Läppödem		
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria Utslag Makulära utslag Papulösa utslag Klåda	Leukocytoklastisk vaskulit Hudblödningar Angioödem*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Svullna leder			
Njurar och urinvägar			Urinretention*		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Vulvovaginal klåda			
Undersökningar		Förhöjt blodtryck Förhöjt GGT Förhöjt AST Förhöjt ALT			

\* observerat efter marknadsintroduktion

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Överdoser**

Mirabegron har administrerats till friska frivilliga i enstaka doser upp till 400 mg. Vid denna dos, rapporterades biverkningar inklusive hjärtklappning (hos 1 av 6 personer) och ökad puls som översteg 100 slag per minut (bpm) (hos 3 av 6 personer). Multipla doser av mirabegron på upp till 300 mg dagligen i 10 dagar gav ökad puls och förhöjt systoliskt blodtryck vid administrering till friska frivilliga.

Behandling vid överdosering bör vara symptomatisk och understödande. Vid oavsiktlig överdosering rekommenderas övervakning av puls, blodtryck och EKG.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, läkemedel för kontroll av miktionsfrekvens och mot inkontinens, ATC-kod: G04BD12

#### Verkningsmekanism

Mirabegron är en potent och selektiv beta 3-adrenoceptoragonist. Mirabegron gav avslappning av glatt muskulatur i isolerad vävnad i urinblåsan hos råttor och människa, ökade koncentrationer av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP) i blåsvävnad hos råttor och visade en relaxerande effekt på urinblåsan i en råttmodell. Mirabegron ökade genomsnittlig mängd tömd volym per blåstömning och minskade frekvensen av icke tömmande sammandragningar, utan att påverka tömningstryck eller residualurin i råttmodeller av överaktiv blåsa. I en apmodell visade mirabegron minskad tömningsfrekvens. Dessa resultat indikerar att mirabegron förbättrar funktionen för urinlagring genom att stimulera beta-3-adrenoceptorer i urinblåsan.

Under urinlagringsfasen när urin ansamlas i blåsan, dominerar sympatisk nervstimulering. Noradrenalin frigörs från nervändarna, vilket leder till övervägande beta-adrenoceptoraktivering i blåsans muskulatur och därmed blåsans glattmuskelrelaxation. Under urintömningsfasen, kontrolleras blåsan huvudsakligen av parasympatiska nervsystemet. Acetylkolin, frigörs från bäckenets nervterminaler, stimulerar kolinerga M2 och M3-receptorer och inducerar urinblåsans kontraktion. Aktiveringen av nervbanan för M2 hämmar även beta-3-adrenoceptorns inducerade ökning av cAMP. Därför bör inte stimulering av beta-3-adrenoceptor störa tömningsprocessen. Detta bekräftades hos råttor med partiell urinrörsobstruktion, där mirabegron minskade frekvensen av icke-tömmande sammandragningar utan att påverka tömd volym per blåstömning, tömningens tryck eller residualurin.

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Urodynamik*

Mirabegron vid doser på 50 mg och 100 mg en gång dagligen i 12 veckor till män med nedre urinvägssymtom (LUTS) och obstruktion av de nedre urinvägarna (BOO) visade ingen effekt på cystometriska parametrar och var säkert och väl tolererat. Effekterna av mirabegron på maximalt flöde och detrusortrycket vid maximalt flöde utvärderades i denna urodynamiska studie bestående av 200 manliga patienter med LUTS och BOO. Administrering av mirabegron vid doser på 50 mg och 100 mg en gång dagligen i 12 veckor, påverkade inte det maximala flödet eller detrusortrycket negativt vid maximal flödeshastighet. I denna studie hos män med LUTS/BOO, var förändringen i det justerade medelvärdet (SE) i volym postresidualurin (ml) från baslinjen till slutet av behandlingen, 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) för placebogruppen, behandlingsgrupperna mirabegron 50 mg och mirabegron 100 mg.

##### *Effekt på QT-intervallet*

Mirabegron vid doser på 50 mg eller 100 mg hade ingen effekt på QT-intervallet individuellt korrigerat för hjärtfrekvens (QTc intervallet) när det utvärderades antingen efter kön eller gruppen som helhet.

