

## 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. LÄKEMEDELFORM

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 |

<sup>(1)</sup> 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  $\geq 180$  mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck  $\geq 110$  mm Hg.

### **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  $\geq 160$  mm Hg eller diastoliskt blodtryck  $\geq 100$  mm Hg).

#### 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 iakttas 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 katjontransportörerna (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 enzyinhämmare*

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*

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

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 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. Acetylcholin, frigörs från bäckenets nervterminaler, stimulerar kolinerga M2 och M3-receptorer och inducerar urinblåsans kontraktion. Aktiveringen av nervbanan för M2 hämmar även beta-3-adrenoceptorerna 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 flödes hastighet. 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 korregerat för hjärtfrekvens (QT<sub>ci</sub> 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 QT<sub>ci</sub> 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 QT<sub>ci</sub> 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 mm Hg 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 mm Hg.

#### 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 inkontinensepisoder per 24 timmar och (2) ändring från baseline till slutet av behandlingen i medeltal miktioner 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<br>(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 miktioner 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 urinträngningar (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 noterat 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 urinträngningar (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>Behandlingstillfredsställelse - 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 antimuskarinbehandling

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

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

| Parameter                                                                                      | Poolade studier<br>(046, 047, 074) |                     | Studie 046 |                     |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|------------|---------------------|-----------------------|
|                                                                                                | Placebo                            | Mirabegron<br>50 mg | Placebo    | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg |
| <b>Patienter med tidigare OAB antimuskarinbehandling</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 miktionser 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 antimuskarinbehandling 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 miktionser 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 noterat 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.

### Pediatrisk 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<sub>tau</sub> 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<sub>tau</sub> 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 erytrocyter. *In vitro* erytrocytkoncentrationer av <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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

elimineringen. *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  $AUC_{\text{inf}}$  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 ( $Cl_{\text{tot}}$ ) 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  $Cl_{\text{tot}}$ . 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  $^{14}\text{C}$ -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 amirabegron 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 råttor noterades reversibla effekter på förbenning (vågigt 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**

65798

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

Datum för det första godkännandet: 2024-09-04

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

2024-09-04