

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mirabegron Zentiva 25 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 25 mg mirabegron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

Vit eller nästan vit, avlång (13 mm lång och 6 mm bred), bikonvex depottablett präglad med bokstaven "I" på ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Överaktiv blåsa hos vuxna

Mirabegron Zentiva depottabletter är indicerade för symptomatisk behandling av trängningsinkontinens, ökad urineringsfrekvens och/eller trängningar, som kan förekomma hos vuxna patienter med syndromet överaktiv blåsa (OAB).

Neurogen detrusoröveraktivitet i den pediatrika populationen

Mirabegron Zentiva depottabletter är indicerade för behandling av neurogen detrusoröveraktivitet (NDO) hos pediatrika patienter i åldern 3 till under 18 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Överaktiv blåsa

Vuxna (inklusive äldre patienter)

Den rekommenderade doseringen är 50 mg en gång dagligen.

Neurogen detrusoröveraktivitet i den pediatrika populationen

Pediatrika patienter i åldern 3 till under 18 år med NDO kan ges Mirabegron Zentiva depottabletter eller mirabegron-innehållande produkter i form av granulat till oral depotsuspension, baserat på patientens kroppsvikt. Depottabletterna kan administreras till patienter som väger 35 kg eller mer. För patienter som väger under 35 kg finns andra mirabegron läkemedel än Mirabegron Zentiva tillgängliga på marknaden och bör användas.

Den rekommenderade startdosen av Mirabegron Zentiva depottabletter är 25 mg en gång dagligen med föda. Efter 4 till 8 veckor kan dosen vid behov ökas till en maximal dos på 50 mg en gång

dagligen med föda. Vid långtidsbehandling ska patienterna bedömas regelbundet för fortsatt behandling och potentiell dosjustering, minst en gång per år eller oftare om det är indicerat.

Missad dos

Patienterna ska instrueras att ta eventuella missade doser så länge det inte har gått mer än 12 timmar sedan den missade dosen. Om det har gått mer än 12 timmar kan den missade dosen hoppas över och nästa dos tas vid den vanliga tiden.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Mirabegron har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) (estimerad glomerulär filtration (eGFR) <15 ml/min/1,73 m²), hos patienter som behöver hemodialys eller hos patienter 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 vuxna OAB-patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitten 4.4, 4.5 och 5.2).

Tabell 1: Daglig dosrekommendation för vuxna OAB-patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Parameter	Klassificering	Dos (mg)
Nedsatt njurfunktion ⁽¹⁾	Lindrig/måttlig*	50
	Svår**	25
	ESRD	Rekommenderas inte
Nedsatt leverfunktion ⁽²⁾	Lindrig*	50
	Måttlig**	25
	Svår	Rekommenderas inte

⁽¹⁾ Lindrig/måttlig: eGFR 30 till 89 ml/min/1,73 m²; svår: eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

⁽²⁾ Lindrig: Child-Pugh klass A; måttlig: Child-Pugh klass B; svår: Child-Pugh klass C.

* För patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion eller lindrigt nedsatt leverfunktion som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare är den rekommenderade dosen högst 25 mg.

** Rekommenderas inte för användning hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare.

Följande tabell visar daglig dosrekommendation för pediatrika NDO-patienter i åldern 3 till under 18 år med nedsatt njur- eller leverfunktion som väger 35 kg eller mer (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Tabell 2: Daglig dosrekommendation för pediatrika NDO-patienter i åldern 3 till under 18 år med nedsatt njur- eller leverfunktion som väger 35 kg eller mer

Parameter	Klassificering	Startdos (mg)	Högsta dos (mg)
Nedsatt njurfunktion ⁽¹⁾	Lindrig/måttlig*	25	50
	Svår**	25	25
	ESRD	Rekommenderas inte	
Nedsatt leverfunktion ⁽²⁾	Lindrig*	25	50
	Måttlig**	25	25
	Svår	Rekommenderas inte	

⁽¹⁾ Lindrig/måttlig: eGFR 30 till 89 ml/min/1,73 m²; svår: eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR <15 ml/min/1,73 m². Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.

⁽²⁾ Lindrig: Child-Pugh klass A; måttlig: Child-Pugh klass B; svår: Child-Pugh klass C.

* För patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion eller lindrigt nedsatt leverfunktion som samtidigt får starka CYP3A-hämmare är den rekommenderade dosen inte högre än startdosen.

**** Rekommenderas inte för användning hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt nedsatt leverfunktion som samtidigt får starka CYP3A-hämmare.**

Kön

Ingen dosjustering krävs beroende på kön.

