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.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých

Mirabegron Teva je indikovaný na symptomatickú liečbu 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).

Neurogénna hyperaktivita detruzora v pediatrickej populácii

Mirabegron Teva je indikovaný na liečbu neurogénnej hyperaktivity detruzora (*neurogenic detrusor overactivity* – NDO) u pediatrických pacientov vo veku od 3 do 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hyperaktívny močový mechúr

Dospelí (vrátane starších pacientov)
Odporúčaná dávka je 50 mg jedenkrát denne.

Neurogénna hyperaktivita detruzora v pediatrickej populácii

Pediatrickým pacientom vo veku od 3 do 18 rokov s NDO je možné podávať mirabegron tablety s predĺženým uvoľňovaním alebo mirabegron granulát na perorálnu suspenziu s predĺženým uvoľňovaním na základe telesnej hmotnosti pacienta. Tablety s predĺženým uvoľňovaním možno podávať pacientom s telesnou hmotnosťou 35 kg alebo viac, granulát na perorálnu suspenziu s predĺženým uvoľňovaním je odporúčaný pre pacientov s telesnou hmotnosťou pod 35 kg. Pacienti, ktorým sa podáva dávka 6 ml perorálnej suspenzie (8 mg/ml), môžu prejsť na dávku 25 mg tabliet a

pacienti, ktorým sa podáva dávka 10 ml perorálnej suspenzie (8 mg/ml), môžu prejsť na dávku 50 mg tabliet.

Odporúčaná začiatočná dávka tabliet mirabegronu s predĺženým uvoľňovaním je 25 mg jedenkrát denne s jedlom. Ak je to potrebné, dávka sa môže po 4 až 8 týždňoch zvýšiť na maximálnu dávku 50 mg jedenkrát denne s jedlom. Počas dlhodobej liečby sa pacienti majú pravidelne (minimálne raz ročne alebo častejšie, v prípade indikácie) posudzovať z hľadiska pokračovania liečby a prípadnej úpravy dávky.

Vynechaná dávka
Pacientov treba poučiť, aby užili všetky vynechané dávky, pokiaľ od vynechania dávky neuplynulo viac ako 12 hodín. Ak uplynulo viac ako 12 hodín, dávku je možné vynechať. Nasledujúca dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene
Mirabegron nebol skúmaný u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (*end stage renal disease*, ESRD) (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie, *estimated glomerular filtration rate* eGFR <15 ml/min/1,73 m^2), u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu ani u pacientov 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 odporučené denné dávkovanie pre dospelých pacientov s OAB s poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Tabuľka 1: Odporučené denné dávkovanie pre dospelých pacientov s OAB s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Parameter	Klasifikácia	Dávka (mg)
Porucha funkcie obličiek(1)	mierna/stredne závažná*	50
	závažná	25
	ESRD	neodporúča sa
Porucha funkcie pečene(2)	mierna*	50
	stredne závažná**	25
	závažná	neodporúča sa

(1) Mierna/stredne závažná: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m^2; závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR <15 ml/min/1,73 m^2.
(2) Mierna: trieda A podľa Child-Pugha; stredne závažná: trieda B podľa Child-Pugha, závažná: trieda C podľa Child-Pugha.
* U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo miernou poruchou funkcie pečene, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A, odporúčaná dávka nie je vyššia ako 25 mg.
** Neodporúča sa používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené odporúčania pre denné dávkovanie pre pediatrických pacientov s NDO vo veku od 3 do 18 rokov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene s telesnou hmotnosťou 35 kg alebo viac (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tabuľka 2: Odporučené denné dávkovanie pre pediatrických pacientov s NDO vo veku od 3 do 18 rokov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene s telesnou hmotnosťou 35 kg alebo viac

Parameter	Klasifikácia	Začiatočná dávka (mg)	Maximálna dávka (mg)

Poruch funkcie obličiek(1)	mierna/stredne závažná*	25	50
	závažná**	25	25
	ESRD	neodporúča sa	
Porucha funkcie pečene(2)	mierna*	25	50
	stredne závažná**	25	25
	závažná	neodporúča sa	

1. Mierna/stredne závažná: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m^2; závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžadujú žiadne úpravy dávkovania.
2. Mierna: Childova-Pughova trieda A; stredne závažná: Childova-Pughova trieda B; závažná: Childova-Pughova trieda C.

