

 13. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mirabegron "Stada", depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

33790

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mirabegrom "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Mirabegron "Stada" 50 mg tabletter

Lysegul, ca. 6 × 13 mm, aflang, bikonveks filmovertrukket tablet.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af imperiøs vandladning, øget vandladningshyppighed og/eller urgeinkontinens, som kan forekomme hos voksne patienter med overaktiv blære (OAB-syndrom).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne *(herunder ældre patienter)*

Den anbefalede dosering er 50 mg én gang dagligt.

*Særlige populationer*

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Mirabegron "Stada" er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min/1,73 m2 eller patienter med behov for hæmodialyse) eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og bør derfor ikke anvendes til disse patientpopulationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedenstående tabel angiver den anbefalede daglige dosering for mirabegron til personer med nedsat nyre- eller leverfunktion i fravær og tilstedeværelse af stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

**Tabel 1: Den anbefalede daglige dosering til personer med nedsat nyre- eller leverfunktion i fravær og tilstedeværelse af stærke CYP3A-hæmmere**

|  |  | Stærke CYP3A-hæmmere (3) |
| --- | --- | --- |
| Uden hæmmer | Med hæmmer |
| Nyrefunktionsnedsættelse (1) | Mild | 50 mg | 25 mg |
| Moderat | 50 mg | 25 mg |
| Svær | 25 mg | Bør ikke anvendes |
| Leverfunktionsnedsættelse (2) | Mild | 50 mg | 25 mg |
| Moderat | 25 mg | Bør ikke anvendes |

1. Mild: GFR 60 til 89 ml/min/1,73 m2; moderat: GFR 30 til 59 ml/min/1,73 m2; svær: GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m2.
2. Mild: Child-Pugh-klasse A; Moderat: Child-Pugh-klasse B.
3. Stærke CYP3A-hæmmere, se pkt. 4.5.

Patienter behandlet med dosis på 25 mg bør rådes til at bruge andre lægemidler, der indeholder mirabegron 25 mg, som er tilgængelige på markedet. Tabletten på 50 mg er ikke beregnet til at blive delt for at opnå dosis på 25 mg.

*Køn*

Dosisjustering baseret på køn er ikke nødvendig.

*Pædiatrisk population*

Mirabegrons sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletten skal tages med væske, synkes hel og må ikke tygges, deles eller knuses, da det kan påvirke dens egenskaber. Mirabegron "Stada" kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* Svær ukontrolleret hypertension defineret som systolisk blodtryk ≥ 180 mm Hg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 110 mm Hg.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat nyrefunktion

Mirabegron "Stada" er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min/1,73 m2 eller patienter med behov for hæmodialyse) og bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation. Der er utilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m2); på grundlag af et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2) anbefales en dosisreduktion til 25 mg for denne population. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m2), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion

Mirabegron "Stada" er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Hypertension

Mirabegron kan øge blodtrykket. Blodtrykket bør måles ved start af behandling og regelmæssigt under behandling med mirabegron, især i hypertensive patienter.

Der er utilstrækkelige data for patienter med grad 2-hypertension (systolisk blodtryk ≥ 160 mm Hg eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mm Hg).

Patienter med medfødt eller erhvervet QT-forlængelse

Ved terapeutiske doser har Mirabegron "Stada" ikke udvist klinisk relevant QT-forlængelse i kliniske forsøg (se pkt. 5.1). Da patienter med QT-forlængelse i anamnesen og patienter, der tager lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, imidlertid ikke er omfattet af disse forsøg, er virkningen af mirabegron hos disse patienter ikke kendt. Der bør udvises forsigtighed, når mirabegron administreres til disse patienter.

Patienter med blæreudgangsobstruktion og patienter i behandling med antimuskarine lægemidler af OAB

Hos patienter i behandling med mirabegron er der efter markedsføring blevet rapporteret urinretention hos patienter med blæreudgangsobstruktion (BOO) og hos patienter i behandling med antimuskarine lægemidler af OAB. I et kontrolleret klinisk sikkerhedsstudie af patienter med BOO fandtes ikke en øget forekomst af urinretention hos patienter behandlet med Mirabegron "Stada"; dog bør Mirabegron "Stada" anvendes med forsigtighed til patienter med klinisk signifikant blæreudgangsobstruktion. Mirabegron "Stada" bør også anvendes med forsigtighed til patienter i behandling med antimuskarine lægemidler af OAB.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*In vitro-data*

Mirabegron transporteres og metaboliseres via flere veje. Mirabegron er substrat for cytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridin-diphospho-glucuronosyltransferaser (UGT), efflux-transportøren P-glycoprotein (P-gp) og organisk kation-transportørerne (OCT) OCT1, OCT2 og OCT3, som er influxtransportører. Studier af mirabegron ved anvendelse af humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP-enzymer har vist, at mirabegron er en moderat og tidsafhængig CYP2D6-hæmmer og en svag CYP3A-hæmmer. Det blev påvist, at mirabegron hæmmede P-gp-medieret lægemiddeltransport ved høje koncentrationer.