Pediatrisk population

Överaktiv blåsa

Säkerhet och effekt för mirabegron hos barn under 18 år med OAB har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Neurogen detrusoröveraktivitet

Säkerhet och effekt för mirabegron hos barn under 3 år har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Överaktiv blåsa hos vuxna

Tabletten ska tas med vätska, sväljas hel och får inte tuggas, delas eller krossas. Den kan tas med eller utan mat.

Neurogen detrusoröveraktivitet i den pediatrika populationen

Tabletten ska tas med vätska, sväljas hel och får inte tuggas, delas eller krossas. Den ska tas med föda.

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 ≥ 180 mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 110 mm Hg.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Mirabegron har inte studerats hos patienter med ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller hos patienter som behöver hemodialys och rekommenderas därför inte för användning hos denna patientgrupp. Data är begränsade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²); baserat på en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2) rekommenderas en dos på 25 mg en gång dagligen för denna patientgrupp. Detta läkemedel rekommenderas inte för användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²) 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

Överaktiv blåsa hos vuxna

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 ≥ 160 mm Hg eller diastoliskt blodtryck ≥ 100 mm Hg).

Neurogen detrusoröveraktivitet i den pediatrika populationen

Mirabegron kan öka blodtrycket hos pediatrika patienter. Blodtrycksökningarna kan vara större hos barn (3 till under 12 år) än hos ungdomar (12 till under 18 år). Blodtrycket bör mätas före behandlingsstart och regelbundet under behandling med mirabegron.

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 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 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 (eGFR 30 till 89 ml/min/1,73 m²) eller lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare såsom itrakonazol, 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 (eGFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²) 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-gpsubstrat, 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.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av mirabegron hos gravida kvinnor. Data från 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 bröstmjölk (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 Zentiva ska inte användas 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 Zentiva 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 vuxna 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 vuxna 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 hos vuxna med OAB 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 Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Urinvägs- infektioner	Vaginala infek- tioner Cystit			
Psykiatriska tillstånd					Insomni* Förvirringstillstånd*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk* Yrsel*				
Ögon			Ögonlocks- ödem		
Hjärtat	Takykardi	Palpitation Förmaksflimmer			
Blodkärll				Hypertensiv kris*	
Magtarmkanalen	Illamående* Obstipation* Diarré*	Dyspepsi Gastrit	Läppödem		
Lever och gallvägar		Förhöjt GGT Förhöjt ASAT Förhöjt ALAT			
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria Utslag Makulära utslag Papulösa utslag Klåda	Leukocyto- klastisk vaskulit Hudblödningar Angioödem*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Svullna leder			
Njurar och urinvägar			Urinretention*		
Reproduktionsor- gan och bröstkörtel		Vulvovaginal klåda			
Undersökningar och provtagningar		Förhöjt blodtryck			

*observerat efter marknadsintroduktion

Pediatrisk population

Säkerheten för mirabegron tabletter och oral suspension har utvärderats hos 86 pediatrika patienter i åldern 3 till under 18 år med neurogen detrusoröveraktivitet i en 52 veckor lång öppen, baslinjekontrollerad dositreringsstudie på flera center. De vanligaste rapporterade biverkningarna som observerades i den pediatrika populationen var urinvägsinfektion, obstipation och illamående.

Inga allvarliga biverkningar rapporterades hos pediatrika patienter med NDO.

Säkerheten för mirabegron tabletter och oral suspension har utvärderats hos 26 pediatrika patienter i åldern 5 till under 18 år med överaktiv blåsa i en 12 veckor lång dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad sekventiell dositreringsstudie med parallella grupper på flera center. De

vanligaste rapporterade biverkningarna som observerades i den pediatrika populationen var nasofaryngit, utmattning och humörsvängningar.

Generellt liknar säkerhetsprofilen hos barn och ungdomar den som har observerats hos vuxna.

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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

4.9 Överdoser

Mirabegron har administrerats till friska vuxna 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 vuxna 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, medel mot inkontinens och för kontroll av miktionsfrekvens, 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 människor, 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, tömningsens 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 (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 QTc intervallet. Hos kvinnor administrerade med dosen 50 mg mirabegron, var den genomsnittliga skillnaden från placebo för QTc 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 QTc 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 QTcF var förenliga med QTc.

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 vuxna 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.

