

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Mirabegron Teva 50 mg  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg mirabegronu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Mirabegron Teva 50 mg

Svetložltá podlhovastá bikonvexná filmom obalená tableta s rozmermi približne 6 × 13 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba urgencie, zvýšenej frekvencie močenia a/alebo urgentnej inkontinencie, ktoré sa môžu vyskytovať u dospelých pacientov so syndrómom hyperaktívneho močového mechúra (overactive bladder syndrome - OAB syndróm).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

*Dospelí (vrátane starších pacientov)*

Odporúčaná dávka je 50 mg jedenkrát denne.

##### Osobitné skupiny pacientov

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene*

Mirabegron nebol skúmaný u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo pacienti vyžadujúci hemodialýzu) alebo so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Child-Pugha), a preto sa jeho použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

V nasledujúcej tabuľke je uvedené odporúčané denné dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene za neprítomnosti alebo prítomnosti silných inhibítorov CYP3A (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

**Tabuľka 1: Odporúčané denné dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene v neprítomnosti a prítomnosti silných inhibítorov CYP3A**

		silné CYP3A inhibítory <sup>(3)</sup>	
		bez inhibítora	s inhibítorom
Porucha funkcie obličiek <sup>(1)</sup>	mierna	50 mg	25 mg
	stredne závažná	50 mg	25 mg
	závažná	25 mg	neodporúča sa
Porucha funkcie pečene <sup>(2)</sup>	mierna	50 mg	25 mg
	stredne závažná	25 mg	neodporúča sa

(1) Mierna: GFR 60 to 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; stredne závažná: GFR 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; závažná: GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

(2) Mierna: trieda A podľa Child-Pugha; stredne závažná: trieda B podľa Child-Pugha.

(3) Silné inhibítory CYP3A, pozri časť 4.5

Pacienti liečení dávkou 25 mg majú byť poučení, aby užívali iné lieky obsahujúce mirabegron v dávke 25 mg dostupné na trhu. Tableta 50 mg nie je určená na delenie, aby sa získala dávka 25 mg.

#### *Pohlavie*

Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od pohlavia.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť mirabegronu u detí do 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Tableta sa má prehltnúť vcelku, zapiť tekutinou a nemá sa hrýzť, deliť alebo drviť, pretože by to mohlo ovplyvniť jej vlastnosti. Mirabegron Teva sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná nekontrolovaná hypertenzia definovaná ako systolický tlak krvi  $\geq 180$  mm Hg a/alebo diastolický tlak krvi  $\geq 110$  mm Hg.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Porucha funkcie obličiek

Mirabegron nebol skúmaný u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo pacienti vyžadujúci hemodialýzu), a preto sa jeho použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sú k dispozícii obmedzené údaje; na základe farmakokinetických štúdií (pozri časť 5.2) sa odporúča u tejto skupiny pacientov znížiť dávku na 25 mg. Tento liek sa neodporúča užívať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) súbežne so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

#### Porucha funkcie pečene

Mirabegron nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Child-Pugha), a preto sa jeho použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča. Tento liek sa neodporúča užívať pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Child-Pugha) súbežne so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

## Hypertenzia

Mirabegron môže zvýšiť krvný tlak. Najmä u pacientov s hypertenziou sa má krvný tlak merať od začiatku užívania a periodicky počas liečby mirabegronom.

Údaje sú obmedzené u pacientov s hypertenziou 2. stupňa (systolický tlak krvi  $\geq 160$  mm Hg alebo diastolický tlak krvi  $\geq 100$  mm Hg).

## Pacienti s vrodeným alebo získaným predĺženým QT

V klinických štúdiách mirabegron v terapeutických dávkach nepreukázal klinicky relevantné QT predĺženie (pozri časť 5.1). Avšak pacienti s diagnostikovaným predĺžením QT v anamnéze alebo pacienti, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval neboli zahrnutí do týchto štúdií, a preto účinok mirabegronu u týchto pacientov nie je známy. Má sa postupovať s opatrnosťou, ak sa mirabegron používa u týchto pacientov.

## Pacienti s obštrukciou výtoku z močového mechúra a pacienti, ktorí užívajú antimuskarínové lieky na liečbu OAB

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s obštrukciou výtoku z močového mechúra (bladder outlet obstruction - BOO) a pacientov užívajúcich antimuskarínové lieky na liečbu OAB hlásené prípady retencie moču v prípade pacientov užívajúcich mirabegron. Kontrolovaná klinická štúdia bezpečnosti u pacientov s BOO nepreukázala zvýšenie retencie moču u pacientov liečených mirabegronom, napriek tomu sa má u pacientov s klinicky významným BOO mirabegron používať s opatrnosťou. Tento liek sa má takisto používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich antimuskarínové lieky na liečbu OAB.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *In vitro* údaje

Mirabegron je prenášaný a metabolizovaný rôznymi cestami. Mirabegron je substrátom pre cytochróm P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterázu, uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT), efluxný transportér P-glykoproteín (P-gp) a influxné transportéry organických kationov (OCT) OCT1, OCT2 a OCT3. Štúdie mirabegronu s použitím ľudských pečeňových mikrozómov a rekombinantných ľudských enzýmov CYP preukázali, že mirabegron je stredne účinný a časovo-závislý inhibítor CYP2D6 a slabý inhibítor CYP3A. Mirabegron vo vysokých koncentráciách inhiboval transport liekov sprostredkovaný P-gp.