*In vivo-data*

*Interaktioner med andre lægemidler*

Samtidigt administrerede lægemidlers virkning på farmakokinetikken for mirabegron og mirabegrons virkning på farmakokinetikken for andre lægemidler blev undersøgt i enkelt- og flerdosisstudier. De fleste interaktioner med andre lægemidler blev undersøgt ved anvendelse af en dosis på 100 mg mirabegron givet som orale tabletter med kontrolleret absorptionssystem (OCAS [oral controlled absorption system] -tabletter). Ved studier af interaktion mellem mirabegron og metoprolol hhv. metformin blev der anvendt mirabegron med øjeblikkelig frigivelse (IR) 160 mg.

Der forventes ikke klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem mirabegron og lægemidler, der hæmmer, inducerer eller er substrat for et af CYP-isozymerne eller en af CYP-transportørerne, bortset fra mirabegrons hæmmende virkning på metabolismen af CYP2D6-substrater.

*Enzymhæmmeres virkning*

Mirabegron-eksponeringen (AUC) blev øget 1,8 gange ved tilstedeværelse af den stærke CYP3A/P-gp-hæmmer ketoconazol hos raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig, når Mirabegron "Stada" kombineres med CYP3A- og/eller P-gp-hæmmere. For patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30 til 89 ml/min/1,73 m2) eller mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere, som f.eks. itraconazol, ketoconazol, ritonavir og clarithromycin, er den anbefalede dosering imidlertid 25 mg én gang dagligt med eller uden mad (se pkt. 4.2). Mirabegron "Stada" bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m2) eller patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Enzyminduktorers virkning*

Stoffer, der inducerer CYP3A eller P-gp, reducerer plasmakoncentrationerne af mirabegron. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved samtidig administration med terapeutiske doser af rifampicin eller andre CYP3A- eller P-gp-induktorer.

*CYP2D6-polymorfisme*

Genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal indflydelse på den gennemsnitlige plasmaeksponering for mirabegron (se pkt. 5.2). Interaktion af mirabegron med en kendt CYP2D6-hæmmer forventes ikke og blev ikke undersøgt. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved administration sammen med CYP2D6-hæmmere eller hos patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

*Mirabegrons virkning på CYP2D6-substrater*

Hos raske frivillige hæmmer mirabegron CYP2D6 moderat, og CYP2D6-aktiviteten genvindes inden for 15 dage efter seponering af mirabegron. Flere doseringer af mirabegron IR én gang dagligt resulterede i en 90 % stigning i Cmax og en 229 % stigning i AUC for en enkeltdosis af metoprolol. Flere doseringer af mirabegron én gang dagligt resulterede i en 79 % stigning i Cmax og en 241 % stigning i AUC for en enkeltdosis af desipramin.

Der tilrådes forsigtighed, hvis mirabegron administreres samtidig med lægemidler, som har et snævert terapeutisk indeks og metaboliseres i væsentlig grad af CYP2D6, som f.eks. thioridazin, klasse 1C antiarytmika (f.eks. flecainid, propafenon) og tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, desipramin). Forsigtighed tilrådes også, hvis mirabegron administreres samtidig med CYP2D6- substrater, der dosistitreres individuelt.

*Mirabegrons virkning på transportører*

Mirabegron er en svag P-gp-hæmmer. Mirabegron øgede Cmax og AUC med henholdsvis 29 % og 27 % for P-gp-substratet digoxin hos raske frivillige. Patienter, der påbegynder en kombination af Mirabegron "Stada" og digoxin, bør indledningsvis få ordineret den laveste dosis af digoxin. Serumdigoxinkoncentrationerne bør monitoreres og anvendes til titrering af digoxindosis for at opnå den ønskede kliniske virkning. Der bør tages højde for mirabegrons potentielle hæmning af P-gp, når Mirabegron "Stada" kombineres med følsomme P-gp-substrater som f.eks. dabigatran.

*Andre interaktioner*

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner ved samtidig administration af mirabegron og terapeutiske doser af solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin eller kombineret ethinylestradiol- og levonorgestrelholdig oral kontraception. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Øget mirabegron-eksponering som følge af interaktioner med andre lægemidler kan være associeret med øget hjertefrekvens.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Mirabegron "Stada" bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Mirabegron "Stada" til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Mirabegron udskilles i mælk fra gnavere og forventes derfor at ville forekomme i human mælk (se pkt. 5.3). Der er ikke udført studier med henblik på vurdering af mirabegrons virkning på mælkeproduktionen hos mennesker, dets forekomst i human mælk eller dets påvirkning af det ammede barn

Mirabegron "Stada" må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Fertiliteten hos dyr blev ikke påvirket af behandling med mirabegron (se pkt. 5.3). Mirabegrons virkning på human fertilitet er ikke klarlagt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Mirabegron "Stada" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resume af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Mirabegron "Stada" blev evalueret hos 8433 patienter med OAB, hvoraf 5648 fik mindst én dosis Mirabegron "Stada" i det kliniske fase 2/3-program, og 622 patienter fik Mirabegron "Stada" i mindst 1 år (365 dage). I de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier gennemførte 88 % af patienterne behandlingen med dette lægemiddel, og behandlingen blev seponeret hos 4 % af patienterne som følge af uønskede hændelser. De fleste bivirkninger var af mild til moderat sværhedsgrad.