Effekter på blodtryck hos pediatrika patienter med NDO

Mirabegron kan öka blodtrycket hos pediatrika patienter. Blodtrycksökningarna kan vara större hos barn (3 till under 12 år) än hos ungdomar (12 till under 18 år). Blodtrycket bör mätas före behandlingsstart och regelbundet under behandling med mirabegron.

Effekten på det intraokulära trycket (IOP)

Mirabegron 100 mg en gång dagligen ökade inte IOP hos friska vuxna 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

Överaktiv blåsa hos vuxna patienter

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 och 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 effektmått 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 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 3 och 4).

Tabell 3: Co-primära och sekundära effektmått efter behandlingens slut för poolade studier hos vuxna

Parameter	Poolade studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I) (co-primär)		
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‡
Medeltal miktationer per 24 timmar (FAS) (co-primär)		
n	1 328	1 324
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‡
Genomsnittlig volym (ml) per miktion (FAS) (Sekundär)		
n	1 328	1 322
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‡
Genomsnittlig nivå på urinträngningar (urge-episoder) (FAS) (Sekundär)		
n	1 325	1 323
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‡

Genomsnittligt antal urge-episoder per 24 timmar (FAS-I) (Sekundär)		
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‡
Genomsnittligt antal urge-episoder med grad 3 eller 4 per 24 timmar (FAS) (Sekundär)		
n	1 324	1 320
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‡
Behandlingstillfredsställelse - visuell analog skala (FAS) (Sekundär)		
n	1 195	1 189
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 4: Co-primära och sekundära effektmått efter behandlingens slut för studierna 046, 047 och 074 hos vuxna

Parameter	Study 046			Study 047		Study 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I) (co-primär)							
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‡
Medeltal miktionser per 24 timmar (FAS) (co-primär)							
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‡
Genomsnittlig volym (ml) per miktion (FAS) (Sekundär)							
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‡
Genomsnittlig nivå på urinträngningar (urge-episoder) (FAS) (Sekundär)							
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§
Genomsnittligt antal urge-episoder per 24 timmar (FAS-I) (Sekundär)							
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§

Genomsnittligt antal urge-episoder med grad 3 eller 4 per 24 timmar (FAS) (Sekundär)							
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§
Behandlingstillfredsställelse - visuell analog skala (FAS) (Sekundär)							
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 5).

Tabell 5: Co-primära effektmått för vuxna OAB-patienter med tidigare antimuskarinbehandling

Parameter	Poolade studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Patienter med tidigare OAB antimuskarinbehandling					
Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I)					
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)
Medeltal miktioner per 24 timmar (FAS)					
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)
Patienter med tidigare OAB antimuskarinbehandling som avbröt p.g.a. otillräcklig effekt					
Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I)					
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)
Medeltal miktioner per 24 timmar (FAS)					
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 dubbelblindt 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.

Neurogen detrusoröveraktivitet hos pediatrika patienter

Effekten av mirabegron tabletter och oral suspension har utvärderats i en 52 veckor lång öppen, baslinjekontrollerad dositeringsstudie på flera center för behandling av NDO hos pediatrika patienter. Patienterna hade diagnostiserad NDO med ofrivilliga detrusorkontraktioner med en ökning av detrusortrycket på mer än 15 cm H₂O och utförde ren intermittent kateterisering (RIK). Patienter ≥ 35 kg fick tabletter och patienter < 35 kg (eller ≥ 35 kg men som inte tolererade tabletter) fick oral suspension. Hos alla patienter administrerades mirabegron oralt en gång dagligen med föda. Startdosen var en 25 mg-tablett eller 3–6 ml oral suspension (beroende på patientens vikt). Dosen trappades sedan upp till 50 mg-tablett eller 6–11 ml oral suspension (beroende på kroppsvikt). Dositringsperioden pågick i högst 8 veckor, följt av en dosunderhållsperiod på minst 52 veckor.

Totalt 86 patienter i åldern 3 till under 18 år fick mirabegron. Av dessa slutförde 71 patienter behandlingen till och med vecka 24 och 70 slutförde 52 veckors behandling. Totalt 68 patienter hade giltiga urodynamiska mätningar för utvärdering av effekten. Studiepopulation omfattade 39 (45,3 %) manliga och 47 (54,7 %) kvinnliga patienter. Den optimerade underhållsdosen i denna studiepopulation omfattade 94 % av patienterna vid den högsta dosen och 6 % av patienterna vid startdosen.