I en grundlig QT (TQT) studie (n = 164 friska manliga och n = 153 friska frivilliga kvinnor med en medelålder på 33 år) utvärderades effekten av upprepad oral dosering av mirabegron med den indicerade dosen (50 mg en gång dagligen) och två supratherapeutiska doser (100 och 200 mg en gång dagligen) på QTc intervallet. De supratherapeutiska doserna utgjorde cirka 2,6- respektive 6,5-gånger exponeringen av den terapeutiska dosen. En singeldos på 400 mg moxifloxacin användes som positiv kontroll. Varje dosnivå av mirabegron och moxifloxacin utvärderades i separata behandlingsarmar, inklusive placebokontroll (parallell cross-over design). För både män och kvinnor administrerades 50 mg och 100 mg mirabegron, den övre gränsen för det ensidiga 95 % konfidensintervallet översteg



inte 10 msek vid någon tidpunkt, den största tidsskillnaden från placebo i QTci intervallet. Hos kvinnor administrerade med dosen 50 mg mirabegron, var den genomsnittliga skillnaden från placebo för QTci intervallet 5 timmar efter dosering, 3,67 msek (övre gränsen för det ensidiga 95 % CI 5,72 msek). Hos män var skillnaden 2,89 msek (övre gränsen för det ensidiga 95 % CI 4,90 msek). Vid en mirabegron dos på 200 mg, översteg inte QTci intervallet 10 ms vid någon tidpunkt hos män, medan för kvinnor vid det ensidiga 95 % konfidensintervall var den övre gränsen större än 10 msek mellan 0,5–6 timmar, med en maximal skillnad från placebo vid 5 timmar där den genomsnittliga effekten var 10,42 msek (övre gränsen för det ensidiga 95 % CI 13,44 msek). Resultat för QTcF och QTcIF var förenliga med QTci.

I denna TQT studie ökade mirabegron hjärtfrekvensen på EKG på ett dosberoende sätt över det undersökta intervallet 50 mg till 200 mg. Den maximala genomsnittliga skillnaden från placebo i hjärtfrekvens varierade från 6,7 spm med mirabegron 50 mg upp till 17,3 spm med mirabegron 200 mg hos friska försökspersoner.

#### *Effekter på puls och blodtryck hos patienter med OAB*

I tre 12-veckors fas 3 dubbelblinda, placebokontrollerade studier fick OAB patienter (medelålder på 59 år) Mirabegron 50 mg en gång dagligen. Där observerades en ökning av genomsnittlig skillnad från placebo på ca 1 spm för pulsfrekvens och cirka 1 mmHg eller mindre av systoliskt blodtryck/diastoliskt blodtryck (SBP/DBP). Förändringar i puls och blodtryck är reversibla efter att behandlingen satts ut.

#### *Effekten på det intraokulära trycket (IOP)*

Mirabegron 100 mg en gång dagligen ökade inte IOP hos friska personer efter 56 dagars behandling. I en fas 1 studie för att bedöma effekten av mirabegron på IOP med Goldmann applanationstonometri hos 310 friska försökspersoner, var en dos av mirabegron 100 mg inte sämre än placebo för den primära ändpunkten för behandlingsskillnad av genomsnittlig förändring från baseline till dag 56 hos personer med normalt IOP; den övre gränsen för det dubbelsidiga 95 % CI av behandlingen mellan mirabegron 100 mg och placebo var 0,3 mmHg.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt av mirabegron utvärderades i tre fas 3 randomiserade dubbelblinda, placebokontrollerade 12-veckors studier för behandling av överaktiv blåsa med symtom som urinträngningar och ökad urineringsfrekvens med eller utan inkontinens. Kvinnliga (72 %) och manliga (28 %) patienter med en medelålder på 59 år (mellan 18 till 95 år) inkluderades. Studiepopulationen bestod av cirka 48 % antimuskarina behandlingsnaiva patienter samt ca 52 % patienter som tidigare behandlats med antimuskarina läkemedel. I en studie fick 495 patienter en aktiv kontroll (tolterodin depotberedning).