De mest almindelige bivirkninger indberettet for patienter behandlet med Mirabegron "Stada" 50 mg under de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier, er takykardi og urinvejsinfektioner. Frekvensen af takykardi var 1,2 % hos patienter, som fik Mirabegron "Stada" 50 mg. Takykardi førte til seponering for 0,1 % af de patienter, der fik Mirabegron "Stada" 50 mg. Frekvensen af urinvejsinfektioner var 2,9 % hos patienter, som fik Mirabegron "Stada" 50 mg. Urinvejsinfektioner førte ikke til seponering for nogen af de patienter, der fik Mirabegron "Stada" 50 mg. Alvorlige bivirkninger omfattede atrieflimren (0,2 %).

Bivirkninger observeret under det aktivt kontrollerede (muscarin antagonist) 1-årige (langtids-) studie svarede i type og sværhedsgrad til dem, der blev observeret i de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående tabel omfatter bivirkningerne observeret med mirabegron i de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier.

Bivirkningers frekvens er defineret som følger: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorsgrad.

| MedDRA Systemorgan klasse | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Urinvejsinfektion | Vaginal infektion Cystitis |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  |  |  |  | Insomni\* Konfusion\* |
| Nervesystemet | Hovedpine\* Svimmelhed\* |  |  |  |  |
| Øjne |  |  | Øjenlågsødem |  |  |
| Hjerte | Takykardi | Palpitation Atrieflimren |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  |  | Hypertensiv krise\* |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme\* Obstipation\* Diarré\* | Dyspepsi Gastritis | Læbeødem |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Urticaria Udslæt Makuløst udslæt Papuløst udslæt Pruritus | Leukocytoklastisk vasculitis Purpura Angioødem\* |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Hævede led |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Urinretention\* |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Vulvovaginal pruritus |  |  |  |
| Undersøgelser |  | Øget blodtryk Øget GGT Øget ASAT Øget ALAT |  |  |  |

\* observeret efter markedsføring

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**4.9 Overdosering**

Mirabegron er blevet administreret til raske frivillige i enkeltdoser på op til 400 mg. Ved denne dosis omfattede de indberettede bivirkninger palpitationer (1 ud af 6 forsøgspersoner) og øget hjertefrekvens på mere end 100 slag pr. minut (3 ud af 6 forsøgspersoner). Ved administration af flere doser af mirabegron på op til 300 mg dagligt i 10 dage til raske frivillige blev der påvist øget hjertefrekvens og systolisk blodtryk.

Behandling af overdosering bør være symptomatisk og støttende. I tilfælde af overdosering anbefales monitorering af hjertefrekvens, blodtryk og EKG.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologiske midler, midler mod hyppig urinering og inkontinens, ATC-kode: G04BD12.

Virkningsmekanisme

Mirabegron er en potent og selektiv beta 3-adrenoceptoragonist. Mirabegron resulterede i relaksation af den glatte blæremuskulatur i isoleret rottevæv og humant væv, øgede koncentrationerne af cyklisk adenosinmonophosphat (cAMP) i rotteblærevæv og udviste en blærerelakserende virkning i rotteurinblærefunktionsmodeller. Mirabegron øgede den gennemsnitligt udtømte mængde pr. vandladning og reducerede hyppigheden af ikke-tømmende kontraktioner uden at påvirke tømningstrykket eller resturinmængden i rottemodeller af blæreoveraktivitet. I en abemodel reducerede mirabegron tømningshyppigheden. Disse resultater indikerer, at mirabegron forbedrer urinakkumuleringsfunktionen ved at stimulere beta 3-adrenoceptorer i blæren.

I fyldningsfasen, hvor der akkumuleres urin i blæren, dominerer den sympatiske nervestimulering. Der frigives noradrenalin fra nerveenderne, hvilket hovedsagelig resulterer i beta-adrenoceptor-aktivering i blæremuskulaturen og dermed relaksation af den glatte blæremuskulatur. I urintømningsfasen styres blæren hovedsagelig af det parasympatiske nervesystem. Acetylcholin, som frigives fra nerveender i pelvis, stimulerer cholinerge M2- og M3-receptorer, hvilket inducerer blærekontraktion. Aktiveringen af M2's pathway hæmmer også beta 3-adrenoceptor-induceret stigning i cAMP. Beta 3-adrenoceptorstimulering burde derfor ikke forstyrre tømningsprocessen. Dette blev bekræftet hos rotter med partiel ureterobstruktion, hvor mirabegron reducerede hyppigheden af ikke-tømmende kontraktioner uden at påvirke den udtømte mængde pr. vandladning, tømningstrykket eller resturinmængden.

Farmakodynamisk virkning

*Urodynamik*

Mirabegron "Stada" i doser på 50 mg og 100 mg én gang dagligt i 12 uger hos mænd med nedre urinvejssymptomer (LUTS) og blæreudgangsobstruktion (BOO) udviste ingen virkning på cystometriparametre og var sikkert og veltolereret. Mirabegrons virkning på den maksimale flowhastighed og detrusortrykket ved den maksimale flowhastighed blev vurderet i dette urodynamiske studie, som omfattede 200 mandlige patienter med LUTS og BOO. Administration af mirabegron i doser på 50 mg og 100 mg én gang dagligt i 12 uger havde ingen negativ virkning på den maksimale flowhastighed eller detrusortrykket ved den maksimale flowhastighed. I dette studie med deltagelse af mandlige patienter med LUTS/BOO var den justerede gennemsnitlige ændring fra baseline til behandlingsafslutning (SE) i restmængden efter tømning (ml) 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) for placebo-, mirabegron 50 mg- og mirabegron 100 mg behandlingsgrupperne.