### *In vivo* údaje

#### *Liekové interakcie*

Účinok súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku mirabegronu a účinok mirabegronu na farmakokinetiku iných liekov bol skúmaný v štúdiách s jednorazovou dávkou a opakovanými dávkami. Väčšina liekových interakcií bola skúmaná pri použití dávky 100 mg mirabegronu podávaného vo forme tablety so systémom riadenej absorpcie po perorálnom podaní „OCAS“. V interakčných štúdiách mirabegronu s metoprololom a metformínom bol použitý mirabegron s okamžitým uvoľňovaním (immediate-release - IR) 160 mg.

Nepredpokladajú sa klinicky relevantné liekové interakcie medzi mirabegronom a liekmi, ktoré inhibujú, indukujú alebo sú substrátmi jedného z izoenzýmov cytochrómu (CYP) alebo sú transportérmi, s výnimkou inhibičného účinku mirabegronu na metabolizmus substrátov CYP2D6.

#### *Účinok enzymatických inhibítorov*

Expozícia mirabegronu (AUC) bola zvýšená 1,8-krát v prítomnosti silného inhibítora CYP3A/P-gp ketokonazolu u zdravých dobrovoľníkov. Nie je potrebná úprava dávky, ak sa mirabegron kombinuje s

inhibítormi CYP3A a/alebo P-gp. Avšak u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Child-Pugha), ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A, ako je itraconazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycín, je odporúčaná dávka 25 mg jedenkrát denne s jedlom alebo nezávisle od jedla (pozri časť 4.2).

Mirabegron sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Child-Pugha) súbežne liečených silnými inhibítormi CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Účinok enzymatických induktorov*

Látky, ktoré sú induktormi CYP3A alebo P-gp, znižujú plazmatickú koncentráciu mirabegronu. Pri podávaní spolu s terapeutickými dávkami rifampicínu alebo inými induktormi CYP3A alebo P-gp nie je potrebná žiadna úprava dávky mirabegronu.

#### *Účinok polymorfizmu CYP2D6*

Genetický polymorfizmus CYP2D6 má minimálny vplyv na priemerné plazmatické expozície mirabegronu (pozri časť 5.2). Interakcia mirabegronu so známym inhibítormi CYP2D6 sa neočakáva a nebola skúmaná. Úprava dávky mirabegronu nie je potrebná, ak sa tento podáva s inhibítormi CYP2D6 alebo u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6.

#### *Účinok mirabegronu na substráty CYP2D6*

U zdravých dobrovoľníkov je inhibičný potenciál mirabegronu voči CYP2D6 stredne silný a aktivita CYP2D6 sa obnoví do 15 dní po ukončení užívania mirabegronu. Viacnásobná dávka mirabegronu s okamžitým uvoľňovaním (IR) raz denne viedla k 90 % zvýšeniu C<sub>max</sub> a 229 % zvýšeniu AUC jednorazovej dávky metoprololu. Viacnásobné podanie dávky mirabegronu denne viedlo k 79 % zvýšeniu C<sub>max</sub> a 241 % zvýšeniu AUC jednorazovej dávky dezipramínu.

Je potrebná opatrnosť, ak sa mirabegron podáva súbežne s liekmi s úzkym terapeutickým indexom a sú významne metabolizované CYP2D6, ako je tiroidazín, antiarytmiká triedy 1C (napr. flekainid, propafenón) a tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, dezipramín). Opatrnosť sa tiež odporúča, ak sa mirabegron súbežne podáva s CYP2D6 substrátmi, u ktorých sa dávkovanie titruje individuálne.

#### *Účinok mirabegronu na transportéry*

Mirabegron je slabý inhibítor P-gp. U zdravých dobrovoľníkov mirabegron zvýšil C<sub>max</sub> o 29 % a AUC o 27 % P-gp substrátu digoxínu. U pacientov, u ktorých sa začína s kombináciou mirabegronu a digoxínu, sa má na začiatku predpísať nižšia dávka digoxínu. Na dosiahnutie požadovaného klinického účinku je potrebné monitorovať koncentrácie digoxínu v sére a použiť ich pri titrácii digoxínu. Pri kombinácii tohoto lieku s citlivými P-gp substrátmi, napr. dabigatran, je potrebné vziať do úvahy potenciál pre inhibíciu P-gp mirabegronom.

#### *Iné interakcie*

Neboli pozorované žiadne klinicky významné interakcie, ak sa mirabegron podával súbežne s terapeutickými dávkami solifenacínu, tamsulozínu, warfarínu, metformínu alebo v kombinácii s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a levonorgestrel. Žiadna úprava dávky sa neodporúča.

Zvýšenie expozície mirabegronu v dôsledku liekových interakcií môže byť spojené so zvýšením tepovej frekvencie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Mirabegron Teva sa neodporúča užívať ženám v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

## Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití mirabegronu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tento liek sa neodporúča užívať počas gravidity.

