

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Obgemma® 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 mg Vibegron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 1,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellgrüne ovale Filmtablette mit der Prägung V75 auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite. Die Abmessungen der Tablette sind ungefähr 9 mm (Länge) × 4 mm (Breite) × 3 mm (Höhe).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Obgemma® wird angewendet bei Erwachsenen zur symptomatischen Therapie bei überaktiver Blase (ÜAB-Syndrom).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (15 ml/min < GFR < 90 ml/min und nicht dialysepflichtig) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min mit oder ohne Hämodialyse) wurde Vibegron nicht untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A und B) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde Vibegron nicht untersucht und wird daher bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vibegron bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen mit oder ohne Nahrung. Mit einem Glas Wasser schlucken.

Obgemma® 75 mg Filmtabletten können auch zerkleinert, mit einem Esslöffel (ungefähr 15 ml) weicher Nahrung (z. B. Apfelsmus) gemischt und unverzüglich mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Obstruktion am Blasenausgang und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer ÜAB einnehmen

Bei Patienten, die Vibegron einnahmen, wurde von Harnverhalt berichtet. Das Risiko für Harnverhalt kann bei Patienten mit Blasenausgangsobstruktion und bei Patienten, die zusammen mit Vibegron Muskarin antagonistischen einnehmen, erhöht sein. Vor und während der Behandlung mit Vibegron ist auf Anzeichen und Symptome für einen Harnverhalt zu achten, insbesondere bei Patienten mit klinisch signifikanter Blasenausgangsobstruktion, Patienten mit prädisponierenden Zuständen für eine Blasenausgangsobstruktion und bei Patienten, die Vibegron zusammen mit Muskarin antagonistischen einnehmen.

Vibegron sollte bei Patienten, die Harnverhalt entwickeln, abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vibegron ist ein Substrat für das Cytochrom P450 (CYP) 3A4, mehrere UGT-Enzyme und den Effluxtransporter P-Glykoprotein (P-gp).

Arzneimittel, die die Exposition von Vibegron beeinflussen

CYP3A4/P-gp Inhibitoren

Die Vibegron-Exposition (AUC) war bei gesunden Probanden in Gegenwart des starken CYP3A/P-gp-Inhibitors Ketoconazol um den Faktor 2,1 und in Gegenwart des mäßigen CYP3A/P-gp-Inhibitors Diltiazem um den Faktor 1,6 erhöht. Bei Kombination von Vibegron mit starken und mäßigen CYP3A und/oder P-gp-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

CYP3A4/P-gp Induktoren

Die AUC von Vibegron war bei wiederholter Gabe von Rifampicin, einem starken Induktor von CYP3A/P-gp, an gesunde Probanden nicht verändert, während die C_{max} von Vibegron um 86 % erhöht war. Bei Anwendung von Vibegron mit CYP3A oder P-gp-Induktoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Einfluss von Vibegron auf andere Arzneimittel

Eine Einzeldosis von 100 mg Vibegron erhöhte die C_{max} und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 21 % bzw. 11 % bei gesunden Probanden. Die Digoxin-Serumkonzentrationen sollten überwacht und zur DosisEinstellung von Digoxin bis zur gewünschten klinischen Wirkung verwendet werden. Bei der Kombination mit empfindlichen P-gp-Substraten mit enger therapeutischer Breite wie z. B. Dabigatranetexilat, Apixaban oder Rivaroxaban sollten mögliche Wechselwirkungen mit P-gp durch Vibegron berücksichtigt werden.