*Virkning på QT-intervallet*

Mirabegron "Stada" i doser på 50 mg eller 100 mg havde ingen virkning på QT-intervallet individuelt korrigeret for hjertefrekvens (QTcI-intervallet) - hverken ved evaluering baseret på køn eller for den samlede gruppe.

Et grundigt QT (TQT)-studie (n = 164 raske mandlige og n = 153 raske kvindelige frivillige med en gennemsnitsalder på 33 år) evaluerede virkningen af gentaget oral dosering af mirabegron i den indicerede dosis (50 mg én gang dagligt) og to supraterapeutiske doser (100 og 200 mg én gang dagligt) på QTcI-intervallet. Eksponeringen for de supraterapeutiske doser udgør henholdsvis ca. 2,6 og 6,5 gange eksponeringen for den terapeutiske dosis. 400 mg moxifloxacin som enkeltdosis blev anvendt som positiv kontrol. Hvert dosisniveau af mirabegron og moxifloxacin blev evalueret i separate behandlingsarme, som begge omfattede placebokontrol (parallelt overkrydsningsdesign). For mænd såvel som kvinder, som fik administreret mirabegron 50 mg og 100 mg, oversteg den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval ikke 10 msek. på noget tidspunkt for den største tidsmatchede gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i QTcI-intervallet. Hos kvinder, som fik administreret mirabegron 50 mg, var den gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i QTcI-intervallet 3,67 msek. 5 timer efter dosering (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 5,72 msek.). Hos mænd var forskellen 2,89 msek. (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 4,90 msek.). Ved en mirabegrondosis på 200 mg oversteg QTcI-intervallet ikke 10 msek. på noget tidspunkt hos mænd, hvorimod den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval hos kvinder oversteg 10 msek. mellem 0,5 og 6 timer, med en maksimal forskel i forhold til placebo ved 5 timer, hvor den gennemsnitlige virkning var 10,42 msek. (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 13,44 msek.). Resultaterne for QTcF og QTcIf var i overensstemmelse med dem for QTcI.

I dette TQT-studie øgede mirabegron hjertefrekvensen ifølge EKG dosisafhængigt i hele det undersøgte 50 mg til 200 mg-dosisinterval. Den maksimale gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i hjertefrekvens lå fra 6,7 slag pr. minut med mirabegron 50 mg op til 17,3 slag pr. minut med mirabegron 200 mg hos raske forsøgspersoner.

*Virkning på hjertefrekvensen og blodtrykket hos patienter med OAB*

Hos OAB-patienter (gennemsnitsalder 59 år) i tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3- studier, som fik Mirabegron "Stada" 50 mg én gang dagligt, blev der på tværs af de tre studier observeret en øget gennemsnitlig forskel i forhold til placebo på ca. 1 slag pr. minut for hjertefrekvensen og ca. 1 mmHg eller derunder for det systoliske blodtryk/diastoliske blodtryk (SBP/DBP). Ændringer i hjertefrekvens og blodtryk er reversible efter seponering af behandlingen

*Virkning på det intraokulære tryk (IOP)*

Mirabegron 100 mg én gang dagligt øgede ikke IOP hos raske forsøgspersoner i løbet af 56 dages behandling. I et fase 1-studie, som vurderede Mirabegron "Stada"s virkning på IOP ved anvendelse af Goldmannapplanationstonometri hos 310 raske forsøgspersoner, var en dosis mirabegron 100 mg noninferiør i forhold til placebo for det primære endepunkt, som var behandlingsforskellen i gennemsnitlig ændring fra baseline frem til dag 56 i det gennemsnitlige IOP hos forsøgspersonerne; den øvre grænse for det tosidede 95 % KI for behandlingsforskellen mellem mirabegron 100 mg og placebo var 0,3 mmHg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Mirabegron "Stada"s virkning blev evalueret i tre 12-ugers randomiserede dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier til behandling af overaktiv blære med symptomer på imperiøs vandladning og hyppighed med eller uden inkontinens. Studiet inkluderede kvindelige (72 %) og mandlige (28 %) patienter med en gennemsnitsalder på 59 år (interval 18 – 95 år). Studiepopulationen bestod af ca. 48 % patienter, som var naive over for antimuskarin behandling, og ca. 52 % patienter, som tidligere var blevet behandlet med antimuskarine lægemidler. I ét studie fik 495 patienter en aktiv kontrol (tolterodindepotformulering).

De co-primære effektendepunkter var (1) ændring fra baseline til behandlingsafslutning i gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer og (2) ændring fra baseline til behandlingsafslutning i gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer baseret på en 3-dages vandladningsdagbog. Mirabegron resulterede i statistisk signifikant større forbedringer end placebo for både co-primære endepunkter og sekundære endepunkter (se tabel 2 og 3).