* U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo miernou poruchou funkcie pečene, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A, odporúčaná dávka nie je vyššia ako začiatočná dávka.

** Neodporúča sa používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A.

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

Hyperaktívny močový mechúr

Bezpečnosť a účinnosť mirabegronu u detí do 18 rokov s OAB neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie.

Neurogénna hyperaktivita detruzora
Bezpečnosť a účinnosť mirabegronu u detí vo veku do 3 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých
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.

Neurogénna hyperaktivita detruzora v pediatrickej populácii
Tableta sa má zapiť tekutinou, má sa prehltnúť vcelku a nemá sa hrýzť, deliť alebo drviť, pretože to môže ovplyvniť jej vlastnosti. Mirabegron Teva sa má užívať s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Mirabegron nebol skúmaný u pacientov s ESRD (eGFR <15 ml/min/1,73 m^2) alebo u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu, a preto sa jeho použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m^2) sú k dispozícii obmedzené

údaje; na základe farmakokinetických štúdií (pozri časť 5.2) sa odporúča u tejto skupiny pacientov dávka 25 mg jedenkrát denne. Tento liek sa neodporúča užívať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m^2) 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

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých
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 ≥160 mm Hg alebo diastolický tlak krvi ≥100 mm Hg).

Neurogénna hyperaktivita detruzora v pediatrickej populácii
Mirabegron môže zvýšiť krvný tlak u pediatrických pacientov. Zvýšenia krvného tlaku môžu byť väčšie u detí (vek 3 až 12 rokov) ako u dospievajúcich (vek 12 až 18 rokov). Krvný tlak sa má merať od začiatku užívania a pravidelne počas liečby mirabegronom.

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, butyrylcholínesterázu, uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT), efluxný transportér P-glykoproteín (P-gp) a influxné transportéry organických katiónov (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 (eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m^2) alebo s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Child-Pugha), ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A, ako je itrakonazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycín, je odporúčaná dávka 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).
Mirabegron sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m^2) 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 inhibítorom 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_{max} a 229 % zvýšeniu AUC jednorazovej dávky metoprololu. Viacnásobné podanie dávky mirabegronu denne viedlo k 79 % zvýšeniu C_{max} 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 tioridazín, 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_{max} 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. Úprava dávky sa neodporúča.

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

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

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o použití mirabegronu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Mirabegron Teva 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 dospelých 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 dospelých 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 neviedli 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 antagonista) 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 u dospelých s OAB v troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až <1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥ 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 pečene a žlčových ciest		zvýšená GGT zvýšená AST zvýšená ALT			
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			

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy obličiek a močových ciest			retencia moču*		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		vulvovaginálny pruritus			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšený krvný tlak			

* boli pozorované po uvedení lieku na trh

Pediatrická populácia

Bezpečnosť mirabegronu vo forme tabliet a perorálnej suspenzie bola hodnotená u 86 pediatrických pacientov vo veku od 3 do 18 rokov s neurogénnou hyperaktivitou detruzora v 52-týždňovej, otvorenej, vstupnou hodnotou kontrolovanej, multicentrickej štúdii s titráciou dávky. Najčastejšie hlásenými nežiaduci reakciami pozorovanými v pediatrickej populácii boli infekcia močových ciest, konstipácia a nauzea.

U pediatrických pacientov s NDO neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie.

Bezpečnosť mirabegronu vo forme tabliet a perorálnej suspenzie bola hodnotená u 26 pediatrických pacientov vo veku 5 až menej ako 18 rokov s hyperaktívnym močovým mechúrom v 12-týždňovej dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii s paralelnými skupinami a postupnou titráciou dávok. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami pozorovanými v pediatrickej populácii boli nazofaryngitída, únava a zmeny nálad.

Celkovo je bezpečnostný profil u detí a dospievajúcich podobný ako u dospelých.