## Dojčenie

Mirabegron sa vylučuje do mlieka hlodavcov, a preto sa predpokladá jeho prítomnosť aj v ľudskom mlieku (pozri časť 5.3). Neboli uskutočnené žiadne štúdie, ktoré by hodnotili vplyv mirabegronu na tvorbu mlieka u ľudí, jeho prítomnosť v ľudskom materskom mlieku alebo jeho účinky na dojča.

Mirabegron Teva sa nemá užívať počas laktácie.

## Fertilita

Neboli zistené žiadne účinky mirabegronu na fertilitu zvierat spojené s liečbou (pozri časť 5.3). Vplyv mirabegronu na fertilitu ľudí nebol stanovený.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Mirabegron Teva nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť mirabegronu bola hodnotená u 8 433 pacientov s OAB, z ktorých 5 648 dostalo najmenej jednu dávku mirabegronu v klinickom programe fázy 2 alebo 3 a 622 pacientov dostávalo mirabegron najmenej 1 rok (365 dní). V troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 dokončilo liečbu týmto liekom 88 % pacientov a 4 % pacientov ju prerušili kvôli nežiaducim účinkom. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov liečených mirabegronom v dávke 50 mg počas troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 sú tachykardia a infekcie močových ciest. U pacientov, ktorí užívali mirabegron v dávke 50 mg, bola frekvencia tachykardie 1,2 %. Tachykardia viedla k prerušeniu liečby u 0,1 % pacientov užívajúcich mirabegron v dávke 50 mg. Frekvencia infekcií močových ciest bola 2,9 % u pacientov, ktorí užívali mirabegron v dávke 50 mg. Infekcie močových ciest nevedli k prerušeniu liečby u žiadneho pacienta, ktorý užíval mirabegron v dávke 50 mg. Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali fibrilácie predsiení (0,2 %).

Nežiaduce reakcie pozorované počas jednoročnej (dlhodobej) aktívne kontrolovanej štúdie (muskarínový antagonist) boli podobné svojím charakterom a závažnosťou tým, ktoré boli pozorované v troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie pozorované u mirabegronu v troch 12-týždňových dvojitozaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $<1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $<1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy frekvencie sú nežiaduce reakcie uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	infekcia močových ciest	vaginálna infekcia, cystitída			
Psychické poruchy					insomnia*, stavy zmätenosti*
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy*, závrat*				
Poruchy oka			edém viečok		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	palpitácie, atriálna fibrilácia			
Poruchy ciev				hypertenzná kríza*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea*, zápcha*, hnačka*	dyspepsia, gastritída	edém pier		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		urtikária, exantém, makulózny exantém, papulózny exantém, pruritus	leukocytoklastická vaskulitída, purpura, angioedém*		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		opuch kĺbov			
Poruchy obličiek a močových ciest			retencia moču*		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálny pruritus			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšený krvný tlak, zvýšené GGT, zvýšené AST, zvýšené ALT			

\* boli pozorované po uvedení lieku na trh

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Mirabegron bol podávaný zdravým dobrovoľníkom v jednorazových dávkach až do 400 mg. Pri tejto dávke boli hlásené ako nežiaduce udalosti palpitácie (1 zo 6 jedincov) a zvýšená tepová frekvencia prevyšujúca 100 úderov za minútu (3 zo 6 osôb). Pri podávaní opakovaných dávok mirabegronu až do

300 mg denne počas 10 dní zdravým dobrovoľníkom bolo u nich preukázané zvýšenie tepovej frekvencie a systolického krvného tlaku.

Liečba predávkovania má byť symptomatická a podporná. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať tepovú frekvenciu, krvný tlak a EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, liečivá na časté močenie a inkontinenciu, ATC kód: G04BD12.

#### Mechanizmus účinku

Mirabegron je silný a selektívny agonista beta 3-adrenoreceptorov. Mirabegron vykazoval relaxačný účinok na hladkú svalovinu močového mechúra u potkanov a na izolovanom ľudskom tkanive, zvyšoval koncentrácie cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) v tkanive močového mechúra potkanov a preukázal relaxačný účinok na funkčných modeloch močového mechúra potkanov. Mirabegron zvýšil priemerný vymočený objem na jedno močenie a znížil frekvenciu výskytu kontrakcií bez močenia, pričom neovplyvňoval mikčný tlak alebo reziduálny objem moču na potkaních modeloch hyperaktivity močového mechúra. Na modeli opice mirabegron preukázal zníženú frekvenciu močenia. Tieto výsledky ukazujú, že mirabegron zlepšuje funkciu uskladňovania moču v mechúre stimuláciou beta 3-adrenoreceptorov.

