

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zerjaq 50 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 50 mg mirabegronu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Zerjaq sú svetložlté, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety s dĺžkou 12,8 mm a šírkou 5,7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých

Zerjaq tablety s predĺženým uvoľňovaním sú určené 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

Zerjaq tablety s predĺženým uvoľňovaním sú indikované pediatrickým pacientom vo veku od 3 do menej ako 18 rokov na liečbu neurogénnej hyperaktivity detruzora (*neurogenic detrusor overactivity*, NDO).

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 menej ako 18 rokov s NDO je možné podávať Zerjaq 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, môžu prejsť na dávku 25 mg tabliet a pacienti, ktorým sa podáva dávka 10 ml perorálnej suspenzie, môžu prejsť na dávku 50 mg tabliet.

Odporúčaná počiatočná 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 posudzovať z hľadiska pokračovania liečby a prípadnej úpravy dávky, a to minimálne raz ročne alebo častejšie, v prípade indikácie.

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 a nasledujúca dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Mirabegron nebol skúšaný 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 m²), u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu ani u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), a preto sa jej použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

V nasledujúcej tabuľke je uvedené odporúčené denné dávkovanie pre dospelých pacientov s OAB s poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Tabuľka 1: Odporúčené 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 m²; závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

(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, nie je odporúčaná dávka 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 menej ako 18 rokov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene s telesnou hmotnosťou 35 kg alebo viac (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Parameter	Klasifikácia	Počiatočná dávka (mg)	Maximálna dávka (mg)
Porucha funkcie	mierna/stredne závažná*	25	50

obličiek ⁽¹⁾	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 m²; závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². 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, nie je odporúčaná dávka vyššia ako počiatočná dávka.
- ** Neodporúča sa používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A.

Zerjaq je dostupný vo forme 50 mg filmom obalených tabliet na perorálne použitie.

Liek Zerjaq v sile 25 mg nie je registrovaný na trhu. Pacientom, ktorí sa liečia dávkou 25 mg, sa má odporučiť, aby užívali iné lieky obsahujúce mirabegron 25 mg, ktoré sú dostupné na trhu. Tableta v sile 50 mg nie je určená na rozdelenie za účelom získania dávky 25 mg.

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od pohlavia.

Pediatrická populácia

Hyperaktívny močový mechúr

Bezpečnosť a účinnosť mirabegronu u detí vo veku menej ako 18 rokov s OAB neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Neurogénna hyperaktivita detruzora

Bezpečnosť a účinnosť mirabegronu u detí vo veku menej ako 3 roky neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých

Tableta sa má zapíť tekutinou, má sa prehltnúť vcelku a nemá sa hrýzť, deliť alebo drviť, pretože to môže ovplyvniť jej vlastnosti. Zerjaq sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Neurogénna hyperaktivita detruzora v pediatrickej populácii

Tableta sa má zapíť tekutinou, má sa prehltnúť vcelku a nemá sa hrýzť, deliť alebo drviť, pretože to môže ovplyvniť jej vlastnosti. Zerjaq 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 m²) 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 m²) sú k dispozícii obmedzené údaje; na základe farmakokinetickej štúdie (pozri časť 5.2) sa odporúča u tejto skupiny pacientov dávka 25 mg jedenkrát denne. Neodporúča sa užívať tento liek pacientom so závažnou poruchou

funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) súbežne so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Mirabegron nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), a preto sa jeho použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča. Neodporúča sa užívať tento liek pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) 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 pravidelne 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 (vo veku 3 až 12 rokov) ako u dospievajúcich (vo veku 12 až 18 rokov). Krvný tlak sa má merať od začiatku užívania a pravidelne počas liečby mirabegronom.

Pacienti s vrozeným alebo získaným predĺžením QT intervalu

V klinických štúdiách mirabegronu 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 opatnosťou, ak sa mirabegron používa u týchto pacientov.