De vanligaste (hos mer än 10 % av alla patienter) bakomliggande medicinska tillstånd kopplade till NDO hos barn och ungdomar som ingick i studien var medfödd anomali i centrala nervsystemet (54,5 % respektive 48,4 %), ryggmärgsbråck (27,3 % respektive 19,4 %) och spina bifida (10,9 % respektive 12,9 %). Av ungdomarna hade 12,9 % en ryggmärgsskada.

Det primära effektmåttet var förändring från utgångsvärdet i maximal cystometrisk kapacitet (MCC) efter 24 veckors behandling med mirabegron. Förbättrad MCC observerades i alla patientgrupper (se tabell 6).

Tabell 6: Primärt effektmått hos pediatrika patienter med NDO

Parameter	Barn i åldern 3 till < 12 år (N = 43)* Medelvärde (SD)	Ungdomar i åldern 12 till < 18 år (N = 25)* Medelvärde (SD)
Maximal cystometrisk kapacitet (ml)		
Utgångsvärde	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Vecka 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Förändring från utgångsvärdet	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % konfidensintervall	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

* N är antalet patienter som tog minst en dos och gav giltiga värden för MCC före behandlingsstart och i vecka 24.

De sekundära effektmått var förändring från utgångsvärdet i blåsans tänjbarhet, antal överaktiva detrusorkontraktioner, detrusortryck i slutet av blåsfyllningen, blåsvolym före första detrusorkontraktionen, högsta kateteriserade urinvolym per dag och antal läckageepisoder per dag efter 24 veckors behandling med mirabegron (se tabell 7).

Tabell 7: Sekundära effektmått hos pediatrika patienter med NDO

Parameter	Barn i åldern 3 till < 12 år (N = 43)* Medelvärde (SD)	Ungdomar i åldern 12 till < 18 år (N = 25)* Medelvärde (SD)
Blåsans tänjbarhet (ml/cm H₂O)†		
Utgångsvärde	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Vecka 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Förändring från utgångsvärdet	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % konfidensintervall	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)

Antal överaktiva detrusorkontraktioner (> 15 cm H₂O)†		
Utgångsvärde	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Vecka 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Förändring från utgångsvärdet	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % konfidensintervall	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
Detrusortryck (cm H₂O) i slutet av blåsfyllningen†		
Utgångsvärde	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Vecka 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Förändring från utgångsvärdet	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % konfidensintervall	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
Blåsvolym före den första detrusorkontraktionen (> 15 cm H₂O)†		
Utgångsvärde	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Vecka 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Förändring från utgångsvärdet	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % konfidensintervall	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
Högsta kateteriserade urinvolymer per dag (ml)†		
Utgångsvärde	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Vecka 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Förändring från utgångsvärdet	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 % konfidensintervall	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
Antal läckageepisoder per dag†		
Utgångsvärde	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Vecka 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Förändring från utgångsvärdet	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % konfidensintervall	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

* N är antalet patienter som tog minst en dos och gav giltiga värden för MCC före behandlingsstart och i vecka 24.

† Antal patienter (barn/ungdomar) med tillgängliga data för både utgångsvärde och vecka 24; Blåsans tänjbarhet: n = 33/21; Antal överaktiva detrusorkontraktioner: n = 36/22; Detrusortryck i slutet av blåsfyllningen: n = 36/22; Blåsvolym före den första detrusorkontraktionen: n = 38/24; Maximal kateteriserad urinvolym per dag: n = 41/23; Antal läckageepisoder per dag: n = 26/21.

Patient- eller läkarrapporterade effektmått från frågeformulär omfattade acceptans, förändring från utgångsvärdet i frågeformuläret om pediatrik inkontinens (Pediatric Incontinence Questionnaire, PINQ), förändring från utgångsvärdet på skalan för patientens allmänna intryck av svårighetsgrad (Patient Global Impression of Severity Scale, PGI-S) och läkarens allmänna intryck av förändring (Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (se tabell 8).

Tabell 8: Patient- eller läkarrapporterade effektmått från frågeformulär hos pediatrika patienter med NDO

Parameter	Barn i åldern 3 till < 12 år (N = 43)* Medelvärde (SD)	Ungdomar i åldern 12 till < 18 år (N = 25)* Medelvärde (SD)
Poäng i frågeformuläret om pediatrik inkontinens (PIN-Q)†		
Utgångsvärde	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Vecka 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Förändring från utgångsvärdet	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % konfidensintervall	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
Total poäng på skalan för patientens allmänna intryck av svårighetsgrad (PGI-S)†		
Utgångsvärde	2.2 (0.8)	2.3 (0.9)
Vecka 24	2.6 (0.8)	3.0 (0.7)
Förändring från utgångsvärdet	0.3 (1.2)	0.6 (1.0)

95 % konfidensintervall	(-0.1, 0.8)	(0.1, 1.0)
Läkarens totala allmänna intryck av förändring (CGI-C) i vecka 24, N (%)†		
Väldigt mycket bättre	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Mycket bättre	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Lite bättre	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Ingen förändring	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Lite sämre	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Mycket sämre	0	0
Väldigt mycket sämre	0	0

* N är antalet patienter som tog minst en dos och gav giltiga värden för MCC före behandlingsstart och i vecka 24.