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 dospelým 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 dospelým 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 adenozínmonofosfátu (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 štúdii 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 štúdii 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 supraterapeutických dávkach (100 mg a 200 mg jedenkrát denne) na QTcI interval. Supraterapeutické dávky predstavovali približne 2,6- a 6,5-násobok expozície terapeutickej dávky. Ako pozitívna kontrola bola použitá jednorazová dávka 400 mg moxifloxacínu. Každá úroveň dávky mirabegronu a moxifloxacínu 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 neviedlo nikdy k prekročeniu hornej hranice jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti 10 ms v žiadnom časovom okamžiku najväčšieho priemerného časovo príslušného rozdielu QTcI intervalu oproti placebu. U žien, ktorým bol podávaný mirabegron v dávke 50 mg denne, bol priemerný rozdiel v QTcI intervale oproti placebu 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 placebu 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 štúdii 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 placebu 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 dospelých 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 placebu približne o 1 úder za minútu pri tepovej frekvencii a približne 1 mm Hg alebo menej pri systolickom tlaku krvi/diastolickom tlaku krvi (systolic blood pressure-SBP//diastolic blood pressure-DBP). Po prerušení liečby sú zmeny v tepovej frekvencii a krvnom tlaku reverzibilné.

Účinky na krvný tlak u pediatrických pacientov s NDO
Mirabegron môže zvýšiť krvný tlak u pediatrických pacientov. Zvýšenia krvného tlaku môžu byť väčšie u detí (vek 3 až menej ako 12 rokov) ako u dospievajúcich (vek 12 až menej ako 18 rokov). Krvný tlak sa má merať od začiatku užívania a pravidelne počas liečby mirabegronom.

Účinok na vnútroočný tlak (VOT)
Mirabegron v dávke 100 mg jedenkrát denne nezvyšoval VOT u zdravých dospelých jedincov po 56 dňoch liečby. V štúdii fázy 1, ktorá hodnotila účinok mirabegronu na VOT pomocou Goldmannovej aplanačnej tonometrie u 310 zdravých jedincov, nepreukázal mirabegron v dávke 100 mg horšie výsledky oproti placebu 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

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých
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 štúdii 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 placebu v obdivoch spoločných primárnych cieľových ukazovateľoch, ako aj v sekundárnych cieľových ukazovateľoch (pozri tabuľky 3 a 4).

Tabuľka 3: Spoločné primárne a vybrané sekundárne ciele hodnotenia účinnosti na konci liečby pre súbor štúdií u dospelých

Parameter	Súbor štúdií (046, 047, 074)	
	placebo	mirabegron 50 mg
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (spoločný primárny)		
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‡
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS) (spoločný primárny)		
n	1 328	1 324
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‡
Priemerný vymočený objem (ml) pri jednom močení (FAS) (sekundárny)		
n	1 328	1 322
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‡
Priemerná úroveň urgencie (FAS) (sekundárny)		
n	1 325	1 323
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‡
Priemerný počet epizód urgentnej inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (sekundárny)		
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‡
Priemerný počet epizód urgencie stupeň 3 alebo 4 za 24 hodín (FAS) (sekundárny)		
n	1 324	1 320
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‡
Spokojnosť s liečbou – Vizuálne analógová škála (FAS) (sekundárny)		
n	1 195	1 189
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 placebu 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.
IS: Interval spoľahlivosti.

Tabuľka 4: Spoločné primárne a vybrané sekundárne ciele hodnotenia účinnosti na konci liečby pre štúdie 046, 047 a 074 u dospelých

Parameter	Štúdia 046			Štúdia 047		Štúdia 074	
	placebo	mirabegron 50 mg	tolterodín ER 4 mg	placebo	mirabegron 50 mg	placebo	mirabegron 50 mg
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (spoločný primárny)							
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 placebu*	--	-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‡
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS) (spoločný primárny)							
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 placebu*	--	-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‡
Priemerný vymočený objem (ml) pri jednom močení (FAS) (sekundárny)							
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 placebu*	--	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‡
Priemerná úroveň urgencie (FAS) (sekundárny)							
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 placebu*	--	-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§
Priemerný počet epizód urgentnej inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (sekundárny)							
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 placebu*	--	-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§
Priemerný počet epizód urgencie stupeň 3 alebo 4 za 24 hodín (FAS) (sekundárny)							
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 placebu*	--	-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§
Spokojnosť s liečbou – Vizuálne analógová škála (FAS) (sekundárny)							
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 placebu*	--	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 placebu na hladine významnosti 0,05 bez úpravy multiplicity.
‡ Štatisticky signifikantne lepšie oproti placebu na hladine významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.
§ Nijaké štatisticky signifikantné zlepšenie oproti placebu 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, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 viedla liečba príznakov OAB mirabegronom podávaným jedenkrát denne oproti placebu 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 antimuskarinikami OAB kvôli nedostatočnému účinku (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Spoločné primárne ciele hodnotenia účinnosti u dospelých 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
Pacienti s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB					
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I)					