Pacienti s obštrukciou vývodu močového mechúra a pacienti, ktorí užívajú antimuskarínové lieky na liečbu OAB

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s obštrukciou vývodu 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 Zerjaq podávať s opatnosťou. Tento liek sa má takisto používať s opatnosťou 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 tabliet s perorálnym kontrolovaným systémom absorpcie (*oral controlled absorption system*, 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 u zdravých dobrovoľníkov zvýšená 1,8-krát v prítomnosti silného inhibítora CYP3A/P-gp ketokonazolu. 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 m²) alebo s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A), ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A, ako je itraconazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycín, je odporúčaná dávka mirabegronu 25 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 4.2). Mirabegron sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) alebo u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) súbežne liečenými 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 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 raz denne viedla k 90 % zvýšeniu C_{max} a 229 % zvýšeniu AUC jednorazovej dávky metoprololu. Viacnásobné podanie dávky mirabegronu raz 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 sú tioridazín, antiarytmiká triedy Ic (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. Pacientom, u ktorých sa začína s kombináciou mirabegronu a digoxínu, sa má na začiatku predpísať najnižšia dávka digoxínu. Na dosiahnutie požadovaného klinického účinku je potrebné monitorovať koncentrácie digoxínu v sére a použiť ich pri titracii digoxínu. Pri kombinácii mirabegronu s citlivými P-gp substrátmi, napr. dabigatranom, 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 vo fertilnom veku

Mirabegron sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití mirabegronu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Mirabegron 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 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

Zerjaq 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 skúšaní 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 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 z pacientov, ktorí užívali 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.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie pozorované u mirabegronu v troch 12-týždňových dvojito zaslepených, 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 uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia močových ciest
	Menej časté	Vaginálna infekcia Cystitída
Psychické poruchy	Neznáme	Insomnia*
		Stav zmätenosti*
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy*
		Závrat*
Poruchy oka	Zriedkavé	Edém viečok
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Tachykardia
	Menej časté	Palpitácie Atriálna fibrilácia
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Hypertenzná kríza*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea*
		Obstipácia*
		Hnačka*
	Menej časté	Dyspepsia
		Gastritída
	Zriedkavé	Edém pier
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Zvýšená GGT Zvýšená AST Zvýšená ALT
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Urtikária Exantém Makulózny exantém Papulózny exantém Pruritus
	Zriedkavé	Leukocytoklastická vaskulitída Purpura Angioedém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Opuch kĺbov
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Retencia moču*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Vulvovaginálny pruritus
Laboratórna funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšený krvný tlak

*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 menej ako 18 rokov s NDO v 52-týždňovej, otvorenej, vstupnou hodnotou kontrolovanej, multicentrickej štúdii s titráciou dávky. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami pozorovanými v pediatrickej populácii boli infekcia močových ciest, obštipácia a nauzea.

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

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 dobrovoľníkom v jednorazových dávkach až do 400 mg. Pri tejto dávke boli hlásené ako nežiaduce udalosti palpitácie (1 zo 6 osôb) a zvýšená tepová frekvencia prevyšujúca 100 úderov za minútu (*beats per minute*, bpm) (3 zo 6 osôb). Opakované dávky mirabegronu až do 300 mg denne počas 10 dní preukázali zvýšenie tepovej frekvencie a systolického krvného tlaku pri podávaní zdravým dobrovoľníkom.