Počas fázy uskladňovania moču, keď sa moč hromadí v močovom mechúre, prevažuje sympatiková nervová stimulácia. Noradrenalín sa uvoľňuje z nervových zakončení, čo vedie najmä k aktivácii beta-adrenoreceptorov v svalovine močového mechúra a k následnej relaxácii hladkej svaloviny močového mechúra. Počas fázy močenia je močový mechúr prevažne pod kontrolou parasympatikového nervového systému. Acetylcholín uvoľňovaný zo zakončení panvových nervov stimuluje cholinergné M2 a M3 receptory, čím indukuje kontrakciu močového mechúra. Aktivácia M2 dráhy tiež inhibuje beta 3-adrenoreceptormi indukované zvyšovanie cAMP. Stimulácia beta 3-adrenoreceptorov by preto nemala zasahovať do procesu vyprázdňovania. Toto sa potvrdilo u potkanov s čiastočnou obštrukciou močovej rúry, kde mirabegron znižoval výskyt kontrakcií bez močenia, bez toho aby ovplyvnil objem vymočeného moču, mikčný tlak alebo reziduálny objem moču.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Urodynamika*

Mirabegron v dávkach 50 mg a 100 mg užívaných jedenkrát denne počas 12 týždňov u mužov s príznakmi dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms - LUTS) a obštrukciou vývodu močového mechúra (bladder outlet obstruction - BOO) nepreukázal žiadny účinok na cystometrické parametre a bol bezpečný a dobre tolerovaný. Účinky mirabegronu na maximálny prietok moču a tlak detruzoru pri maximálnom prietoku boli hodnotené v urodynamickej štúdiu u 200 pacientov - mužov s LUTS a BOO. Podávanie mirabegronu v dávkach 50 mg a 100 mg jedenkrát denne počas 12 týždňov neovplyvnilo nepriaznivo maximálny prietok moču alebo tlak detruzoru pri maximálnom prietoku moču. V tejto štúdiu u pacientov mužského pohlavia s LUTS/BOO bola upravená stredná (SE) zmena v objeme (ml) reziduálneho moču od východiskového stavu do ukončenia liečby 0,55 (10,702) pre skupinu s placebom, 17,89 (10,190) pre skupinu liečenú mirabegronom 50 mg a 30,77 (10,598) pre skupinu liečenú mirabegronom 100 mg.

##### *Účinok na QT interval*

Mirabegron v dávkach 50 mg alebo 100 mg nemal žiadny účinok na QT interval individuálne korigovaný na srdcovú frekvenciu (QTcI interval), či už pri hodnotení podľa pohlavia alebo podľa celej skupiny.

Podrobná QT (TQT) štúdia (n = 164 zdravých dobrovoľníkov a n = 153 zdravých dobrovoľníčok s priemerným vekom 33 rokov) hodnotila vplyv opakovaného perorálneho podávania mirabegronu v indikovanej dávke (50 mg jedenkrát denne) a v dvoch supratherapeutických dávkach (100 mg a 200 mg jedenkrát denne) na QTcI interval. Supratherapeutické dávky predstavovali približne 2,6- a 6,5-násobok expozície terapeutickkej dávky. Ako pozitívna kontrola bola použitá jednorazová dávka 400 mg moxifloxacinu. Každá úroveň dávky mirabegronu a moxifloxacinu bola hodnotená v samostatných liečebných ramenách, pričom každé zahŕňalo kontrolu placebom (paralelný cross-over dizajn). U obidvoch pohlaví, mužov aj žien, podávanie mirabegronu v dávke 50 mg a 100 mg nevedlo nikdy k prekročeniu hornej hranice jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti 10 ms v žiadnom časovom okamžiku najväčšieho priemerného časovo príslušného rozdielu QTcI intervalu oproti placebo. U žien, ktorým bol podávaný mirabegron v dávke 50 mg denne, bol priemerný rozdiel v QTcI intervale oproti placebo po 5 hodinách od podania dávky 3,67 ms (horná hranica jednostranného 95 % IS 5,72 ms). U mužov bol tento rozdiel 2,89 ms (horná hranica jednostranného 95 % IS 4,90 ms). Pri dávke mirabegronu 200 mg u mužov predĺženie QTcI intervalu nikdy neprekročilo 10 ms, kým u žien horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti prekročila 10 ms medzi 0,5 – 6 hodinami, s maximálnym rozdielom oproti placebo po 5 hodinách, kedy priemerný účinok predstavoval 10,42 ms (horná hranica jednostranného 95 % IS 13,44 ms). Výsledky pre QTcF a QTcIf boli konzistentné s výsledkami QTcI.

V tejto TQT štúdií mirabegron zvyšoval srdcovú frekvenciu na EKG v závislosti od dávky v rozmedzí skúmaného rozsahu dávok 50 mg až 200 mg. U zdravých jedincov sa maximálny priemerný rozdiel srdcovej frekvencie oproti placebo pohyboval v rozsahu 6,7 úderov za minútu pri mirabegrone v dávke 50 mg až po 17,3 úderov za minútu pri mirabegrone v dávke 200 mg.

#### *Účinky na tepovú frekvenciu a krvný tlak u pacientov s OAB*

U pacientov s OAB (priemerný vek 59 rokov) užívajúcich mirabegron v dávke 50 mg jedenkrát denne v rámci troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 bolo pozorované zvýšenie priemerného rozdielu oproti placebo približne o 1 úder za minútu pri tepovej frekvencii a približne 1 mm Hg alebo menej pri systolickej tlaku krvi/diastolickej tlaku krvi (systolic blood pressure-SBP//diastolic blood pressure-DBP). Po prerušení liečby sú zmeny v tepovej frekvencii a krvnom tlaku reverzibilné.