† Antal patienter (barn/ungdomar) med tillgängliga data för både utgångsvärde och vecka 24. PIN-Qpoäng: n = 24/21, Total PGI-S-poäng: n = 25/22; Total CGI-C i vecka 24: n = 41/24.

Pediatrik population

Överaktiv blåsa

Effekten av mirabegron tabletter och oral suspension har utvärderats i en 12 veckor lång dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad sekventiell dositeringsstudie med parallella grupper på flera center för behandling av OAB hos pediatrika patienter (5 till under 18 år). Patienter ≥ 35 kg fick tabletter och patienter < 35 kg (eller ≥ 35 kg men med oförmåga att svälja tabletter) fick oral suspension. Hos alla patienter administrerades mirabegron oralt en gång dagligen med föda. Startdosen var en 25 mg-tablett eller 3-6 ml oral suspension (beroende på patientens vikt). Dosen trappades sedan upp till 50 mg-tablett eller 6-11 ml oral suspension (beroende på patientens vikt). Dostitrering till den högre dosen genomfördes efter 4 veckors behandling, om inte prövarerna bestämde något annat.

Totalt 23 barn (i åldern 5 till under 12 år) och 3 ungdomar (i åldern 12 till under 18 år) fick studieläkemedel: 13 försökspersoner fick placebo och 13 försökspersoner fick mirabegron. Tio av 12 försökspersoner i placebogruppen och 9 av 11 försökspersoner i mirabegrongruppen slutförde studien med 12 veckors behandling.

Det primära effektmåttet var ändring från utgångsvärdet i medeltal miktationer per 24 timmar efter 12 veckors behandling och utvärderades endast hos barn (i åldern 5 till under 12 år). På grund av det begränsade antalet försökspersoner var det inte möjligt att göra en ordentlig utvärdering av effektmått och inga säkra slutsatser kan dras av de observerade resultaten.

Ändringen av justerat minsta kvadratmedelvärde (SEM) från utgångsvärdet till vecka 12/slutet av behandlingen i frekvensen av miktionshändelser per 24 timmar var -3,84 (0,89) hos barn som fick placebo och -1,62 (0,89) hos barn som fick mirabegron. Skillnaden i minsta kvadratmedelvärde (SEM) mellan behandlingsgrupperna (placebo minus mirabegron) var inte statistiskt signifikant: 2,22 (1,34) (90 % CI: -0,15; 4,59; $p = 0,121$).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller mirabegron för alla grupper av den pediatrika populationen för "Behandling av idiopatisk överaktiv blåsa" (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vuxna

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 vuxna 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-gångar. 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.

Pediatrisk population

Medianvärdet för $T_{\max}$ för mirabegron efter oral administrering av en enkeldos mirabegron tabletter eller oral suspension efter intag av föda var 4–5 timmar. Utifrån en populationsfarmakokinetisk analys förväntades medianvärdet för $T_{\max}$ för mirabegron tabletter eller oral suspension vid steady state vara 3–4 timmar.

Biotillgängligheten av den orala suspensionen är lägre än den för tabletten. Populationens medelvärde för exponering (AUC_{tau}) för den orala suspensionen är ungefär 45 % i förhållande till tabletten.

Effekt av föda på absorptionen

Vuxna

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.

Pediatrisk population

Enligt den populationsfarmakokinetiska modellen förväntades patienterna som fick mirabegron efter intag av föda ha 44,7 % av AUC_{tau} vid steady state för en lika stor dos som administreras vid fasta. Värdet överensstämmer med AUC_{inf} -resultaten som observerades i enkeldosstudien av effekterna av föda på mirabegron. I den pediatrika fas 3-studien administrerades mirabegron med föda, och både säkerhet och effekt påvisades. Dosrekommendationerna baseras på förväntade exponeringar efter intag av föda. Därför ska pediatrika patienter ta rekommenderad dos mirabegron med föda.