Vibegron ist ein Inhibitor von OCT1 *in vitro*. Diese Wechselwirkung wurde nicht *in vivo* untersucht, und die klinische Relevanz ist derzeit unbekannt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Vibegron und Metoprolol, einem repräsentativen Beta-blocker, oder Amlodipin, einem repräsentativen Vasodilatator, führte im Vergleich zu Metoprolol allein oder Amlodipin allein nicht zu klinisch bedeutsamen Ab- oder Zunahmen des systolischen Blutdrucks.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Anwendung von Vibegron bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verheiratet sind, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus der Anwendung von Vibegron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Vibegron während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Bei geplanter oder diagnostizierter Schwangerschaft sollte die Behandlung mit Vibegron abgebrochen und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vibegron/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden präklinischen Daten aus tierexperimentellen Studien haben gezeigt, dass Vibegron/Metabolite in die Milch ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Vibegron soll nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Vibegron auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben keine Auswirkungen auf die Fertilität weiblicher oder männlicher Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Obgemma® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Harnwegsinfektion (6,6%), Kopfschmerzen (5,0%), Diarrhoe (3,1%) und Übelkeit (3,0%).

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, beträgt 0,9%. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem Absetzen der Behandlung führten, sind: Kopfschmerzen (0,5%), Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit und Ausschlag (jeweils 0,2%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle enthält die unter Vibegron beobachteten Nebenwirkungen aus der 12-wöchigen Phase-III-Studie, der Phase III-Langzeitverlängerungsstudie und den Post-Marketing-Daten.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die Fälle von Überdosierung wurden in einem Dosisbereich zwischen 100 mg und 375 mg pro Tag gemeldet. Alle beobachteten unerwünschten Ereignisse nach der gemeldeten Überdosierung waren nicht schwerwiegend. Die gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen und Dyspnoe.

Bei Verdacht auf Überdosierung erfolgt eine symptomatische und unterstützende Behandlung.

Tabelle 1: Für Vibegron 75 mg berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ^a	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalt ^b	Gelegentlich
Untersuchungen	Restharn erhöht	Häufig

^a einschließlich Ausschlag mit Juckreiz und erythematöser Hautausschlag

^b einschließlich Anstrengen beim Wasserlassen

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz, ATC-Code: G04BD15.

Wirkmechanismus

Vibegron ist ein selektiver und starker humaner Beta-3-Adrenozeptoragonist, mit sehr geringer Affinität zu Beta-1- und Beta-2-Adrenozeptoren. Die Aktivierung des Beta-3-Adrenozeptors im Detrusormuskel der Blase erhöht die Blasenkapazität, indem während der Blasenfüllung die glatte Detrusormuskulatur entspannt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Vibegron 75 mg wurde in einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebo- und aktiv kontrollierten Phase III-Studie (EMPOWUR) bei Patienten mit überaktiver Blase (ÜAB) und Symptomen von imperativem Harndrang und hoher Miktionsfrequenz mit oder ohne Dranginkontinenz untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 5:5:4 randomisiert und erhielten Vibegron 75 mg, Placebo oder Tolterodin Retard 4 mg oral einmal täglich über 12 Wochen. Für die Teilnahme an der Studie mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen: Symptome einer ÜAB seit mindestens 3 Monaten mit durchschnittlich 8 oder mehr Miktionen pro Tag und mindestens 1 Dranginkontinenz pro Tag oder durchschnittlich 8 oder mehr Miktionen pro Tag und durchschnittlich mindestens 3 Episoden von imperativem Harndrang pro Tag. Dranginkontinenz war definiert als jeglicher Harnverlust ungeachtet der Menge, weil der Patient den Drang bzw. das Bedürfnis verspürte, unverzüglich zu urinieren. Die Studienpopulation umfasste Patienten, die zuvor keine Arzneimittel gegen die ÜAB erhalten hatten, sowie Patienten, die mit Arzneimitteln gegen die ÜAB vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 1518 Patienten randomisiert: 547 Personen in die Vibegron-Gruppe, 540 in die Placebo-Gruppe und 431 in die Tolterodin-Gruppe. Von diesen 1 518 Patienten, brachen 54 der mit Placebo behandelten Patienten (10,0%) und 45 der mit Vibegron 75 mg behandelten Patienten (8,2%) die Studie ab. Der Hauptgrund für den Abbruch der Studie war die Rücknahme der Einwilligung (3,9% in der Placebo-Gruppe und 2,6% in der Vibegron-Gruppe).