#### *Účinok na vnútroočný tlak (VOT)*

Mirabegron v dávke 100 mg jedenkrát denne nezvyšoval VOT u zdravých jedincov po 56 dňoch liečby. V štúdií fázy 1, ktorá hodnotila účinok mirabegronu na VOT pomocou Goldmannovej aplanačnej tonometrie u 310 zdravých jedincov, nebol mirabegron v dávke 100 mg horší oproti placebo v primárnom cieľovom ukazovateli stanovenia rozdielu priemernej zmeny medzi vstupnou hodnotou a 56. dňom liečby v priemernom VOT jedincov; horná hranica dvojstranného 95 % IS rozdielu medzi liečbou mirabegronom v dávke 100 mg a placebom bola 0,3 mm Hg.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť mirabegronu bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných, 12-týždňových štúdiách fázy 3 zameraných na liečbu hyperaktívneho močového mechúra s príznakmi urgencie a častého močenia s inkontinenciou alebo bez inkontinencie. Zaradené boli ženy (72 %) a muži (28 %) s priemerným vekom 59 rokov (rozsah 18 – 95 rokov). Skúmanú populáciu tvorilo približne 48 % pacientov bez dovtedajšej antimuskarínovej liečby a približne 52 % pacientov už predtým liečených antimuskarínovými liekmi. V jednej štúdií dostávalo 495 pacientov aktívnu kontrolu (tolterodín s predĺženým uvoľňovaním).

Ako spoločné primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli stanovené (1) zmena priemerného počtu epizód inkontinencie počas 24 hodín medzi začiatkom a ukončením liečby a (2) zmena priemerného počtu močení za 24 hodín podľa 3-dňového denníka močenia medzi začiatkom a ukončením liečby. Mirabegron preukázal štatisticky signifikantne výraznejšie zlepšenia oproti placebo v obidvoch spoločných primárnych cieľových ukazovateľoch, ako aj v sekundárnych cieľových ukazovateľoch (pozri tabuľky 2 a 3).



**Tabuľka 2: Spoločné primárne a vybrané sekundárne ciele hodnotenia účinnosti na konci liečby pre súbor štúdií**

Parameter	Súbor štúdií (046, 047, 074)	
	placebo	mirabegron 50 mg
<b>Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (spoločný primárny)</b>		
n	878	862
Priemerná vstupná hodnota	2,73	2,71
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,10	-1,49
Priemerný rozdiel oproti placebu† (95 % IS)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-hodnota	--	<0,001#
<b>Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS) (spoločný primárny)</b>		
n	1328	1324
Priemerná vstupná hodnota	11,58	11,70
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,20	-1,75
Priemerný rozdiel oproti placebu† (95 % IS)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-hodnota	--	<0,001#
<b>Priemerný vymočený objem (ml) pri jednom močení (FAS) (sekundárny)</b>		
n	1328	1322
Priemerná vstupná hodnota	159,2	159,0
Priemerná zmena vstupnej hodnoty†	9,4	21,4
Priemerný rozdiel oproti placebu† (95 % IS)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-hodnota	--	<0,001#
<b>Priemerná úroveň urgencie (FAS) (sekundárny)</b>		
n	1325	1323
Priemerná vstupná hodnota	2,39	2,42
Priemerná zmena vstupnej hodnoty†	-0,15	-0,26
Priemerný rozdiel oproti placebu† (95 % IS)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-hodnota	--	<0,001#
<b>Priemerný počet epizód urgentnej inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (sekundárny)</b>		
n	858	834
Priemerná vstupná hodnota	2,42	2,42
Priemerná zmena vstupnej hodnoty†	-0,98	-1,38
Priemerný rozdiel oproti placebu† (95 % IS)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-hodnota	--	<0,001#
<b>Priemerný počet epizód urgencie stupeň 3 alebo 4 za 24 hodín (FAS) (sekundárny)</b>		
n	1324	1320
Priemerná vstupná hodnota	5,61	5,80
Priemerná zmena vstupnej hodnoty†	-1,29	-1,93
Priemerný rozdiel oproti placebu† (95 % IS)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-hodnota	--	<0,001#
<b>Spokojnosť s liečbou – Vizuálne analógová škála (FAS) (sekundárny)</b>		
n	1195	1189
Priemerná vstupná hodnota	4,87	4,82
Priemerná zmena vstupnej hodnoty†	1,25	2,01
Priemerný rozdiel oproti placebu† (95 % IS)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-hodnota	--	<0,001*

Súbor štúdií pozostával zo štúdií 046 (Európa/Austrália), 047 (Severná Amerika [NA]) a 074 (Európa/NA).

† Priemer najmenších štvorcov upravený pre vstupnú hodnotu, pohlavie a štúdiu.

\* Štatisticky signifikantné zlepšenie oproti placebu na hladine významnosti 0,05 bez úpravy multiplicity.

# Štatisticky signifikantné zlepšenie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.  
 FAS: Úplná analýza, t.j. všetci randomizovaní pacienti, ktorí užíli najmenej 1 dávku dvojitozaslepeného skúšaného lieku a ktorí mali hodnotené močenie podľa vstupného denníka a podľa denníka najmenej 1 kontrolnej návštevy.

FAS-I: Podsúbor FAS, ktorí mali najmenej 1 epizódu inkontinencie podľa vstupného denníka močenia.

IS: Interval spoľahlivosti.