De co-primära effektmåten var (1) ändring från utgångsläget (baseline) till slutet av behandlingen i medeltal inkontinensperioder per 24 timmar och (2) ändring från baseline till slutet av behandlingen i medeltal miktationer per 24 timmar baserat på en 3-dagars urineringsdagbok. Mirabegron visade statistiskt signifikant större förbättringar jämfört med placebo för både primära endpoints samt för sekundära endpoints (se tabell 2 och 3).

**Tabell 2: Co-primära och sekundära effektmått efter behandlingens slut för poolade studier**

Parameter	Poolade studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I) (co-primär)</b>		
n	878	862
Genomsnittligt utgångsvärde	2,73	2,71
Genomsnittlig ändring från utgångsvärdet†	-1,10	-1,49
Genomsnittlig skillnad mot placebo† (95 % CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-värde	--	<0,001#
<b>Medeltal miktationer per 24 timmar (FAS) (co-primär)</b>		

n	1328	1324
Genomsnittligt utgångsvärde	11,58	11,70
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,20	-1,75
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-värde	--	<0,001#
<b>Genomsnittlig volym (ml) per miktions (FAS) (Sekundär)</b>		
n	1328	1322
Genomsnittligt utgångsvärde	159,2	159,0
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	9,4	21,4
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-värde	--	<0,001#
<b>Genomsnittlig nivå på urinträningar (urge-episoder) (FAS) (Sekundär)</b>		
n	1325	1323
Genomsnittligt utgångsvärde	2,39	2,42
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,15	-0,26
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-värde	--	<0,001#
<b>Genomsnittligt antal urge-episoder per 24 timmar (FAS-I) (Sekundär)</b>		
n	858	834
Genomsnittligt utgångsvärde	2,42	2,42
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,98	-1,38
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-värde	--	<0,001#
<b>Genomsnittligt antal urge-episoder med grad 3 eller 4 per 24 timmar (FAS) (Sekundär)</b>		
n	1324	1320
Genomsnittligt utgångsvärde	5,61	5,80
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,29	-1,93
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-värde	--	<0,001#
<b>Behandlingstillfredsställelse - visuell analog skala (FAS) (Sekundär)</b>		
n	1195	1189
Genomsnittligt utgångsvärde	4,87	4,82
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	1,25	2,01
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-värde	--	<0,001*

Poolade studierna 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika) och 074 (Europa/Nordamerika).

† Minsta kvadrat-skattning av medelvärde, justerad för baseline, kön och studie.

\* Statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 utan justering för multipla test.

# Statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 justerat för multipla test.

FAS: Full analysis set, alla randomiserade patienter som tagit minst 1 dos av studieläkemedlet i dubbel blindstudien och som hade ett miktionsmätvärde noterad i den inledande (baseline) dagboken och minst 1 miktionsmätvärde från dagbok efter baseline.

FAS-I: Delmängd av FAS som också hade minst 1 inkontinensperiod i den inledande (baseline) dagboken.

CI: Konfidensintervall

**Tabell 3: Co-primära och sekundära effektmått efter behandlingens slut för studierna 046, 047 och 074**

Parameter	Study 046			Study 047		Study 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I) (co-primär)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Genomsnittligt utgångsvärde	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % Konfidensintervall	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-värde	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Medeltal miktioner per 24 timmar (FAS) (co-primär)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Genomsnittligt utgångsvärde	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % Konfidensintervall	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-värde	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Genomsnittlig volym (ml) per miktion (FAS) (Sekundär)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Genomsnittligt utgångsvärde	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % Konfidensintervall	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-värde	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
<b>Genomsnittlig nivå på urinträningar (urge-episoder) (FAS) (Sekundär)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Genomsnittligt utgångsvärde	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14

95 % Konfidensintervall	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-värde	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
<b>Genomsnittligt antal urge-episoder per 24 timmar (FAS-I) (Sekundär)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Genomsnittligt utgångsvärde	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % Konfidensintervall	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-värde	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
<b>Genomsnittligt antal urge-episoder med grad 3 eller 4 per 24 timmar (FAS) (Sekundär)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Genomsnittligt utgångsvärde	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % Konfidensintervall	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-värde	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Behandlingsstillfredsställelse - visuell analog skala (FAS) (Sekundär)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Utgångsvärdet	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % Konfidensintervall	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-värde	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Minsta kvadratskattning av medelvärde, justerad för baseline, kön, geografisk region.

\* Statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 utan justering för multipla test.

# Statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 justerat för multipla test.

‡ Inte statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 justerat för multipla test.

FAS: Full analysis set, alla randomiserade patienter som tagit minst 1 dos av studieläkemedlet i dubbel blindstudien och som hade ett miktions-mätvärde noterat i den inledande (baseline) dagboken och minst 1 miktionsmätvärde från besöksdagboken efter baseline.

FAS-I: Delmängd av FAS som också hade minst 1 inkontinensperiod i den inledande (baseline) dagboken.

Mirabegron 50 mg en gång dagligen var effektiv vid den först uppmätta tidpunkten i vecka 4, och effekten kvarstod under hela den 12-veckor långa behandlingsperioden. En randomiserad, aktivt kontrollerad, långtidsstudie visade att effekten bibehölls under hela den 1-åriga behandlingsperioden.

### Subjektiv förbättring i hälsorelaterade livskvalitetsmätningar

Tre 12-veckors fas 3 dubbelblinda placebokontrollerade studier, för behandling av symtom på OAB med mirabegron en gång dagligen, resulterade i en statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo på följande hälsorelaterade livskvalitetsmätningar: behandlingstillfredsställelse och känsla av obehag.

### Effekt hos patienter med eller utan tidigare OAB antimuskulinbehandling

Effekt visades hos patienter med eller utan tidigare OAB antimuskulinbehandling. Dessutom visade mirabegron effekt hos patienter som tidigare avbrutit OAB antimuskulinbehandling på grund av otillräcklig effekt (se tabell 4).

**Tabell 4: Co-primära effektmått för OAB patienter med tidigare antimuskulinbehandling**

Parameter	Poolade studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
<b>Patienter med tidigare OAB antimuskulinbehandling</b>					
<b>Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Genomsnittligt utgångsvärde	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % Konfidensintervall	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
<b>Medeltal miktioner per 24 timmar (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Genomsnittligt utgångsvärde	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % Konfidensintervall	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
<b>Patienter med tidigare OAB antimuskulinbehandling som avbröt p.g.a. otillräcklig effekt</b>					
<b>Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Genomsnittligt utgångsvärde	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % Konfidensintervall	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
<b>Medeltal miktioner per 24 timmar (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Genomsnittligt utgångsvärde	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % Konfidensintervall	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Poolade studierna 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika) och 074 (Europa/Nordamerika).

† Minsta kvadrat-skattning av medelvärde, justerad för baseline, kön, studie, subgrupp och subgrupp efter interaktion med poolade studier och minsta kvadratskattning justerad för baseline, kön, geografisk region, subgrupp och subgrupp efter interaktion med studie 046.

FAS: Full analys set, alla randomiserade patienter som tagit minst 1 dos dubbelblint studieläkemedel och som hade ett miktionsmätvärde noterad i baseline dagboken och minst 1 miktionsmätvärde i besöksdagboken efter baseline.

FAS-I: Delmängd av FAS som också hade minst 1 inkontinensperiod i baseline dagboken.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller mirabegron för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för "Behandling av idiopatisk överaktiv blåsa" och "Behandling av neurogen överaktiv detrusor" (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter oral administrering av mirabegron hos friska frivilliga, absorberas mirabegron för att nå maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) mellan 3 och 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten ökade från 29 % vid en dos på 25 mg till 35 % vid en dos på 50 mg. Genomsnittligt  $C_{max}$  och AUC ökade mer än proportionellt med dosen över dosintervallet. I den totala populationen av män och kvinnor ökade  $C_{max}$  och  $AUC_{tau}$  cirka 2,9 respektive 2,6 gånger vid dubblerad dos från 50 mg till 100 mg mirabegron, medan en 4-faldig ökning av dosen från 50 mg till 200 mg mirabegron ökade  $C_{max}$  och  $AUC_{tau}$  med cirka 8,4-respektive 6,5-gånger. Steady state-koncentrationer uppnås inom 7 dagar vid dosering en gång dagligen med mirabegron. Efter administrering en gång dagligen är plasmaexponeringen av mirabegron vid steady state ungefär dubbelt så hög som efter en enda dos.