Distribution

Vuxna

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-syraglykoprotein. Mirabegron distribueras till erytrocyter. *In vitro* erytrocytkoncentrationer av ^{14}C -mirabegron var ungefär 2-gångar högre än i plasma.

Pediatrisk population

Distributionsvolymen för mirabegron var relativt stor och ökade med stigande kroppsvikt i enlighet med allometrisk principer baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Ålder, kön och patientpopulation hade ingen inverkan på distributionsvolymen efter att hänsyn tagits till potentiella skillnader i kroppsvikt.

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 hos vuxna, 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 vuxna 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 vuxna patienter som är långsamma CYP2D6 metaboliserare.

Eliminering

Vuxna

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.

Pediatrisk population

Clearance av mirabegron förväntades öka hos patienter med stigande kroppsvikt i enlighet med allometrisk principer baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Parametern skenbar clearance påverkades avsevärt av dos, beredningsform och födans effekt på den relativa biotillgängligheten. Värdena för skenbar clearance varierade kraftigt men var överlag liknande hos barn och ungdomar, trots skillnader i kroppsvikt, till följd av dessa effekter på biotillgängligheten.

Ålder

Vuxna

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

Pediatrisk population

Hos patienter i åldern 3 till under 18 år förväntades inte åldern ha någon inverkan på viktiga farmakokinetiska parametrar för mirabegron efter att hänsyn tagits till skillnader i kroppsvikt. Modeller som innefattar ålder resulterade inte i några betydelsefulla förbättringar i den farmakokinetiska modellen för den pediatrika populationen, vilket tyder på att det räckte att inkludera kroppsvikt för att upptäcka skillnader i farmakokinetiken för mirabegron på grund av ålder.

Kön

Vuxna

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.

Pediatrisk population

Kön har ingen inverkan av betydelse på farmakokinetiken för mirabegron i den pediatriiska populationen från 3 år till under 18 år.

Ras

Farmakokinetiken för mirabegron hos vuxna påverkas inte av ras.

Nedsatt njurfunktion

Efter administrering av en engångsdos på 100 mg mirabegron till vuxna frivilliga försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 60 till 89 ml/min/1,73 m²), ökade genomsnittligt mirabegron C_{max} och AUC med 6 % respektive 31 % jämfört med vuxna friska frivilliga med normal njurfunktion. Hos vuxna frivilliga med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 30 till 59 ml/min/1,73 m²) ökade C_{max} och AUC med 23 % respektive 66 %. Hos vuxna frivilliga med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 15 till 29 ml/min/1,73 m²), var C_{max} och AUC 92 % respektive 118 % högre. Mirabegron har inte studerats hos patienter med ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller hos patienter som behöver hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

Efter administrering av en engångsdos 100 mg mirabegron hos vuxna frivilliga med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A), ökade genomsnittligt mirabegron C_{max} och AUC med 9 % respektive 19 % i förhållande till vuxna frivilliga med normal leverfunktion. Hos vuxna 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 och minskade leptinnivåer i plasma observerades. En ökning av hjärtfrekvensen observerades hos råttor, kaniner, hundar och apor. Genotoxicitet och karcinogenicitet har inte visat några genotoxiska eller karcinogena effekter *in vivo*.

Mirabegron hade ingen märkbar effekt på nivåerna av gonadotropiner eller könshormoner. Inga effekter på fertilitet sågs heller 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 accessorisk 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 förben (vårigt 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 missbildningarna som observerats i kanin visades vara förmedlade via aktivering av beta-1-adrenoceptorn.

Den totala säkerhetsprofilen som observerades hos unga råttor var jämförbar med den som har observerats hos vuxna djur. Unga råttor som administrerades mirabegron oralt i 13 veckor visade en ökning av leverenzymerna med en ökning av levervikten utan histopatologiska fynd vid systemiska exponeringar cirka 12 gånger högre än den förutspådda humana systemiska exponeringen hos barn. Säkerhetsstudier med upprepade doseringar gjorda på unga råttor visade ingen effekt på fysisk utveckling eller sexuell mognad. Administrering av mirabegron från avvänjning till och med sexuell mognad hade ingen effekt på fortplantningsförmåga, fertilitet eller embryo- och fosterutveckling. Administrering av mirabegron ökade lipolys och födointag och minskade viktuppgång hos unga råttor.

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

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Butylhydroxitoluen

Magnesiumstearat (E572)

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (E1209)

Titandioxid (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga OPA/Alu/PVC//Alu-blisterförpackningar i kartonger.

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50, 90 eller 100 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

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66723

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-04-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-20