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 zníženie frekvencie 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 sympatická 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 parasympatického 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-adrenoceptora 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 supratherapeutických dávkach (100 a 200 mg jedenkrát denne) na QTcI interval. Supratherapeutické dávky predstavovali približne 2,6- a 6,5-násobok expozície terapeutickej dávky, v uvedenom poradí. 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 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 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 % CI 5,72 ms). U mužov bol tento rozdiel 2,89 ms (horná hranica jednostranného 95 % CI 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 % CI 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 rámci skúmaného rozsahu dávok 50 mg až 200 mg. U zdravých subjektov sa maximálny priemerný rozdiel srdcovej frekvencie oproti placebo pohyboval v rozsahu 6,7 úderu za minútu pri mirabegrone v dávke 50 mg až po 17,3 úderu 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 placebo približne o 1 úder za minútu pri tepovej frekvencii a približne 1 mm Hg alebo menej pri systolicom tlaku krvi/diastolicom 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 dospelujúcich (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 osôb po 56 dňoch terapie. V štúdií fázy 1, ktorá hodnotila účinok mirabegronu na VOT pomocou Goldmannovej aplanačnej tonometrie u 310 zdravých osôb, nebol mirabegron v dávke 100 mg horší oproti placebo v primárnom cieľovom ukazovateli stanovenia rozdielu priemernej zmeny medzi vstupnou hodnotou a 56. dňom liečby priemerného VOT osôb; horná hranica dvojstranného 95 % CI rozdielu medzi liečbou mirabegronom v dávke 100 mg a placebom bola 0,3 mm Hg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hyperaktívny močový mechúr u dospelých pacientov

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 významnejšie zlepšenia oproti placebo v oboch spoločných primárnych cieľových ukazovateľoch, ako aj v sekundárnych cieľových ukazovateľoch (pozri tabuľky 3 a 4).

Tabuľka 3: Spoločné primárne a vybrané sekundárne cieľové ukazovatele 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 placebo† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
hodnota p	--	<0,001#
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS) (spoločný primárny)		
n	1328	1324
Priemerná vstupná hodnota	11,58	11,70
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,20	-1,75
Priemerný rozdiel oproti placebo† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
hodnota p	--	<0,001#
Priemerný vymočený objem (ml) pri jednom močení (FAS) (sekundárny)		
n	1328	1322
Priemerná vstupná hodnota	159,2	159,0

Parameter	Súbor štúdií (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	9,4	21,4
Priemerný rozdiel oproti placebo† (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
hodnota p	--	<0,001#
Priemerná úroveň urgencie (FAS) (sekundárny)		
n	1325	1323
Priemerná vstupná hodnota	2,39	2,42
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,15	-0,26
Priemerný rozdiel oproti placebo† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
hodnota p	--	<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 od vstupnej hodnoty†	-0,98	-1,38
Priemerný rozdiel oproti placebo† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
hodnota p	--	<0,001#
Priemerný počet epizód urgencie stupeň 3 alebo 4 za 24 hodín (FAS) (sekundárny)		
n	1324	1320
Priemerná vstupná hodnota	5,61	5,80
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,29	-1,93
Priemerný rozdiel oproti placebo† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
hodnota p	--	<0,001#
Spokojnosť s terapiou – vizuálne analógová škála (FAS) (sekundárny)		
n	1195	1189
Priemerná vstupná hodnota	4,87	4,82
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	1,25	2,01
Priemerný rozdiel oproti placebo† (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
hodnota p	--	<0,001*

Súbor tvorili štúdie 046 (Európa/Austrália), 047 (Severná Amerika [NA]) a 074 (Európa/NA).

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

*Štatisticky významné zlepšenie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 bez úpravy multiplicity.

#Štatisticky významné zlepšenie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.

FAS: Úplná analýza, t. j. všetci randomizovaní pacienti, ktorí užíli najmenej 1 dávku dvojito zaslepeného 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.

CI: Interval spoľahlivosti.

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

Parameter	Štúdia 046			Štúdia 047		Štúdia 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodín s predĺženým uvoľňovaním 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (spoločný primárny)							

Parameter	Štúdia 046			Štúdia 047		Štúdia 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodín s predĺženým uvoľňovaním 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
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)
hodnota p	--	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 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)
hodnota p	--	<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
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)
hodnota p	--	<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 placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14

Parameter	Štúdia 046			Štúdia 047		Štúdia 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodín s predĺženým uvoľňovaním 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
95% interval spoľahlivosti	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
hodnota p	--	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 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)
hodnota p	--	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 placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% interval spoľahlivosti	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; 0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
hodnota p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Spokojnosť s terapiou – 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 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)
hodnota p	--	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 úrovni 0,05 bez úpravy multiplicity.