### Effekt av föda på absorptionen

Samtidig administrering av en 50 mg tablett med en fettrik måltid reducerade  $C_{max}$  och AUC med 45 % respektive 17 % för mirabegron. En fettsnål måltid minskade  $C_{max}$  och AUC med 75 % respektive 51 % för mirabegron. I fas 3 studierna administrerades mirabegron med eller utan föda och både säkerhet och effektivitet uppvisades. Därför kan mirabegron tas med eller utan mat i rekommenderad dos.

### Distribution

Mirabegron distribueras i stor utsträckning. Distributionsvolymen vid steady state ( $V_{ss}$ ) är cirka 1 670 liter. Mirabegron är bundet (cirka 71 %) till humana plasmaproteiner och visar måttlig affinitet för albumin och alfa-1-glykoprotein. Mirabegron distribueras till erythrocyter. *In vitro* erythrocytkoncentrationer av  $^{14}C$ -mirabegron var ungefär 2-gånger högre än i plasma.

### Metabolism

Mirabegron metaboliseras via flera vägar som involverar dealkylering, oxidering, (direkt) glukuronidering och amidhydrolys. Mirabegron är den huvudsakliga cirkulerande komponenten efter en engångsdos av  $^{14}C$ -mirabegron. Två huvudmetaboliter observerades i human plasma, båda är fas 2 glukuronider och utgör 16 % och 11 % av den totala exponeringen. Dessa metaboliter är farmakologiskt aktiva.

Baserat på *in vitro* studier är det osannolikt att mirabegron hämmar metabolismen av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av följande cytokrom P450-enzym: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2E1, eftersom mirabegron inte hämmade aktiviteten av dessa enzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer. Mirabegron inducerar inte CYP1A2 och CYP3A. Mirabegron förväntas inte orsaka kliniskt relevant hämning av OKT-medierad läkemedelstransport.

Även *in vitro* studier tyder på delaktighet av CYP2D6 och CYP3A4 i den oxidativa metabolismen av mirabegron, *in vivo* resultat indikerar att dessa isoenzymer spelar en begränsad roll i den totala

eliminering. *In vitro*- och *ex vivo* studier har visat på medverkan av butyrylkolinesteras, UGT och eventuellt alkoholdehydrogenas (ADH) i metabolismen av mirabegron, förutom av CYP3A4 och CYP2D6.

#### CYP2D6-polymorfism

Hos friska frivilliga som är genotypiskt långsamma metaboliserare av CYP2D6-substrat (används som ett surrogat för CYP2D6-hämning), var genomsnittligt  $C_{max}$  och  $AUC_{inf}$  av en enda 160 mg dos mirabegron med IR 14 % respektive 19 % högre än för snabba metaboliserare, vilket indikerar på att CYP2D6-genetisk polymorfism har minimal påverkan på den genomsnittliga plasmaexponeringen för mirabegron. Interaktion mellan mirabegron med en känd CYP2D6-hämmare förväntas inte och har inte studerats. Ingen dosjustering behövs för mirabegron när det administreras med CYP2D6-hämmare eller till patienter som är långsamma CYP2D6 metaboliserare.

#### Eliminering

Totalclearance ( $Cl_{tot}$ ) från plasma är cirka 57 l/timme. Den terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) är ca 50 timmar. Renalt clearance ( $CL_R$ ) är cirka 13 l/timme, vilket motsvarar nästan 25 % av  $Cl_{tot}$ . Renal eliminering av mirabegron sker främst genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Urinutsöndringen av oförändrat mirabegron är dosberoende och varierar från ca 6,0 % efter en daglig dos på 25 mg till 12,2 % efter en daglig dos på 100 mg. Efter administrering av 160 mg  $^{14}C$ -mirabegron till friska frivilliga, återfanns cirka 55 % av den radioaktiva märkningen i urinen och 34 % i feces. Oförändrat mirabegron svarade för 45 % av radioaktiviteten i urin, vilket indikerar på förekomst av metaboliter. Oförändrat mirabegron stod för merparten av den fekala radioaktiviteten.