Ko-primäre Endpunkte waren die Veränderungen der durchschnittlichen täglichen Anzahl der Miktionen und der Dranginkontinenzepisoden in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die durchschnittliche tägliche Anzahl der imperativen Harndrang-Episoden, die durchschnittliche täglichen Gesamtzahl der Inkontinenzepisoden und des durchschnittlichen Miktionsvolumens gegenüber dem Ausgangswert, der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Reduktion der durchschnittlichen täglichen Anzahl an Dranginkontinenzepisoden zwischen ≥ 75 % und 100 % und der Score im Bereich „Bewältigung“ des Fragebogens zur Lebensqualität bei überaktiver Blase (Overactive Bladder Questionnaire Long Form [OAB-q LF]).

Insgesamt 1515 Patienten erhielten mindestens eine Tagesdosis Placebo (n = 540), Vibegron 75 mg (n = 545) oder der aktiven Kontrolle (n = 430). Die Mehrzahl der Patienten war kaukasischer Abstammung (78 %) und weiblich (85 %), das mittlere Alter betrug 60 (Spanne: 18 bis 93) Jahre. 77 % der Patienten hatten bei der Vorstellung eine Dranginkontinenz (nasse ÜAB). Der prozentuale Anteil der Patienten, die zu Studienbeginn über 65 Jahre alt waren, betrug 42,6 %, und 12,1 % waren älter als 75 Jahre.

Vibegron 75 mg war bei der Behandlung der Symptome einer ÜAB innerhalb von 2 Wochen wirksam. Die Wirksamkeit blieb über den 12-wöchigen Behandlungszeitraum erhalten (die Ergebnisse sind unten in Tabelle 2 dargestellt).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Weitere wichtige sekundäre Endpunkte schlossen den Anteil der Patienten ein, bei denen die durchschnittliche tägliche Anzahl der UUI-Episoden in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert um ≥ 75 % oder 100 % gesunken war. Die Ergebnisse sind unterhalb dargestellt (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Die Langzeit- Sicherheit und Wirksamkeit von Vibegron 75 mg wurde über bis zu 52 Wochen in einer Phase-III-Verlängerungsstudie an 505 Patienten untersucht, die die 12-wöchige Phase-III-Studie (EMPOWUR) abgeschlossen hatten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Obgemma® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu

Tabelle 2: Mittlere Ausgangswerte und Änderungen gegenüber den Ausgangswerten in Woche 12 für Miktionshäufigkeit, Dranginkontinenzepisoden, Episoden mit imperativem Harndrang, Gesamtinkontinenzepisoden und Miktionsvolumen

Parameter	Placebo	Vibegron 75 mg	Tolterodin Retard 4 mg
Durchschnittliche tägliche Anzahl an Miktionen^a			
Mittlerer Ausgangswert (n)	11,8 (520)	11,3 (526)	11,5 (417)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	-1,3 (475)	-1,8 (492)	-1,6 (378)
Differenz zu Placebo	-0,5		-0,3
95 %-Konfidenzintervall	-0,8; -0,2		-0,6; 0,1
p-Wert	< 0,001 ^{d,e}		0,0988
Durchschnittliche tägliche Anzahl an Dranginkontinenzepisoden^c			
Mittlerer Ausgangswert (n)	3,5 (405)	3,4 (403)	3,4 (319)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	-1,4 (372)	-2,0 (383)	-1,8 (286)
Differenz zu Placebo	-0,6		-0,4
95 %-Konfidenzintervall	-0,9; -0,3		-0,7; -0,1
p-Wert	< 0,0001 ^{d,e}		0,0123
Durchschnittliche tägliche Anzahl an Episoden mit „sofortigem Miktionsverlangen“^a (imperativer Harndrang)			
Mittlerer Ausgangswert (n)	8,1 (520)	8,1 (526)	7,9 (417)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	-2,0 (475)	-2,7 (492)	-2,5 (378)
Differenz zu Placebo	-0,7		-0,4
95 %-Konfidenzintervall	-1,1; -0,2		-0,9; 0,0
p-Wert	0,002 ^{d,e}		0,0648
Durchschnittliche tägliche Gesamtzahl an Inkontinenzepisoden^c			
Mittlerer Ausgangswert (n)	4,2 (405)	4,1 (403)	4,1 (319)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	-1,6 (372)	-2,3 (383)	-2,0 (286)
Differenz zu Placebo	-0,7		-0,5
95 %-Konfidenzintervall	-1,0; -0,4		-0,8; -0,1
p-Wert	< 0,0001 ^{d,e}		0,0074
Durchschnittliches Miktionsvolumen (ml)^a			
Mittlerer Ausgangswert (n)	148 (514)	155 (524)	147 (415)
Änderung gegenüber Ausgangswert ^b (n)	2 (478)	24 (490)	16 (375)
Differenz zu Placebo	21		13
95 %-Konfidenzintervall	14; 28		9; 22
p-Wert	< 0,0001 ^{d,e}		< 0,001