**Tabel 2: Co-primære og udvalgte sekundære effektendepunkter ved behandlingsafslutning for poolede studier**

| Parameter | Poolede studier(046, 047, 074) |
| --- | --- |
| Placebo | Mirabegron50 mg |
| Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (co-primært) |
| n | 878 | 862 |
| Gennemsnitlig baseline | 2,73 | 2,71 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -1,10 | -1,49 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI) | -- | -0,40 (-0,58, -0,21) |
| p-værdi | -- | <0,001# |
| Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) (co-primært) |
| n | 1328 | 1324 |
| Gennemsnitlig baseline | 11,58 | 11,70 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -1,20 | -1,75 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI) | -- | -0,55 (-0,75, -0,36) |
| p-værdi | -- | <0,001# |
| Gennemsnitlig udtømt mængde (ml) pr. vandladning (FAS) (sekundært) |
| n | 1328 | 1322 |
| Gennemsnitlig baseline | 159,2 | 159,0 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | 9,4 | 21,4 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI) | -- | 11,9 (8,3, 15,5) |
| p-værdi | -- | <0,001# |
| Gennemsnitlig grad af imperiøs vandladning (FAS) (sekundært) |
| n | 1325 | 1323 |
| Gennemsnitlig baseline | 2,39 | 2,42 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -0,15 | -0,26 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI) | -- | -0,11 (-0,16, -0,07) |
| p-værdi | -- | <0,001# |
| Gennemsnitligt antal urge-inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (sekundært) |
| n | 858 | 834 |
| Gennemsnitlig baseline | 2,42 | 2,42 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -0,98 | -1,38 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI) | -- | -0,40 (-0,57, -0,23) |
| p-værdi | -- | <0,001# |
| Gennemsnitligt antal episoder med imperiøs vandladning af grad 3 eller 4 pr. 24 timer (FAS) (sekundært) |
| n | 1324 | 1320 |
| Gennemsnitlig baseline | 5,61 | 5,80 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -1,29 | -1,93 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI) | -- | -0,64 (-0,89, -0,39) |
| p-værdi | -- | <0,001# |
| Tilfredshed med behandlingen – visuel analog skala (FAS) (sekundært) |
| n | 1195 | 1189 |
| Gennemsnitlig baseline | 4,87 | 4,82 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | 1,25 | 2,01 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI) | -- | 0,76 (0,52, 1,01) |
| p-værdi | -- | <0,001\* |

De poolede studier bestod af studierne 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

† Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline, køn og studie.

\* Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet uden multiplicitetsjustering.

# Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblind forsøgsmedicin, og som havde en vandladningsmåling i baseline-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter baseline-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i baseline-dagbogen.