Štatisticky signifikantne lepšie oproti placebo na úrovni 0,05 s úpravou multiplicity.

‡ Štatisticky nesignifikantné zlepšenie oproti placebo na úrovni 0,05 s úpravou multiplicity.

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

FAS-I: Podsúbor FAS, ktorí tiež 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 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 nej. Navyše mirabegron preukázal účinnosť u pacientov, ktorí predtým prerušili liečbu OAB antimuskarinikami kvôli nedostatočnému účinku (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Spoločné cieľové ukazovatele 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 s predĺženým uvoľňovaním 4 mg
Pacienti s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB					
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I)					
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)
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 placebo†	--	-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 placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% interval spoľahlivosti	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)

Parameter	Súbor štúdií (046, 047, 074)		Štúdia 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodín s predĺženým uvoľňovaním 4 mg
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 placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% interval spoľahlivosti	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Súbor tvorili štúdie 046 (Európa/Austrália), 047 (Severná Amerika [NA]) a 074 (Európa/NA)

† Priemer najmenších štvorcov upravený pre vstupnú hodnotu, pohlavie, štúdiu, podskupinu a interakciu podskupiny s liečbou pre súbor štúdií a priemer najmenších štvorcov upravený pre vstupnú hodnotu, pohlavie, geografický región, podskupinu a interakciu podskupiny s liečbou pre štúdiu 046.

FAS: Úplná analýza, t. j. všetci randomizovaní pacienti, ktorí užívali najmenej 1 dávku dvojito zaslepeného lieku štúdie a ktorí mali merané močenie podľa vstupného denníka a podľa denníka najmenej 1 kontrolnej návštevy.

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

Neurogénna hyperaktivita detruzora u pediatrických pacientov

Účinnosť mirabegronu vo forme tabliet a perorálnej suspenzie bola hodnotená v 52-týždňovej, otvorenej, vstupnou hodnotou kontrolovanej, multicentrickej štúdiu 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 H₂O 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. Počiatočná 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 menej ako 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 počiatočnej dávke.

Najčastejším (u viac ako 10 % všetkých pacientov) základným zdravotným stavom súvisiacimi s NDO u detí a dospievajúcich zaradených do štúdie boli vrodená anomália centrálného nervového systému (54,5 % a 48,4 %, v uvedenom poradí), meningomyelokéla (27,3 % a 19,4 %, v uvedenom poradí) a spina bifida (10,9 % a 12,9 %, v uvedenom 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)		
Východiskový stav	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 platné hodnoty na začiatku liečby a v 24. týždni.

Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi účinnosti boli zmena poddajnosti močového mechúra oproti východiskového stavu, 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 začiatkom liečby 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 H₂O)†		
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 H₂O)†		
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 H₂O) 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 H₂O)†		
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)

Parameter	Deti vo veku 3 až < 12 rokov (N=43)* Priemer (ŠO)	Dospievajúci vo veku 12 až < 18 rokov (N=25)* Priemer (ŠO)
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.

Ciele hodnotenia hlásené v dotazníku pacientom alebo lekárom zahŕňali prijateľnosť, zmenu od vstupnej hodnoty v dotazníku inkontinencie pre pediatrických pacientov (*Pediatric Incontinence Questionnaire*, PIN-Q), zmenu od vstupnej hodnoty na škále celkového vnímania závažnosti pacientom (*Patient Global Impression of Severity Scale*, PGI-S) a škále klinicky celkového vnímania zmeny (*Clinician Global Impression of Change*, CGI-C) (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)	11,0 (10,0)
24. týždeň	30,6 (15,2)	23,8 (15,3)
Zmena od vstupnej hodnoty	2,0 (10,5)	13,5 (15,0)
95 % interval spoľahlivosti	(-2,4; 6,4)	(6,7; 20,4)
Celkové skóre na škále celkového vnímania závažnosti pacientom (PGI-S)†		
Vstupná hodnota	2,2 (0,8)	2,0 (2,9)
24. týždeň	2,6 (0,8)	1,4 (2,3)
Zmena od vstupnej hodnoty	0,3 (1,2)	-0,7 (3,8)
95 % interval spoľahlivosti	(-0,1; 0,8)	(-2,4; 0,9)
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/dospievajúci) 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