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 placebu*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS)					
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 placebu*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % interval spoľahlivosti	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Pacienti s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB, ktorí prerušili liečbu kvôli jej nedostatočnému účinku					
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I)					
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 placebu*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % interval spoľahlivosti	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS)					
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 placebu*	--	-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.

Neurogénna hyperaktivita detruzora u pediatrických pacientov
Účinnosť mirabegronu vo forme tabliet a perorálnej suspenzie bola hodnotená v 52-týždňovej, otvorenej, vstupnou hodnotou kontrolovanej, multicentrickej štúdii s titráciou dávky na liečbu NDO u pediatrických pacientov. Pacienti mali diagnózu NDO s mimovoľnými kontrakciami detruzora so zvýšením tlaku detruzora väčším ako 15 cm H_2O a mali vykonanú čistú intermitentnú katetrizáciu (*clean intermittent catheterisation*, CIC). Pacienti s hmotnosťou ≥ 35 kg užívali tablety a pacienti s hmotnosťou < 35 kg (alebo pacienti s hmotnosťou ≥ 35 kg neschopní tolerovať tablety) užívali

perorálnu suspenziu. Všetkým pacientom bol mirabegron podávaný perorálne raz denne s jedlom. Začiatočná dávka bola 25 mg tableta alebo 3 – 6 ml perorálnej suspenzie (v závislosti od hmotnosti pacienta). Dávka bola titrovaná nahor na 50 mg tabletu alebo perorálnu suspenziu 6 – 11 ml (v závislosti od telesnej hmotnosti). Obdobie titrácie dávky bolo maximálne 8 týždňov, po ktorom nasledovalo obdobie udržiavacej dávky v dĺžke minimálne 52 týždňov.

Mirabegron bol podaný celkovo 86 pacientom vo veku 3 až 18 rokov. Z tohto počtu 71 pacientov absolvovalo liečbu v dĺžke 24 týždňov a 70 pacientov absolvovalo liečbu v dĺžke 52 týždňov. Platné urodynamické merania na hodnotenie účinnosti malo celkom 68 pacientov. Skúmanú populáciu tvorilo 39 (45,3 %) mužov a 47 (54,7 %) žien. Optimalizovaná udržiavacia dávka v rámci populácie tejto štúdie bola u 94 % pacientov na maximálnej dávke a u 6 % pacientov bola na začiatočnej dávke.

Najčastejším (u viac ako 10 % všetkých pacientov) základným zdravotným stavom súvisiacimi s NDO u detí a dospievajúcich zaradených do štúdie boli vrodená anomália centrálneho nervového systému (54,5 % a 48,4 %, v tomto poradí), meningomyelokéla (27,3 % a 19,4 %, v tomto poradí) a spina bifida (10,9 % a 12,9 %, v tomto poradí). U dospievajúcich malo 12,9 % poranenie miechy.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola zmena maximálnej cystometrickej kapacity (maximum cystometric capacity, MCC) od vstupnej hodnoty po 24 týždňoch liečby mirabegronom. Zlepšenia MCC boli pozorované vo všetkých skupinách pacientov (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti u pediatrických pacientov s NDO

Parameter	Deti vo veku 3 až < 12 rokov (N=43)* Priemer (ŠO)	Dospievajúci vo veku 12 až < 18 rokov (N=25)* Priemer (ŠO)
Maximálna cystometrická kapacita (ml)		
Vstupná hodnota	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. týždeň	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Zmena od vstupnej hodnoty	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % interval spoľahlivosti	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

***** N je počet pacientov, ktorí užili minimálne jednu dávku a poskytli platen hodnoty MCC na začiatku liečby a v 24. týždni.

Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli zmena poddajnosti močového mechúra, počtu kontrakcií hyperaktívneho detruzora, tlaku detruzora na konci plnenia močového mechúra, objemu močového mechúra pred prvou kontrakciou detruzora, maximálneho objemu katetrizovaného moču na deň a počtu epizód úniku denne v porovnaní so vstupnou hodnotou po 24 týždňoch liečby mirabegronom (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7: Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti u pediatrických pacientov s NDO

Parameter	Deti vo veku 3 až < 12 rokov (N=43)* Priemer (ŠO)	Dospievajúci vo veku 12 až < 18 rokov (N=25)* Priemer (ŠO)
Poddajnosť močového mechúra (ml/cm H_2O)†		
Vstupná hodnota	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. týždeň	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Zmena od vstupnej hodnoty	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % Interval spoľahlivosti	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)

Počet kontrakcií hyperaktívneho detruzora (> 15 cm H_2O)†		
Vstupná hodnota	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. týždeň	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Zmena od vstupnej hodnoty	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % Interval spoľahlivosti	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Tlak detruzora (cm H_2O) na konci plnenia močového mechúra†		
Vstupná hodnota	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. týždeň	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Zmena od vstupnej hodnoty	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % Interval spoľahlivosti	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Objem močového mechúra pred prvou kontrakciou detruzora (> 15 cm H_2O)†		
Vstupná hodnota	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. týždeň	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Zmena od vstupnej hodnoty	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % Interval spoľahlivosti	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maximálny objem katetrizovaného moču na deň (ml)†		
Vstupná hodnota	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. týždeň	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Zmena od vstupnej hodnoty	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 % Interval spoľahlivosti	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Počet epizód úniku na deň†		
Vstupná hodnota	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. týždeň	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Zmena od vstupnej hodnoty	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % Interval spoľahlivosti	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N je počet pacientov, ktorí užili minimálne jednu dávku a poskytli platné hodnoty MCC na začiatku liečby a v 24. týždni.

† Počet pacientov (deti/dospievajúci) s dostupnými údajmi na začiatku liečby a v 24. týždni, poddajnosť močového mechúra: n = 33/21, počet kontrakcií hyperaktívneho detruzora: n = 36/22, tlak detruzora na konci plnenia močového mechúra: n = 36/22, objem močového mechúra pred prvou kontrakciou detruzora: n = 38/24, maximálny objem katetrizovaného moču na deň: n = 41/23, počet epizód úniku na deň: n = 26/21.

Cieľové ukazovatele hlásené v dotazníku pacientom alebo lekárom zahŕňali prijateľnosť, zmenu v dotazníku inkontinencie pre pediatrických pacientov (*Pediatric Incontinence Questionnaire*, PIN-Q) od vstupnej hodnoty, zmenu na škále celkového vnímania závažnosti pacientom (PGI-S) a škále celkového vnímania zmeny lekárom (CGI-C) od vstupnej hodnoty (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Cieľové ukazovatele hlásené v dotazníku pacientom alebo lekárom u pediatrických pacientov s NDO

Parameter	**Deti vo veku 3 až < 12 rokov (N=43)* Priemer (ŠO)**	**Dospievajúci vo veku 12 až < 18 rokov (N=25)* Priemer (ŠO)**
Skóre v dotazníku inkontinencie pre pediatrických pacientov (PIN-Q)†		

Vstupná hodnota	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. týždeň	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Zmena od vstupnej hodnoty	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % Interval spoľahlivosti	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Celkové skóre na škále celkového vnímania závažnosti pacientom (PGI-S)†		
Vstupná hodnota	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. týždeň	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Zmena od vstupnej hodnoty	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % Interval spoľahlivosti	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Celkové skóre na škále celkového vnímania zmeny lekárom (CGI-C) v 24. týždni, N (%)†		
Oveľa lepšie	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
O dosť lepšie	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimálne zlepšenie	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Žiadna zmena	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimálne zhoršenie	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
O dosť horšie	0	0
Oveľa horšie	0	0

* N je počet pacientov, ktorí užili minimálne jednu dávku a poskytli platné hodnoty MCC na začiatku liečby a v 24. týždni.