**Tabuľka 3: Spoločné primárne a vybrané sekundárne ciele hodnotenia účinnosti na konci liečby pre štúdie 046, 047 a 074**

Parameter	Štúdia 046			Štúdia 047		Štúdia 074	
	placebo	mirabegron 50 mg	tolterodín ER 4 mg	placebo	mirabegron 50 mg	placebo	mirabegron 50 mg
<b>Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (spoločný primárny)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Priemerná vstupná hodnota	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-hodnota	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS) (spoločný primárny)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Priemerná vstupná hodnota	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-hodnota	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Priemerný vymočený objem (ml) pri jednom močení (FAS) (sekundárny)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Priemerná vstupná hodnota	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7

Parameter	Štúdia 046			Štúdia 047		Štúdia 074	
	placebo	mirabegron 50 mg	tolterodín ER 4 mg	placebo	mirabegron 50 mg	placebo	mirabegron 50 mg
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % interval spoľahlivosti	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-hodnota	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
<b>Priemerná úroveň urgencie (FAS) (sekundárny)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Priemerná vstupná hodnota	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-hodnota	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
<b>Priemerný počet epizód urgentnej inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (sekundárny)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Priemerná vstupná hodnota	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-hodnota	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
<b>Priemerný počet epizód urgencie stupeň 3 alebo 4 za 24 hodín (FAS) (sekundárny)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Priemerná vstupná hodnota	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59

Parameter	Štúdia 046			Štúdia 047		Štúdia 074	
	placebo	mirabegron 50 mg	tolterodín ER 4 mg	placebo	mirabegron 50 mg	placebo	mirabegron 50 mg
95 % interval spoľahlivosti	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; 0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-hodnota	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Spokojnosť s liečbou – Vizuálne analógová škála (FAS) (sekundárny)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Priemerná vstupná hodnota	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % interval spoľahlivosti	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-hodnota	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Priemer najmenších štvorcov upravený pre vstupnú hodnotu, pohlavie a geografický región.

\* Štatisticky signifikantne lepšie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 bez úpravy multiplicity.

# Štatisticky signifikantne lepšie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.

‡ Nižšie štatisticky signifikantné zlepšenie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.

FAS: Úplná analýza, t.j. všetci randomizovaní pacienti, ktorí užili najmenej 1 dávku dvojitozaslepeného skúšaného lieku a ktorí mali hodnotené močenie podľa vstupného denníka a podľa denníka najmenej 1 kontrolnej návštevy.

FAS-I: Podsúbor FAS, ktorí mali najmenej 1 epizódu inkontinencie podľa vstupného denníka močenia.

Mirabegron v dávke 50 mg jedenkrát denne bol účinný pri prvom hodnotení v 4. týždni a účinnosť pretrvávala počas 12-týždňového obdobia liečby. Randomizovaná, aktívne kontrolovaná, dlhodobá štúdia preukázala, že účinnosť pretrvávala počas 1-ročného obdobia liečby.

#### Subjektívne zlepšenie podľa parametrov kvality života

V troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách fázy 3 viedla liečba príznakov OAB mirabegronom podávaným jedenkrát denne oproti placebo k štatisticky signifikantnému zlepšeniu nasledujúcich parametrov kvality života súvisiacich so zdravím: spokojnosť s liečbou a obťažovanie príznakmi.

#### Účinnosť u pacientov s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB alebo bez liečby

Účinnosť bola preukázaná u pacientov s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB alebo bez antimuskarínovej liečby. Navyše mirabegron preukázal účinnosť u pacientov, ktorí predtým prerušili liečbu antimuskarínikami OAB kvôli nedostatočnému účinku (pozri tabuľku 4).

**Tabuľka 4: Spoločné primárne ciele hodnotenia účinnosti u pacientov s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB**

Parameter	Súbor štúdií (046, 047, 074)		Štúdia 046		
	placebo	mirabegron 50 mg	placebo	mirabegron 50 mg	tolterodín ER 4 mg
<b>Pacienti s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB</b>					
<b>Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I)</b>					

Parameter	Súbor štúdií (046, 047, 074)		Štúdia 046		
	placebo	mirabegron 50 mg	placebo	mirabegron 50 mg	tolterodín ER 4 mg
n	518	506	167	164	160
Priemerná vstupná hodnota	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
<b>Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Priemerná vstupná hodnota	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % interval spoľahlivosti	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
<b>Pacienti s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB, ktorí prerušili liečbu kvôli jej nedostatočnému účinku</b>					
<b>Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Priemerná vstupná hodnota	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % interval spoľahlivosti	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
<b>Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Priemerná vstupná hodnota	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Súbor štúdií pozostával zo štúdií 046 (Európa/Austrália), 047 (Severná Amerika [NA]) a 074 (Európa/NA).

† Priemer najmenších štvorcov upravený pre vstupnú hodnotu, pohlavie, štúdiu, podskupinu a podskupinu podľa interakcie liečby pre súbor štúdií a priemer najmenších štvorcov upravený pre vstupnú hodnotu, pohlavie, geografický región, podskupinu a podskupinu podľa interakcie liečby pre štúdiu 046.

FAS: Úplná analýza, t.j. všetci randomizovaní pacienti, ktorí užili najmenej 1 dávku dvojitozaslepeného lieku štúdie a ktorí mali hodnotené močenie podľa vstupného denníka a podľa denníka najmenej 1 kontrolnej návštevy.