#### Ålder

$C_{max}$  och AUC för mirabegron och dess metaboliter efter upprepad dosering till äldre frivilliga personer ( $\geq 65$  år) var liknande den som såg hos yngre frivilliga personer (18–45 år).

#### Kön

$C_{max}$  och AUC är ungefär 40 % till 50 % högre hos kvinnor än hos män. Könsskillnader i  $C_{max}$  och AUC anses bero på skillnader i kroppsvikt och biotillgänglighet.

#### Ras

Farmakokinetiken för mirabegron påverkas inte av ras.

#### Nedsatt njurfunktion

Efter administrering av en engångsdos på 100 mg mirabegron till frivilliga försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 60 till 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ökade genomsnittligt mirabegron  $C_{max}$  och AUC med 6 % respektive 31 % jämfört med friska frivilliga med normal njurfunktion. Hos frivilliga med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 30 till 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ökade  $C_{max}$  och AUC med 23 % respektive 66 %. Hos frivilliga med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 15 till 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), var  $C_{max}$  och AUC 92 % respektive 118 % högre. Mirabegron har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller hos patienter som behöver hemodialys).

#### Nedsatt leverfunktion

Efter administrering av en engångsdos 100 mg mirabegron hos frivilliga med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A), ökade genomsnittligt mirabegron  $C_{max}$  och AUC med 9 % respektive 19 % i förhållande till frivilliga med normal leverfunktion. Hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var  $C_{max}$  och AUC 175 % respektive 65 % högre. Mirabegron har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska studier har identifierat målorgan för toxicitet som överensstämmer med kliniska observationer. Övergående ökning av leverenzymerna och hepatocytförändringar (nekros och minskning av glykogenpartiklar) sågs hos råttor. En ökning av hjärtfrekvensen observerades hos råttor, kaniner,

hundar och apor. Genotoxicitet och karcinogenicitet har inte visat några genotoxiska eller karcinogena effekter *in vivo*.

Inga effekter på fertilitet sågs vid subletala doser (human-ekvivalent dos var 19 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen till människa (MHRD)). I de viktigaste resultaten av embryofetala utvecklingsstudier på kanin är missbildningar av hjärtat (dilaterad aorta, hjärtförstoring) vid systemiska exponeringar 36 gånger högre än vad som observerats vid MHRD. Dessutom har missbildningar i lungan (frånvarande accessoriskt lob i lungan) och ökad postimplantationsförlust observerats hos kanin vid systemiska exponeringar 14 gånger högre än vad som observerats vid MHRD, medan hos rått noterades reversibla effekter på förbening (vådigt revben, försenad benbildning, minskat antal förbenade bröstben, metacarpi eller metatarsi) vid systemiska exponeringar 22 gånger högre än vad som observerats vid MHRD. Den embryofetala toxiciteten förekom vid doser som förknippas med maternell toxicitet. De kardiovaskulära missbildningar som observerats i kanin visades vara förmedlade via aktivering av beta-1-adrenoceptorn.

Farmakokinetiska studier utförda med radioaktivt märkt mirabegron har visat att modersubstansen och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölken hos råttor vid nivåer som var ungefär 1,7 gånger högre än plasmanivåerna 4 timmar efter administrering (se avsnitt 4.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Makrogol 2 000 000

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Hypromellos typ 2 208, K100 (E464)

Hydroxipropylcellulosa

Butylhydroxitoluen

Magnesiumstearat (E572)

Kollodial vattenfri kiseldioxid

#### Filmdragering

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol 3 350

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Al-OPA/Al/PVC blister.



Förpackningsstorlekar:  
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

43343

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2.9.2024