† Počet pacientov (deti/dospievajúcich) s dostupnými údajmi na začiatku liečby a v 24. týždni. Skóre PIN-Q: n=24/21, celkové skóre PGI-S: n=25/22, celkové skóre CGI-C v 24. týždni: n=41/24.

Pediatrická populácia

Hyperaktívny močový mechúr
Účinnosť mirabegronu vo forme tabliet a perorálnej suspenzie bola hodnotená v 12-týždňovej dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii s paralelnými skupinami a postupnou titráciou dávok pri liečbe hyperaktívneho močového mechúra u pediatrických pacientov (5 až menej ako 18 rokov). Pacienti s hmotnosťou ≥ 35 kg dostávali tablety a pacienti s hmotnosťou < 35 kg (alebo ≥ 35 kg, ktorí neboli schopní prehĺtať) dostali perorálnu suspenziu. Všetkým pacientom bol mirabegron podávaný perorálne raz denne s jedlom. Počiatočná dávka bola 25 mg tableta alebo 3 – 6 ml perorálnej suspenzie (v závislosti od hmotnosti pacienta). Táto dávka bola titrovaná nahor na 50 mg tabletu alebo 6 – 11 ml perorálnej suspenzie (v závislosti od hmotnosti pacienta). Titrácia dávky na vyššiu dávku sa vykonávala po 4 týždňoch liečby, pokiaľ skúšajúci nerozhodol inak.

Celkom 23 detí (vo veku 5 až menej ako 12 rokov) a 3 dospievajúci (vo veku 12 až menej ako 18 rokov) dostali skúšaný liek: 13 účastníkov dostalo placebo a 13 účastníkov dostalo mirabegron. Desať z 12 účastníkov v skupine s placebom a 9 z 11 účastníkov v skupine s mirabegronom dokončilo štúdiu počas 12 týždňov liečby.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola zmena priemerného počtu močení za 24 hodín po 12 týždňoch liečby oproti východiskovej hodnote a hodnotila sa len u detí (vo veku 5 až menej ako 12 rokov). Kvôli malému počtu účastníkov nebolo možné riadne vyhodnotiť cieľové ukazovatele účinnosti a pozorované výsledky boli nepresvedčivé.

Upravená priemerná zmena LS (SEM) vo frekvencii udalostí močenia za 24 hodín od východiskovej hodnoty do 12. týždňa/konca liečby bola -3,84 (0,89) u detí s placebom a -1,62 (0,89) u detí s

mirabegronom. Rozdiel priemeru LS (SEM) medzi liečebnými skupinami (placebo mínus mirabegron) nebol štatisticky významný: 2,22 (1,34) (90 % IS: -0,15, 4,59; p = 0,121).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre referenčný liek obsahujúci mirabegron vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v „liečbe idiopatického hyperaktívneho močového mechúra“ (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Dospelí
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 celkovej dospelej 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.

Pediatrická populácia
Medián T_{max} mirabegronu po perorálnom podaní jednorazovej dávky mirabegronu vo forme tabliet alebo perorálnej suspenzie u pacientov po jedle bol 4 – 5 hodín. Analýza populačnej farmakokinetiky predpovedala, že medián T_{max} mirabegronu vo forme perorálnej suspenzie alebo tabliet v rovnovážnom stave bude 3 – 4 hodiny.

Biologická dostupnosť perorálnej suspenzie je nižšia ako biologická dostupnosť tabliet. Pomer priemernej expozície (AUC_{tau}) perorálnej suspenzie k tabletám je v populácii približne 45 %.

Vplyv jedla na absorpciu

Dospelí
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.

Pediatrická populácia
Populačný farmakokinetický model predpovedal, že pacienti užívajúci mirabegron po jedle budú mať 44,7 % AUC_{tau} v rovnovážnom stave v porovnaní s rovnakou dávkou podanou nalačno. Táto hodnota je konzistentná s výsledkami AUC_{inf} pozorovanými v štúdiách vplyvu jedla na jednorazovú dávku mirabegronu. V štúdii fázy 3 v pediatrickej populácii bol mirabegron podávaný s jedlom a bola preukázaná jeho bezpečnosť a účinnosť. Odporúčania dávkovania sú založené na expozíciách očakávaných v stave po jedle. Preto sa u pediatrických pacientov má mirabegron užívať v odporúčanej dávke s jedlom.