FAS-I: Podsúbor FAS, ktorí mali najmenej 1 epizódu inkontinencie podľa vstupného denníka močenia.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci mirabegron v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách detí a dospelých v „liečbe idiopatického hyperaktívneho močového mechúra“ a „liečbe hyperaktivity neurogénneho detruzora“ (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po perorálnom podaní mirabegronu zdravým dobrovoľníkom sa mirabegron absorbuje a dosahuje najvyššie plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) v rozmedzí 3 až 4 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa zvýšila z 29 % pri dávke 25 mg na 35 % pri dávke 50 mg. Priemerné  $C_{max}$  a AUC sa zvýšili viac ako dávka, proporčne v celom rozsahu dávkovania. V celej populácii mužov a žien viedlo 2-násobné zvýšenie dávky mirabegronu z 50 mg na 100 mg k zvýšeniu  $C_{max}$  približne 2,9-násobne a  $AUC_{tau}$  2,6-násobne, kým 4-násobné zvýšenie dávky mirabegronu z 50 mg na 200 mg viedlo k zvýšeniu  $C_{max}$  približne 8,4-násobne a  $AUC_{tau}$  6,5-násobne. Rovnovážne koncentrácie sú dosiahnuté v priebehu 7 dní pri dávkovaní mirabegronu jedenkrát denne. Pri podávaní jedenkrát denne je plazmatická expozícia mirabegronu v rovnovážnom stave približne dvojnásobná oproti tej, ktorú pozorujeme po podaní jednorazovej dávky.

### Vplyv jedla na absorpciu

Súbežné podávanie 50 mg tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku viedlo k zníženiu  $C_{max}$  mirabegronu o 45 % a AUC o 17 %. Jedlo s nízkym obsahom tuku znížilo  $C_{max}$  mirabegronu o 75 % a AUC o 51 %. V štúdiách fázy 3 bol mirabegron podávaný s jedlom alebo bez jedla a bola preukázaná jeho bezpečnosť a účinnosť. Preto možno mirabegron užívať v odporúčanej dávke s jedlom alebo bez jedla.

### Distribúcia

Mirabegron je distribuovaný extenzívne. Distribučný objem v rovnovážnom stave ( $V_{ss}$ ) je približne 1670 l. Mirabegron sa viaže (približne 71 %) na ľudské plazmatické proteíny a vykazuje strednú afinitu k albumínu a alfa-1 kyslému glykoproteínu. Mirabegron sa distribuuje do erytrocytov. *In vitro* boli koncentrácie  $^{14}C$ -mirabegronu v erytrocytoch približne 2-násobne vyššie než v plazme.

### Biotransformácia

Mirabegron sa metabolizuje viacerými metabolickými cestami vrátane dealkylácie, oxidácie, (priamej) glukuronidácie a hydrolyzy amidových väzieb. Mirabegron je hlavnou cirkulujúcou zložkou po podaní jednej dávky  $^{14}C$ -mirabegronu. V ľudskej plazme boli pozorované dva hlavné metabolity; obidva sú glukuronidy fázy 2 predstavujúce 16 % a 11 % celkovej expozície. Tieto metabolity nie sú farmakologicky aktívne.

Na základe štúdií *in vitro* je nepravdepodobné, že mirabegron inhibuje metabolizmus súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované nasledujúcimi enzýmami cytochrómu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1, pretože mirabegron neinhibuje aktivitu týchto enzýmov pri klinicky relevantných koncentráciách. Mirabegron neindukoval CYP1A2 alebo CYP3A. Predpokladá sa, že mirabegron nespôsobuje klinicky významnú inhibíciu transportu liekov sprostredkovanú organickým kationovým transportérom (OCT).

Hoci *in vitro* štúdie naznačujú úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v oxidačnom metabolizme mirabegronu, *in vivo* výsledky ukazujú, že tieto izoenzyémy majú v celkovej eliminácii len obmedzenú úlohu. *In vitro* a *ex vivo* štúdie preukázali v metabolizme mirabegronu okrem CYP3A4 a CYP2D6 tiež účasť butyrylcholinesterázy, uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT) a pravdepodobne aj alkoholdehydrogenázy (ADH).

### Polymorfizmus CYP2D6

U zdravých jedincov, ktorí sú genotypovo pomalí metabolizéri substrátu CYP2D6 (používajúci ako náhradu inhibíciu CYP2D6), bola stredná  $C_{max}$  pre jednorazovú dávku 160 mg mirabegronu IR o 14 % vyššia a u  $AUC_{inf}$  o 19 % vyššia ako u jedincov, ktorí sú rýchli metabolizéri, čo ukazuje, že CYP2D6 genetický polymorfizmus má minimálny vplyv na priemerné plazmatické expozície mirabegronu. Interakcia mirabegronu so známym inhibítorom CYP2D6 sa neočakáva a nebola skúmaná. Pri podávaní mirabegronu súbežne s inhibítormi CYP2D6 alebo u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6, nie je potrebná žiadna úprava dávky.