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre mirabegron vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v „liečbe idiopatického hyperaktívneho močového mechúra“ (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri v časti 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 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_{τ} 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_{τ} 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 tabliet alebo perorálnej suspenzie v rovnovážnom stave bol 3 – 4 hodiny.

Biologická dostupnosť liekovej formy perorálnej suspenzie je nižšia ako biologická dostupnosť tabliet. Pomer priemernej expozície (AUC_{τ}) 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 aj 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_{τ} 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 štúdií fázy 3 v pediatrickej populácii bol mirabegron podávaný s jedlom a bola preukázaná jeho bezpečnosť aj 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 1 670 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 ako v plazme.

Pediatrická populácia

Distribučný objem 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 distribučný objem.

Biotransformácia

Mirabegron sa metabolizuje viacerými metabolickými cestami vrátane dealkylácie, oxidácie, (priamej) glukuronidácie a hydrolýzy amidových väzieb. Mirabegron je hlavnou cirkulujúcou zložkou po podaní jednorazovej dávky ^{14}C -mirabegronu. V ľudskej plazme u 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 v 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 indikujú, 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 butyrylcholinesterázy, uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT) a pravdepodobne aj alkoholdehydrogenázy (ADH).

Polymorfizmus CYP2D6

U zdravých účastníkov, ktorí sú genotypovo pomalí metabolizéri substrátu CYP2D6 (používajúci ako náhradu inhibíciu CYP2D6), bola stredná $C_{\max}$ pre jednorazovú dávku 160 mg mirabegronu s okamžitým uvoľňovaním (IR) o 14 % vyššia a u AUC_{inf} o 19 % vyššia ako u účastníkov, 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

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 dennej dávke 25 mg do 12,2 % po dennej dávke 100 mg. Po podaní 160 mg ^{14}C -mirabegronu zdravým dobrovoľníkom sa približne 55 % rádioaktívne značenej látky 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 u pacientov so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou v súlade s alometrickými princípmi založenými na populačnej farmakokinetickej analýze. Na hodnoty zdanlivého klírensu mali významný dopad dávka, lieková forma 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 menej ako 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 ako 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 menej ako 18 rokov.

Rasa

Farmakokinetika mirabegronu u dospelých 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 m²) sa priemerná hodnota 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 m²) sa hodnota 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 m²) boli priemerné C_{max} vyššie o 92 % a AUC o 118 %. Mirabegron nebol skúmaný u pacientov s ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) ani u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu.

Porucha funkcie pečene

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

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). 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 (*maximum human recommended dose*, 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 pozorované pri 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 pozorované pri MHRD, zatiaľ čo u potkanov boli pozorované reverzibilné účinky na osifikáciu

(zvlnené rebrá, oneskorená osifikácia, zníženie počtu osifikovaných segmentov 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. 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.

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:

Vysokomolekulárne makrogoly
Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza
Hydroxypropylcelulóza
Butylhydroxytoluén
Stearát horečnatý
Koloidný, bezvodý oxid kremičitý

Filmový obal:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350 (polyetylén glykol/PEG)
Mastenec
Oxid železitý žltý (E172)
Oxid železitý červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30, 90 alebo 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním balených v blistroch OPA/Al/PVC//Al, v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica
Chorvátska republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

73/0087/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026