KI: Konfidensinterval

**Tabel 3: Co-primære og udvalgte sekundære effektendepunkter ved behandlingsafslutning for studierne 046, 047 og 074**

| Parameter | Studie 046 | Studie 047 | Studie 074 |
| --- | --- | --- | --- |
| Placebo | Mirabegron 50 mg | Tolterodin ER 4 mg | Placebo | Mirabegron 50 mg | Placebo | Mirabegron 50 mg |
| Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (co-primært) |
| n | 291 | 293 | 300 | 325 | 312 | 262 | 257 |
| Gennemsnitlig baseline | 2,67 | 2,83 | 2,63 | 3,03 | 2,77 | 2,43 | 2,51 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -1,17 | -1,57 | -1,27 | -1,13 | -1,47 | -0,96 | -1,38 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,41 | -0,10 | -- | -0,34 | -- | -0,42 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-0,72, -0,09) | (-0,42, 0,21) | -- | (-0,66, -0,03) | -- | (-0,76, -0,08) |
| p-værdi | -- | 0,003# | 0,11 | -- | 0,026# | -- | 0,001# |
| Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) (co-primært) |
| n | 480 | 473 | 475 | 433 | 425 | 415 | 426 |
| Gennemsnitlig baseline | 11,71 | 11,65 | 11,55 | 11,51 | 11,80 | 11,48 | 11,66 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -1,34 | -1,93 | -1,59 | -1,05 | -1,66 | -1,18 | -1,60 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,60 | -0,25 | -- | -0,61 | -- | -0,42 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-0,90, -0,29) | (-0,55, 0,06) | -- | (-0,98, -0,24) | -- | (-0,76, -0,08) |
| p-værdi | -- | <0,001# | 0,11 | -- | 0,001# | -- | 0,015# |
| Gennemsnitlig udtømt mængde (ml) pr. vandladning (FAS) (sekundært) |
| n | 480 | 472 | 475 | 433 | 424 | 415 | 426 |
| Gennemsnitlig baseline | 156,7 | 161,1 | 158,6 | 157,5 | 156,3 | 164,0 | 159,3 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | 12,3 | 24,2 | 25,0 | 7,0 | 18,2 | 8,3 | 20,7 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | 11,9 | 12,6 | -- | 11,1 | -- | 12,4 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (6,3, 17,4) | (7,1, 18,2) | -- | (4,4, 17,9) | -- | (6,3, 18,6) |
| p-værdi | -- | <0,001# | <0,001\* | -- | 0,001# | -- | <0,001# |
| Gennemsnitlig grad af imperiøs vandladning (FAS) (sekundært) |
| n | 480 | 472 | 473 | 432 | 425 | 413 | 426 |
| Gennemsnitlig baseline | 2,37 | 2,40 | 2,41 | 2,45 | 2,45 | 2,36 | 2,41 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -0,22 | -0,31 | -0,29 | -0,08 | -0,19 | -0,15 | -0,29 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,09 | -0,07 | -- | -0,11 | -- | -0,14 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-0,17, -0,02) | (-0,15, 0,01) | -- | (-0,18, -0,04) | -- | (-0,22, -0,06) |
| p-værdi | -- | 0,018\* | 0,085 | -- | 0,004\* | -- | <0,001‡ |
| Gennemsnitligt antal urge-inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (sekundært) |
| n | 283 | 286 | 289 | 319 | 297 | 256 | 251 |
| Gennemsnitlig baseline | 2,43 | 2,52 | 2,37 | 2,56 | 2,42 | 2,24 | 2,33 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -1,11 | -1,46 | -1,18 | -0,89 | -1,32 | -0,95 | -1,33 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,35 | -0,07 | -- | -0,43 | -- | -0,39 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-0,65, -0,05) | (-0,38, 0,23) | -- | (-0,72, -0,15) | -- | (-0,69, -0,08) |
| p-værdi | -- | 0,003\* | 0,26 | -- | 0,005\* | -- | 0,002‡ |
| Gennemsnitligt antal episoder med imperiøs vandladning af grad 3 eller 4 pr. 24 timer (FAS) (sekundært) |
| n | 479 | 470 | 472 | 432 | 424 | 413 | 426 |
| Gennemsnitlig baseline | 5,78 | 5,72 | 5,79 | 5,61 | 5,90 | 5,42 | 5,80 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -1,65 | -2,25 | -2,07 | -0,82 | -1,57 | -1,35 | -1,94 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,60 | -0,42 | -- | -0,75 | -- | -0,59 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-1,02, -0,18) | (-0,84, 0,00) | -- | (-1,20, -0,30) | -- | (-1,01, -0,16) |
| p-value | -- | 0,005\* | 0,050\* | -- | 0,001\* | -- | 0,007‡ |
| Tilfredshed med behandlingen – visuel analog skala (FAS) (sekundært) |
| n | 428 | 414 | 425 | 390 | 387 | 377 | 388 |
| Gennemsnitlig baseline | 4,11 | 3,95 | 3,87 | 5,5 | 5,4 | 5,13 | 5,13 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | 1,89 | 2,55 | 2,44 | 0,7 | 1,5 | 1,05 | 1,88 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | 0,66 | 0,55 | -- | 0,8 | -- | 0,83 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (0,25, 1,07) | (0,14, 0,95) | -- | (0,4, 1,3) | -- | (0,41, 1,25) |
| p-værdi | -- | 0,001\* | 0,008\* | -- | <0,001\* | -- | <0,001\* |

† Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline, køn og geografisk region.

\* Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet uden multiplicitetsjustering.

. # Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

‡ Ikke statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblind forsøgsmedicin, og som havde en vandladningsmåling i baseline-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter baseline-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i baseline-dagbogen.

Mirabegron "Stada" 50 mg én gang dagligt var effektivt på tidspunktet for første måling, uge 4, og virkningen blev opretholdt i hele 12-ugers behandlingsperioden. Et randomiseret aktivt kontrolleret langtidsstudie påviste, at virkningen blev opretholdt under hele forløbet af en 1-års behandlingsperiode.

*Subjektiv forbedring i målinger af helbredsrelateret livskvalitet*

I de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier resulterede behandling af symptomerne på OAB med mirabegron én gang dagligt i en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo for følgende mål for helbredsrelateret livskvalitet: tilfredshed med behandlingen og symptomgener.

*Virkning hos patienter med eller uden tidligere antimuskarin OAB-behandling*

Der blev påvist virkning hos patienter med og uden tidligere antimuskarin OAB-behandling. Mirabegron udviste desuden virkning hos patienter, der tidligere havde fået seponeret antimuskarin OAB-behandling som følge af utilstrækkelig virkning (se tabel 4).

**Tabel 4: Co-primære effektendepunkter for patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling**

| Parameter | Poolede studier(046, 047, 074) | Studie 046 |
| --- | --- | --- |
| Placebo | Mirabegron 50 mg | Placebo | Mirabegron 50 mg | Tolterodin ER 4 mg |
| Patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling |
| Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) |
| n | 518 | 506 | 167 | 164 | 160 |
| Gennemsnitlig baseline | 2,93 | 2,98 | 2,97 | 3,31 | 2,86 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -0,92 | -1,49 | -1,00 | -1,48 | -1,10 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,57 | -- | -0,48 | -0,10 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-0,81, -0,33) | -- | (-0,90, -0,06) | (-0,52, 0,32) |
| Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) |
| n | 704 | 688 | 238 | 240 | 231 |
| Gennemsnitlig baseline | 11,53 | 11,78 | 11,90 | 11,85 | 11,76 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -0,93 | -1,67 | -1,06 | -1,74 | -1,26 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,74 | -- | -0,68 | -0,20 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-1,01, -0,47) | -- | (-1,12, -0,25) | (-0,64, 0,23) |
| Patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling, hvis behandling blev seponeret som følge af utilstrækkelig virkning |
| Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) |
| n | 336 | 335 | 112 | 105 | 102 |
| Gennemsnitlig baseline | 3,03 | 2,94 | 3,15 | 3,50 | 2,63 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -0,86 | -1,56 | -0,87 | -1,63 | -0,93 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,70 | -- | -0,76 | -0,06 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-1,01, -0,38) | -- | (-1,32, -0,19) | (-0,63, 0,50) |
| Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) |
| n | 466 | 464 | 159 | 160 | 155 |
| Gennemsnitlig baseline | 11,60 | 11,67 | 11,89 | 11,49 | 11,99 |
| Gennemsnitlig ændring fra baseline† | -0,86 | -1,54 | -1,03 | -1,62 | -1,11 |
| Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† | -- | -0,67 | -- | -0,59 | -0,08 |
| 95 % konfidensinterval | -- | (-0,99, -0,36) | -- | (-1,15, -0,04) | (-0,64, 0,47) |

De poolede studier bestod af studierne 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

† Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline, køn, studie, undergruppe og undergruppe baseret på behandlingsinteraktion for de poolede studier og mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline, køn, geografisk region, undergruppe og undergruppe baseret på behandlingsinteraktion for studie 046.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblind forsøgsmedicin, og som havde en vandladningsmåling i baseline-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter baseline-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i baseline-dagbogen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Mirabegron "Stada" i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population vedrørende "Behandling af idiopatisk overaktiv blære" og "Behandling af neurogen detrusor-overaktivitet" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af mirabegron hos raske frivillige absorberes mirabegron til opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) i løbet af mellem 3 og 4 timer. Den absolutte biotilgængelighed steg fra 29 % ved en dosis på 25 mg til 35 % ved en dosis på 50 mg. De gennemsnitlige Cmax- og AUC-værdier steg mere end dosisproportionalt i dosisintervallet. I den samlede population af mænd og kvinder øgede en fordobling af dosis fra 50 mg til 100 mg mirabegron Cmax og AUCtau med en faktor på henholdsvis ca. 2,9 og 2,6, mens en firedobling af dosis fra 50 mg til 200 mg mirabegron øgede Cmax og AUCtau med en faktor på ca. 8,4 og 6,5. Steady statekoncentrationer opnås inden for 7 dage med dosering af mirabegron én gang dagligt. Efter administration én gang dagligt er plasmaeksponeringen for mirabegron ved steady state ca. dobbelt så høj som efter en enkeltdosis.

Virkningen af mad på absorption

Administration af en 50 mg tablet samtidig med et måltid med højt fedtindhold reducerede mirabegrons Cmax og AUC med henholdsvis 45 % og 17 %. Et måltid med lavt fedtindhold reducerede mirabegrons Cmax og AUC med henholdsvis 75 % og 51 %. I fase 3-studierne blev mirabegron administreret med eller uden mad og udviste både sikkerhed og virkning. Mirabegron kan derfor tages med eller uden mad i den anbefalede dosis.

Fordeling

Mirabegron distribueres i udstrakt grad. Distributionsvolumenet ved steady state (Vss) er ca. 1670 l. Mirabegron bindes (ca. 71 %) til humane plasmaproteiner og udviser moderat affinitet for albumin og surt alfa-1-glycoprotein. Mirabegron distribueres til erytrocytterne. In vitro-erytrocytkoncentrationerne af 14C-mirabegron var ca. dobbelt så høje som i plasma.

Biotransformation

Mirabegron metaboliseres via flere veje, som involverer dealkylering, oxidation, (direkte) glucuronidering og amidhydrolyse. Mirabegron er den væsentligste cirkulerende komponent efter en enkeltdosis af 14C-mirabegron. Der blev observeret to væsentlige metabolitter i humant plasma; begge er fase 2-glucuronider, som udgør 16 % og 11 % af den samlede eksponering. Disse metabolitter er ikke farmakologisk aktive.

Ud fra *in vitro* studier er det usandsynligt, at mirabegron hæmmer metabolismen af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af følgende cytochrom P450-enzymer: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1, eftersom mirabegron ikke hæmmede aktiviteten af disse enzymer ved klinisk relevante koncentrationer. Mirabegron inducerede hverken CYP1A2 eller CYP3A. Mirabegron forventes ikke at forårsage klinisk relevant hæmning af OCT-medieret lægemiddeltransport.