^a FAS-Population: Full Analysis Set. Alle randomisierten Patienten mit ÜAB, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfpräparat erhalten haben und für die mindestens eine auswertbare Änderung gegenüber der Miktionsmessung zu Studienbeginn vorlag.

^b Kleinste-Quadrat-Mittelwert, adjustiert für Behandlung, Ausgangswert, Art der ÜAB (nur bei FAS-Analysen), Geschlecht, geographische Region, Studientermin und Interaktion zwischen Studientermin und Behandlung.

^c FAS-I-Population: angewendet für die Inkontinenzendpunkte; Patienten in der FAS-Population mit ÜAB nass zu Studienbeginn und mindestens 1 auswertbaren Änderung gegenüber der Dranginkontinenzmessung zu Studienbeginn.

^d Statistisch signifikant.

^e Im multiplen Testverfahren eingeschlossene Parameter. Die Hypothese wurde nur für Vibegron-Placebo getestet.

Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere C_{max} und AUC von Vibegron stiegen mehr als dosisproportional bis zu 600 mg nach einmaliger und 400 mg nach wiederholter Gabe an. Steady-State-Konzentrationen werden bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 7 Tagen erreicht. Das

mittlere Akkumulationsverhältnis (Rac) betrug 1,7 für C_{max} und 2,4 für AUC_{0-24h}. Die mediane T_{max} von Vibegron beträgt ungefähr 1 bis 3 Stunden.

Die orale Verabreichung von Vibegron 75 mg als zerkleinerte Filmtablette gemischt mit 15 ml Apfelmus führte nicht zu klinisch bedeutsamen Veränderungen der Pharmakokinetik von Vibegron im Vergleich zur Verabreichung als intakte Vibegron 75 mg Filmtablette. Daher kann Vibegron zur Verabreichung mit weicher Nahrung zerkleinert werden.

Einfluss von Nahrung

Die Einnahme einer 75-mg-Tablette zu einer fettreichen Mahlzeit hatte eine Verringerung der C_{max} und AUC von Vibegron um 63 % bzw. 37 % zur Folge. Der Einfluss von Nahrung schien im Steady State geringer zu sein (unveränderte AUC und 30 % geringere C_{max}). In den Phase-III-Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit wurde Vibegron mit oder ohne Nahrung verabreicht. Entsprechend kann Vibegron mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen nach oraler Verabreichung beträgt 9 120 Liter. Die Plasmaproteinbindung von Vibegron beim Menschen beträgt ungefähr 50 %. Das durchschnittliche Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis beträgt 0,9.

Biotransformation

Vibegron wird über Oxidation und direkte Glucuronidierung metabolisiert, jedoch ist die Metabolisierung kein hauptsächlicher Ausscheideweg. Vibegron ist nach einmaliger Anwendung von ¹⁴C-Vibegron die hauptsächlich zirkulierende Verbindung. Im menschlichen Plasma wurde ein wichtiger Metabolit nachgewiesen, ein Glucuronid der Phase II, das 12 % bis 14 % der Gesamtexposition ausmacht. Alle rekombinanten UGT-Enzyme, die *in vitro* untersucht wurden, zeigten einen gewissen Metabolismus von Vibegron (hauptsächlich UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B10, UGT2B15). Obwohl *in vitro*-Studien auf eine Beteiligung von CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von Vibegron hinweisen, zeigen *in vivo*-Ergebnisse, dass diese Isoenzyme für die Elimination insgesamt eine begrenzte Rolle spielen.

Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit (t_{1/2}) nach wiederholter Verabreichung beträgt zwischen 59 bis 94 Stunden bei jüngeren und älteren Probanden und die effektive Halbwertszeit über alle Populationen hinweg beträgt 31 Stunden.

Nach oraler Gabe von 100 mg ¹⁴C-Vibegron an gesunde Probanden wurden etwa 59 % der radioaktiv markierten Substanz im Stuhl und 20 % im Urin nachgewiesen. Unverändertes Vibegron machte den größten Teil der ausgeschiedenen Radioaktivität (54 % der radioaktiv markierten Substanz im Stuhl und 19 % im Urin) aus. Der größte Teil der in den Fäkalien wiedergefundenen Dosis ist wahrscheinlich nicht resorbierte Substanz. Die Ausscheidung der unveränderten Substanz mit dem Urin ist ein wichtiger Ausscheideweg (etwa 50 % des absorbierten Vibegron). Die biliäre Ausscheidung der unveränderten Substanz kann ebenfalls zur Ausscheidung beitragen, während der hepatische Metabolismus eine geringe Rolle zu spielen scheint.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min) erhöhte die einmalige Gabe von 100 mg Vibegron die mittlere C_{max} und AUC um:

- das 1,6- bzw. 2,1-fache bei Probanden mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (60 ≤ GFR < 90 ml/min),

Tabelle 3: Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: Dranginkontinenz 75 % und 100 % Responderanalyse in Woche 12 – FAS-I (umfasste Patienten in der FAS-Population mit nasser ÜAB bei Studienbeginn, die mindestens eine auswertbare Veränderung gegenüber der UUI-Messung zu Beginn der Studie aufwiesen)

Parameter	Placebo N = 405	Vibegron 75 mg N = 403	Tolterodin Retard 4 mg N = 319
Patienten mit Reduktion der Dranginkontinenz gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 75 % in Woche 12			
Geschätzt n (%)	133 (32,8)	199 (49,3)	135 (42,2)
Aktiv – Placebo^a			
Differenz nach CMH		16,5	9,4
95 %-KI		[9,7; 23,4]	[2,1; 16,7]
p-Wert		< 0,0001 ^{b, c}	0,0120
Patienten mit Reduktion der Dranginkontinenz um 100 % gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12			
Geschätzt n (%)	77 (19,0)	102 (25,3)	67 (20,9)
Aktiv – Placebo^a			
Differenz nach CMH		6,3	1,9
95 %-KI		[0,4; 12,1]	[-4,1; 7,8]
p-Wert		0,0360 ^{b, c}	0,5447

Hinweise: Werte, die in den analysierten Wochen aus beliebigem Grund fehlten, wurden mittels MI imputiert.

Die angegebenen Häufigkeiten und der für die Prozentangaben verwendete Denominator basierten auf den Patienten in der FAS-I-Population und der randomisierten Behandlung.

* Der geschätzte Anteil verwendet das SAS-Verfahren MIANALYZE mit standardmäßiger Effektschätzung mit multipler Imputation.

^a Die Differenz bei Anteil und entsprechendem KI und p-Wert wurde mittels Risikodifferenzschätzung nach Cochran-Mantel-Haenszel berechnet, stratifiziert nach Geschlecht (männlich oder weiblich) und mit von Greenland und Robins vorgeschlagenen Gewichtungen.

^b Statistisch signifikant.

^c Eingeschlossene Vergleiche im multiplen Testverfahren. Vergleiche zwischen Tolterodin Retard und Placebo werden berücksichtigt.

- das 2,0- bzw. 1,6-fache bei Probanden mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ($30 \leq \text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$),
- das 1,8- bzw. 1,2-fache bei Probanden mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$).

Bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ($15 \text{ ml/min} < \text{GFR} < 90 \text{ ml/min}$ und nicht dialysepflichtig) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Vibegron wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/min}$ mit oder ohne Hämodialyse) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion erhöhte die einmalige Gabe von 100 mg Vibegron die mittlere C_{max} und AUC um das 1,3- bzw. 1,3-fache bei Probanden mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B).

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A und B) wird keine Dosisanpassung von Vibegron empfohlen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde Vibegron nicht untersucht und wird daher bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Andere besondere Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Vibegron zeigte keine klinisch bedeutsamen Unterschiede auf der Basis von Alter (untersuchter Bereich: 18 bis 93 Jahre), Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Herkunft.

Das Gewicht (untersuchter Bereich: 39 bis 161 kg) hatte in der Verteilung in der pharmakokinetischen Analyse der Bevölkerung einen mäßigen Einfluss auf die Clearance und das zentrale Verteilungsvolumen. Der Anstieg der Vibegron-Expositionen aufgrund von Gewichtsunterschieden wird daher nicht als klinisch bedeutsam angesehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vibegron zeigte für Kaninchen und Ratten im Vergleich zum Menschen eine 9- bzw. 78-mal geringere β_3 -AR-Potenz *in vitro*. Daher sind die Sicherheitsabstände für potenzielle β_3 -AR-vermittelte Auswirkungen auf die Entwicklung oder Reproduktion entsprechend geringer als für nicht- β_3 -AR-bezogene Wirkungen.

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung nach oraler Verabreichung von Vibegron im Zeitraum der Organogenese bei einer Exposition (AUC) beobachtet, die etwa das 275-Fache (bei Ratten) bzw. 285-Fache (bei

Kaninchen) der klinischen Exposition bei der empfohlenen humanen Dosis (recommended human dose = RHD) von 75 mg Vibegron / Tag betrug. Bei Kaninchen wurden bei einer Exposition, die ca. dem 898-Fachen der klinischen Exposition (AUC) bei der RHD entsprach, bei Vorliegen maternaler Toxizität eine verzögerte fetale Skelettossifikation und verminderte fetale Körpergewichte beobachtet. Bei Ratten, die während der Trächtigkeit und Laktation Vibegron erhielten, wurden bei dem 89-Fachen der klinischen Exposition bei der RHD keine Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet. Bei Nachkommen wurde bei einer Exposition, die ca. dem 458-Fachen der klinischen Exposition (AUC) bei der RHD entsprach, bei Vorliegen maternaler Toxizität eine Entwicklungstoxizität beobachtet.

Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Vibegron an postnatal laktierende Ratten wurde in der Milch Radioaktivität nachgewiesen.

Bei Dosen von bis zu 300 mg/kg/Tag, die mit einer systemischen Exposition (AUC) von mindestens dem 275-Fachen der Exposition beim Menschen bei einer RHD von 75 mg/Tag verbunden waren, wurden bei weiblichen oder männlichen Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Bei Gabe von 1 000 mg/kg/Tag an weibliche Ratten, was mit einer geschätzten systemischen Exposition (AUC) des 1 867-Fachen der Exposition beim Menschen bei der RHD von 75 mg/Tag verbunden war, wurden allgemeine Toxizität, verminderte Fruchtbarkeit und verminderte Fertilität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Indigokarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Hypromellose (E 464)
Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times \text{H}_2\text{O}$ (E 172)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Triacetin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, vierkantiger oder runder HDPE-Flasche, verschlossen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen (PP) und einer inneren Versiegelung mit einer Schicht aus Polyethylen (PE), die in Kontakt

mit den Tabletten steht. Jede Flasche enthält 7, 30 oder 90 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1822/001 7 Filmtabletten in einer Rundflasche
EU/1/24/1822/002 30 Filmtabletten in einer Rundflasche
EU/1/24/1822/003 90 Filmtabletten in einer Rundflasche
EU/1/24/1822/004 7 Filmtabletten in einer Vierkantflasche
EU/1/24/1822/005 30 Filmtabletten in einer Vierkantflasche
EU/1/24/1822/006 90 Filmtabletten in einer Vierkantflasche

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27.06.2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