Distribúcia

Dospelí
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.

Pediatrická populácia
Objem distribúcie mirabegronu bol relatívne vysoký a zvyšoval sa so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou v súlade s alometrickými princípmi založenými na populačnej farmakokinetickej analýze. Vek, pohlavie a populácia pacientov nemali po zohľadnení možných rozdielov v telesnej hmotnosti žiadny vplyv na objem distribúcie.

Biotransformácia

Mirabegron sa metabolizuje viacerými metabolickými cestami vrátane dealkylácie, oxidácie, (priamej) glukuronidácie a hydrolýzy amidových väzieb. Mirabegron je hlavnou cirkulujúcou zložkou po podaní jednej dávky ^{14}C-mirabegronu. V ľudskej plazme dospelých 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 katiónovým transportérom (OCT).

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

Polymorfizmus CYP2D6
U zdravých dospelých 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} o19 % 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 dospelých pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6, nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Eliminácia

Dospelí
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.

Pediatrická populácia
Zvýšenie klírensu mirabegronu sa predpovedalo so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou v súlade s alometrickými princípmi založenými na populačnej farmakokinetickej analýze. Na hodnoty zdanlivého klírensu mali signifikantný dopad dávka, formulácia a vplyv jedla na relatívnu biologickú

dostupnosť. Hodnoty zdanlivého klírensu sa vo veľkej miere líšili, vo všeobecnosti však boli podobné u detí a dospievajúcich i napriek rozdielom v telesnej hmotnosti, z dôvodu týchto vplyvov na biologickú dostupnosť.

Vek

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

Pediatrická populácia
U pacientov vo veku 3 až 18 rokov sa nepredpokladalo, že vek bude mať vplyv na kľúčové parametre farmakokinetiky mirabegronu, po zohľadnení rozdielov v telesnej hmotnosti. Modely vrátane veku nepriniesli významné zlepšenia populačného farmakokinetického modelu v pediatrickej populácii, čo naznačuje, že zahrnutie telesnej hmotnosti bolo dostatočné na vyriešenie rozdielov vo farmakokinetike mirabegronu z dôvodu veku.

Pohlavie

Dospelí
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.

Pediatrická populácia
Pohlavie nemalo žiadny významný vplyv na farmakokinetiku mirabegronu v pediatrickej populácii vo veku od 3 do 18 rokov.

Rasa

Farmakokinetika mirabegronu u dospelých nie je ovplyvnená rasou.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej 100 mg dávky mirabegronu dospelým 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 dospelým dobrovoľníkom s normálnou funkciou pečene. U dospelých 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 glykogénových častíc) a znížené hladiny leptínu v plazme. Zvýšenie frekvencie srdca bolo pozorované u potkanov, králikov, psov a opíc. *In vivo* štúdie genotoxicity a karcinogenity nepreukázali žiadny genotoxický alebo karcinogénny potenciál.

Mirabegron nemal žiadny rozpoznateľný vplyv na hladiny gonadotropných alebo pohlavných steroidných hormónov. Okrem toho, 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.

Celkovo je bezpečnostný profil pozorovaný u juvenilných potkanov porovnateľný s bezpečnostným profilom pozorovaným u dospelých zvierat. Mladé potkany, ktorým bol perorálne podávaný mirabegron po dobu 13 týždňov, vykazovali zvýšené hladiny pečeňových enzýmov so zvýšením hmotnosti pečene bez histopatologických nálezov pri systémových expozíciách približne 12-krát vyšších ako predpokladaná ľudská systémová expozícia u detí. Štúdie bezpečnosti opakovanej dávky uskutočnené na mláďatách potkanov nepreukázali žiadny účinok na fyzický vývoj alebo pohlavné dozrievanie. Podávanie mirabegronu od odstavenia do pohlavného dozrievania nemalo žiadny účinok na schopnosť párenia, fertilitu ani embryofetálny vývoj. U mladých potkanov podávanie mirabegronu zvýšilo lipolýzu a konzumáciu stravy a znížilo prírastok telesnej hmotnosti.

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

3 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: 17. decembra 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).