Selvom *in vitro* studier indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 har en rolle i den oxidative metabolisme af mirabegron, indikerer *in vivo* resultater, at disse isozymer har begrænset betydning i den samlede elimination. In vitro- og *ex vivo* studier har påvist, at der foruden CYP3A4 og CYP2D6 er involvering af butyrylcholinesterase, UGT og muligvis alkoholdehydrogenase (ADH) i metabolismen af mirabegron

*CYP2D6-polymorfisme*

Hos raske forsøgspersoner, som har genotypisk ringe metabolisme af CYP2D6-substrater (anvendt som surrogat for CYP2D6-hæmning), var de gennemsnitlige Cmax- og AUCinf-værdier ved en enkelt dosering af 160 mg af en mirabegronformulering IR 14 % og 19 % højere end hos personer med omfattende metabolisme, hvilket indikerer, at genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal indflydelse på den gennemsnitlige plasmaeksponering for mirabegron. Interaktion af mirabegron med en kendt CYP2D6-hæmmer forventes ikke og blev ikke undersøgt. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved administration sammen med CYP2D6-hæmmere eller hos patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

Elimination

Kroppens totale plasmaclearance (CLtot) er ca. 57 l/t. Den terminale eliminationshalveringstid (t1/2) er ca. 50 timer. Den renale clearance (CLR) er ca. 13 l/t., hvilket svarer til næsten 25 % af CLtot. Den renale elimination af mirabegron sker primært via aktiv tubulær sekretion sammen med glomerulær filtrering. Urinudskillelsen af uomdannet mirabegron er dosisafhængig og varierer fra ca. 6,0 % efter en daglig dosis på 25 mg til 12,2 % efter en daglig dosis på 100 mg. Efter administration af 160 mg 14C-mirabegron til raske frivillige blev ca. 55 % af det radioaktivt mærkede stof genfundet i urinen og 34 % i fæces. Uomdannet mirabegron udgjorde 45 % af radioaktiviteten i urinen, hvilket indikerer tilstedeværelse af metabolitter. Uomdannet mirabegron udgjorde størstedelen af radioaktiviteten i fæces.

Alder

Cmax og AUC for mirabegron og metabolitter deraf efter flere orale doser hos ældre frivillige (≥ 65 år) svarede til dem hos yngre frivillige (18–45 år).

Køn

Cmax og AUC er ca. 40 % til 50 % højere hos kvinder end hos mænd. Kønsforskelle i Cmax og AUC tilskrives forskelle i kropsvægt og biotilgængelighed.

Race

Mirabegrons farmakokinetik er race-uafhængig

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af 100 mg Mirabegron "Stada" som enkeltdosis hos frivillige med mildt nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 60 til 89 ml/min/1,73 m2) steg de gennemsnitlige Cmax- og AUC-værdier for mirabegron med 6 % og 31 % i forhold til værdierne for frivillige med normal nyrefunktion. Hos frivillige med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/min/1,73 m2) steg Cmax og AUC med henholdsvis 23 % og 66 %. Hos frivillige med svært nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/min/1,73 m2) var de gennemsnitlige Cmax- og AUC-værdier henholdsvis 92 % og 118 % højere. Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min/1,73 m2 eller patienter med behov for hæmodialyse).

Nedsat leverfunktion

Efter administration af 100 mg Mirabegron "Stada" som enkeltdosis hos frivillige med mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) steg de gennemsnitlige Cmax- og AUC-værdier for mirabegron med 9 % og 19 % i forhold til værdierne for frivillige med normal leverfunktion. Hos frivillige med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) var de gennemsnitlige Cmax- og AUC-værdier henholdsvis 175 % og 65 % højere. Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (ChildPugh-klasse C).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske studier har identificeret målorganer for toksicitet, som er i overensstemmelse med kliniske observationer. Der blev set forbigående stigninger i leverenzymer og hepatocytforandringer (nekrose og reduktion i glycogenpartikler) hos rotter. Der blev observeret øget hjertefrekvens hos rotter, kaniner, hunde og aber. Genotoksicitets- og karcinogenicitetsstudier har ikke påvist genotoksisk eller karcinogent potentiale *in vivo*

Der blev ikke observeret virkning på fertilitet ved subletale doser (den ækvivalente humane dosis var 19 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD)). De væsentligste fund i embryoføtale udviklingsstudier hos kaniner omfattede misdannelser i hjertet (dilateret aorta, kardiomegali) ved systemiske eksponeringer, der var 36 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD. Der blev desuden observeret misdannelser i lungerne (fraværende accessorisk lungelap) og øget tab efter implantation hos kanin ved systemiske eksponeringer, som var 14 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD, mens der hos rotte blev bemærket reversibel virkning på ossifikation (bølgede ribben, forsinket ossifikation, reduceret antal ossificerede sternebrae, metacarpi eller metatarsi) ved systemiske eksponeringer, der var 22 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD. Den observerede embryoføtale toksicitet forekom ved doser associeret med maternel toksicitet. Det blev påvist, at de hos kanin observerede kardiovaskulære misdannelser medieres via aktivering af beta 1-adrenoceptoren.

Farmakokinetiske studier udført med radioaktivt mærket mirabegron har påvist, at stamforbindelsen og/eller metabolitter deraf udskilles i rottemælk i niveauer, der var ca. 1,7 gange højere end plasmaniveauerne 4 timer efter administration (se pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kernetablet

Macrogol 2.000.000

Cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

Hypromellose type 2208, K100 (E464)

Hydroxypropylcellulose

Butylhydroxytoluen

Magnesiumstearat (E572)

Silica, kolloidal vandfri

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum (E553b)

Jernoxid gul (E172)

Jernoxid rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Alu-OPA/Alu/PVC-blisterpakninger

Pakningsstørrelser:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 depottabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundsvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70990

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-