## Eliminácia

Celkový plazmatický klírens ( $CL_{tot}$ ) je približne 57 l/h. Terminálny polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) je približne 50 hodín. Renálny klírens ( $CL_R$ ) je približne 13 l/h, čo zodpovedá približne 25 %  $CL_{tot}$ . Vylučovanie mirabegronu obličkami prebieha primárne cez aktívnu tubulárnu sekréciu spolu s glomerulárnou filtráciou. Exkrécia nezmeneného mirabegronu močom je závislá od dávky a pohybuje sa v rozmedzí od približne 6,0 % po dennom podaní 25 mg do 12,2 % po dennej dávke 100 mg. Po podaní 160 mg  $^{14}C$ -mirabegronu zdravým dobrovoľníkom sa približne 55 % rádioaktívne značeného produktu objavilo v moči a 34 % v stolici. Nezmenený mirabegron predstavoval 45 % rádioaktivity v moči, čo ukazuje na prítomnosť metabolitov. Nezmenený mirabegron predstavoval väčšinu rádioaktivity v stolici.

## Vek

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC mirabegronu a jeho metabolitov po podaní viacerých perorálnych dávok u starších dobrovoľníkov ( $\geq 65$  rokov) boli podobné tým, ktoré boli zistené u mladších dobrovoľníkov (18 – 45 rokov).

## Pohlavie

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC sú približne o 40 % až 50 % vyššie u žien než u mužov. Rozdiely v  $C_{max}$  a AUC podľa pohlavia sa pripisujú rozdielom v telesnej hmotnosti a biologickej dostupnosti.

## Rasa

Farmakokinetika mirabegronu nie je ovplyvnená rasou.

## Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej 100 mg dávky mirabegronu dobrovoľníkom s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR-MDRD 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), sa priemerná  $C_{max}$  mirabegronu zvýšila o 6 % a AUC o 31 % oproti dobrovoľníkom s normálnou funkciou obličiek. U dobrovoľníkov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR-MDRD 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa  $C_{max}$  zvýšila o 23 % a AUC o 66 %. U dobrovoľníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR-MDRD 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) boli priemerné  $C_{max}$  vyššie o 92 % a AUC o 118 %. Mirabegron nebol skúmaný u pacientov s obličkovým ochorením v terminálnom štádiu (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu).

## Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej 100 mg dávky mirabegronu dobrovoľníkom s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Child-Pugha) bola priemerná  $C_{max}$  mirabegronu zvýšená o 9 % a AUC sa zvýšila o 19 % oproti dobrovoľníkom s normálnou funkciou pečene. U dobrovoľníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Child-Pugha) boli priemerné hodnoty  $C_{max}$  vyššie o 175 % a AUC bola vyššia o 65 %. Mirabegron nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Child-Pugha).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické štúdie identifikovali cieľové orgány toxicity, ktoré sú zhodné s klinickými pozorovaniami. U potkanov boli pozorované prechodné zvýšenia pečeňových enzýmov a zmeny hepatocytov (nekróza a pokles množstva glykogénových častíc). Zvýšenie frekvencie srdca bolo pozorované u potkanov, králikov, psov a opíc. *In vivo* štúdie genotoxicity a karcinogenity nepreukázali žiadny genotoxický alebo karcinogénny potenciál.

Pri subletálnych dávkach (u ľudí ekvivalentné dávke 19-násobku maximálnej odporúčanej dávky (MHRD)) nebol zistený žiadny účinok na fertilitu. Najdôležitejšie zistenia v štúdiách embryofetálneho vývoja králikov zahŕňali malformácie srdca (dilatácia aorty, kardiomegália) pri systémových expozíciách 36-krát vyšších ako je MHRD. Okrem toho boli u králikov pozorované malformácie pľúc (chýbajúci prídavný lalok pľúc) a zvýšená postimplantačná strata pri systémových expozíciách 14-krát vyšších ako je MHRD, zatiaľ čo u potkanov boli pozorované reverzibilné účinky na osifikáciu (zvlnené rebrá, oneskorená osifikácia, zníženie osifikácie hrudnej kosti, záprstných alebo predpriehlavkových kostí) pri systémových expozíciách 22-krát vyšších ako je MHRD. Pozorovaná embryofetálna toxicita sa vyskytovala v dávkach spájaných s maternálnou toxicitou. Bolo preukázané, že kardiovaskulárne malformácie pozorované u králikov boli ovplyvnené aktiváciou beta 1-adrenoreceptorov.

Farmakokinetické štúdie realizované s rádioaktívne značeným mirabegronom preukázali, že pôvodná zložka a/alebo jej metabolity sú vylučované do mlieka u potkanov pri hladinách, ktoré sú približne 1,7- násobne vyššie než plazmatické hladiny po 4 hodinách od podania lieku (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

makrogol 2 000 000  
celulóza, mikrokryštalická (E460)  
hypromelóza typ 2 208, K100 (E464)  
hydroxypropylcelulóza  
butylhydroxytoluén  
stearát horečnatý (E572)  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

#### Obal tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3 350  
mastenec (E553b)  
oxid železitý žltý (E172)  
oxid železitý červený (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Alu-OPA/Alu/PVC blistre

Veľkosti balení:

10, 30, 50, 90, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním



Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Teslova 26  
821 02 Bratislava  
Slovenská republika

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

73/0342/24-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv.