

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Mezyran 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem Mezyran 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem (mirabegron)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Mezyran ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Mezyran.

Detaljne upute o primjeni lijeka Mezyran, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Mezyran i za što se koristi?

Mezyran je generički lijek. To znači da je Mezyran esencijalno sličan referentnom lijeku Betmiga 25 mg; 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem, koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Mezyran se koristi za liječenje simptoma stanja koje se zove prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih. Ti simptomi uključuju: iznenadnu potrebu za pražnjenjem mokraćnog mjehura (nagon na mokrenje), potrebu za pražnjenjem mokraćnog mjehura češće nego li je to uobičajeno (povećana učestalost mokrenja), nemogućnost kontrole mokrenja (inkontinencija pri nagonu na mokrenje).

Kako djeluje Mezyran?

Djelatna tvar ovog lijeka je mirabegron. To je tvar koja opušta mišiće mokraćnog mjehura (takozvani agonist beta 3-adrenoreceptora) te tako smanjuje aktivnost prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura i liječi s time povezane simptome.

Kako se primjenjuje Mezyran?

Mezyran tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju se kroz usta. Tabletu treba uzeti s tekućinom i progutati cijelu. Tableta se ne smije drobiti ili žvakati. Mezyran se može uzimati s hranom ili bez nje.

Preporučena doza je jedna tableta od 50 mg jedanput na dan. Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Mezyran?

Budući da je Mezyran generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je ukupno šest kliničkih ispitivanja bioekvivalencije s različitim jačinama lijeka i pod različitim uvjetima. U tim ispitivanjima je dokazano da je lijek Mezyran bioekvivalentan referentnom lijeku Betmiga. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Mezyran?

Budući da je Mezyran generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Mezyran može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Mezyran odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Mezyran odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Betmiga. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Mezyran veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18. i 136/25.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Mezyran?

Kako bi se osiguralo da se Mezyran koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Mezyran, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Mezyran

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Mezyran 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Mezyran 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet u Republici Hrvatskoj izdano je 28. siječnja 2026. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Mezyran, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u veljači 2026.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Mezyran 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Mezyran 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
(mirabegron)**

Datum: Veljača 2026.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) je nositelju odobrenja Alpha-Medical d.o.o. 28. siječnja 2026. godine izdala Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Mezyran 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Mezyran 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

Ovaj lijek je indiciran za simptomatsko liječenje urgencije, povećane učestalosti mokrenja i/ili urgentne inkontinencije koja se javlja u odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja naveden je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u lijeku Mezyran je mirabegron. Mirabegron je snažan i selektivni agonist beta 3-adrenoreceptora. Mirabegron je izazvao opuštanje glatke muskulature mjehura u štakora i u izoliranom ljudskom tkivu, porast koncentracije cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) u tkivu mjehura štakora i relaksirajući učinak na funkcionalnim modelima mjehura štakora. Mirabegron je na modelima hiperaktivnog mjehura štakora povećao srednju vrijednost volumena urina po mikciji i smanjio učestalost kontrakcija bez uriniranja, bez djelovanja na tlak mokrenja ili rezidualni urin. Na modelu majmuna mirabegron je smanjio učestalost uriniranja. Ovi rezultati ukazuju da mirabegron poboljšava funkciju zadržavanja urina stimuliranjem beta 3-adrenoreceptora u mjehuru.

Mirabegron primijenjen u muškaraca sa simptomima donjeg urinarnog trakta i opstrukcijom na izlazu iz mjehura u dozama od 50 mg i 100 mg jedanput na dan kroz 12 tjedana, nije imao utjecaja na parametre cistometrije i njegova je primjena bila sigurna i dobro tolerirana. Učinak mirabegrona na maksimalnu brzinu protoka i tlak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka procijenjen je u ispitivanju urodinamike na 200 muških bolesnika sa simptomima donjeg mokraćnog sustava i opstrukcijom na izlazu iz mjehura. Primjena mirabegrona u dozama od 50 mg i 100 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana nije imala neželjenog učinka na maksimalnu brzinu protoka ili tlak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Mezyran 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Mezyran 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem u promet izdano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Betmiga 25 mg; 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem, nositelja odobrenja Astellas Pharma Europe B.V., koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2012. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Mezyran 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže 25 mg mirabegrona.

Mezyran 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem sadrže 50 mg mirabegrona.

Tablete su pakirane u Al/Al (OPA/Al/PVC-aluminij) blistere, u kutiju. Svaka kutija sadrži 30 tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tableta su makrogoli, visoke molekulske mase; mikrokristalična celuloza; hipromeloza; hidroksipropilceluloza; butilhidroksitoluen; magnezijev stearat; silicijev dioksid, koloidni, bezvodni. Pomoćne tvari u film ovojnici tableta su poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid, makrogol i talk te dodatno tablete od 50 mg sadrže i žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar mirabegron opisana je u Europskoj farmakopeji.

Mirabegron je bijeli do gotovo bijeli ili smeđe-bijeli kristalični prašak. Lako je topljiv u DMSO, topljiv u metanolu, umjereno topljiv u etanolu, gotovo netopljiv u vodi.

Za djelatnu tvar mirabegron korištena je ASMF (engl. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar mirabegron je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen s Ph. Eur. monografijom te je identičan zahtjevu kakvoće proizvođača djelatne tvari.

Priložen je opis metoda analize proizvođača lijeka. Metode su ili u skladu s Ph. Eur. ili su validirane od strane proizvođača djelatne tvari te transferirane na proizvođača lijeka.

Rezultati analize dostavljeni su za dvije serije djelatne tvari i u skladu su s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja djelatne tvari od 24 mjeseca uz čuvanje u dobro zatvorenom spremniku.

II.3 Lijek

Mezyran 25 mg tablete su duguljaste, bikonveksne, bijele do gotovo bijele tablete s produljenim oslobađanjem, dimenzija 5.7 mm x 12.8 mm, s utisnutom oznakom „1“ na jednoj strani.

Mezyran 50 mg tablete su duguljaste, bikonveksne, svijetlo žute tablete s produljenim oslobađanjem, dimenzija 5.7 mm x 12.8 mm.

Razvoj formulacije i proizvodnog postupka adekvatno je opisan. Kritični atributi kvalitete uzeti su u obzir kako bi se razvio generički lijek terapijski i farmaceutski ekvivalentan referentnom lijeku. U dokumentaciji su priloženi *in vitro* profili oslobađanja za pojedinu BE seriju testnog lijeka jačine 50 mg, odnosno 25 mg koja je uspoređena s BE serijama referentnog lijeka istovjetnih jačina. U *in vitro* uvjetima je potvrđena sličnost između BE

serije testnog i referentnog lijeka pojedine jačine u QC mediju/ pH 6,8 i pH 4,5 acetatnom puferu (f2 vrijednosti su bile iznad 50), dok sličnost nije potvrđena u pH 1,2 mediju. Međutim, bioekvivalencija za obje jačine lijeka je potvrđena *in vivo*. Provedeno je ukupno šest ispitivanja bioekvivalencije: za jačinu od 50 mg nakon jednokratnog doziranja u uvjetima natašte, nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti te nakon višekratnog doziranja natašte i za jačinu od 25 mg nakon jednokratnog doziranja u uvjetima natašte, nakon jednokratnog doziranja u stanju sitosti te nakon višekratnog doziranja natašte. Temeljem rezultata provedenih ispitivanja bioekvivalencije potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Mezyran s referentnim lijekom Betmiga 25 mg; 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem. Utjecaj alkohola procijenjen je prema zahtjevima EMA *Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms* te je zaključeno da prisutnost alkohola ne uzrokuje naglo otpuštanje mirabegrona iz lijeka.

Proizvodni postupak je vlažna granulacija nakon koje slijedi korak tabletiranja te oblaganja film ovojnicom. Obzirom na farmaceutski oblik lijeka radi se o nestandardnom postupku proizvodnje. Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka za pojedinu jačinu lijeka. Popisana su ispitivanja prikladna za predmetni farmaceutski oblik u skladu s Ph. Eur. i Q6A.

Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za po tri serije svake jačine lijeka prema predloženom zahtjevu kakvoće, uključujući i bioekvivalencijske i validacijske serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na tri serije obje jačine lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Dostavljeni su rezultati ispitivanja fotostabilnosti na temelju kojih je zaključeno da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja za Mezyran 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem te rok valjanosti od 30 mjeseci uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C za Mezyran 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem.

III. NEKLINIČKI PODACI

Mezyran je generički lijek referentnog lijeka Betmiga te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji mirabegrona, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Provedena je procjena rizika za okoliš predmetnog lijeka sukladno aktualnoj smjernici EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1- Corr. *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human*.

U dostavljenoj procjeni izračunata PEC_{sw} vrijednost koristeći zadani F_{pen} iznosi 0,25 µg/L što je iznad granice za ispitivanja faze II. Podnositelj navodi kako log P za mirabegron iznosi

2,06. Navedena vrijednost je ispod granice za ispitivanja sekundarnog trovanja i provedbu daljnje PBT procjene.

U priloženoj procjeni rizika za okoliš je navedeno kako sponzor namjerava provesti potrebne studije tla i sedimenta u skladu s preporukama važećih EMA smjernica za procjenu rizika za okoliš. Nositelj odobrenja obvezao se dostaviti rezultate tih studija i odgovarajuće ažurirati procjenu rizika za okoliš nakon provedbe ispitivanja.

IV. KLINIČKI PODACI

S obzirom na to da se radi o tabletama s produljenim oslobađanjem, za ovu generičku aplikaciju dostavljena su cjelovita završna izvješća o ukupno šest kliničkih ispitivanja bioekvivalencije provedenih s obje jačine predmetnog lijeka:

- za tabletu s produljenim oslobađanjem 50 mg provedena su sljedeća ispitivanja:
 - ispitivanje s jednom dozom natašte
 - ispitivanje s jednom dozom uz hranu
 - ispitivanje u dinamičkoj ravnoteži natašte
- za tabletu s produljenim oslobađanjem 25 mg provedena su sljedeća ispitivanja:
 - ispitivanje s jednom dozom natašte
 - ispitivanje s jednom dozom uz hranu
 - ispitivanje u dinamičkoj ravnoteži natašte

U provedenim ispitivanjima bioekvivalencije lijek Mezyran uspoređen je s referentnim lijekom *Betmiga prolonged-release tablets*, nositelja odobrenja Astellas Pharma Europe B.V., s tržišta Rumunjske i Danske.

1. Studija AZBE042220

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno, replikativno (2 tretmana, 4 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 50 mg natašte, u 54 odrasla zdrava ispitanika s periodom ispiranja od 10 dana. 48 ispitanika završilo je sva četiri perioda ispitivanja te je uključeno u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 144 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar mirabegron. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine $\pm$ SD, za t_{max} median i rapon), N=92:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	321.296 $\pm$ 155.855	359.645 $\pm$ 177.683	30.456 $\pm$ 20.123	4.00 (2.00 - 10.00)
Referentni	332.309 $\pm$ 161.008	371.371 $\pm$ 181.342	29.422 $\pm$ 19.410	4.00

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

lijek				(2.00 - 8.00)
*Omjer (90% CI)	94.94% 87.40% - 103.14%	95.01% 87.99% - 102.60%	103.31% 91.13% - 117.12%	---
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme od doziranja do postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

U ovom ispitivanju bioekvivalencije 90% interval pouzdanosti omjera T/R za C_{max}, AUC_{0-t} i AUC_{0-∞} je unutar prihvatljivog raspona od 80,00% do 125,00% te je time potvrđena bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 50 mg u uvjetima natašte.

2. Studija AZBE042221

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno, replikativno (2 tretmana, 4 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 50 mg u uvjetima uz hranu, u 54 odrasla zdrava ispitanika s periodom ispiranja od 12 dana. 46 ispitanika završilo je sva četiri perioda ispitivanja te je uključeno u farmakokinetičku i statističku analizu.

Prije primjene ispitivanih tretmana ispitanici su pojeli punomasni visokokaloričan obrok. Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 144 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar mirabegron. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine ± SD, za t_{max} median i rapon), N=92:

Tretman	AUC_{0-t} [ng/ml/h]	AUC_{0-∞} [ng/ml/h]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	116.115 ± 35.006	134.914 ± 38.102	6.035 ± 2.981	5.00 (3.00 - 8.00)
Referentni lijek	124.826 ± 42.732	143.467 ± 44.375	7.706 ± 4.736	5.00 (2.00 - 9.00)
*Omjer (90% CI)	94.61% (89.36% - 100.18%)	95.20% (90.31% - 100.37%)	82.28% (74.78% - 90.54%)	---
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC_{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u			

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

	beskonačno vrijeme.
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.
t_{max}	Vrijeme od doziranja do postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

* ln-transformirane vrijednosti

Dobiveni 90% interval pouzdanosti za C_{max} iznosio je 74,78% - 90,54%, što je unutar dopuštenog proširenja granica za C_{max}, izračunatog temeljem njegove intra-individualne varijabilnosti. 90%- interval pouzdanosti za AUC_{0-t} i AUC_{0-∞} iznosio je 89,36% - 100,18% odnosno 90,31% - 100,37%, što je unutar standardnih granica za dokaz bioekvivalencije od 80,00 – 125,00%. Ovime je potvrđena bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 50 mg u uvjetima uz hranu.

3. Studija AZBE102204

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence), potpuno replikativno ispitivanje bioekvivalencije tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 50 mg u stanju dinamičke ravnoteže u uvjetima natašte u 36 odraslih zdravih ispitanika s periodom ispiranja od 10 dana. 35 ispitanika završilo je oba perioda ispitivanja te je uključeno u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 9 dana tijekom kojih su ispitanici uzimali lijek. Posljednja dva dana svakog perioda provedeno je puno farmakokinetičko profiliranje dva dozna intervala. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar mirabegron. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine ± SD), N=70:

Tretman	AUC_{0-τ} [ng/ml/h]	C_{max,ss} ng/ml	C_{τ,ss} ng/ml	t_{max,ss} [h]
Ispitivani lijek	404.904 ± 111.965	47.937 ± 22.746	10.584 ± 2.863	4.00 (2.50 - 6.00)
Referentni lijek	457.823 ± 145.916	53.469 ± 30.176	11.756 ± 3.147	4.50 (1.50 - 7.00)
*Omjer (90% CI)	89.37% 85.75% - 93.14%	95.08% 86.74% - 104.23%	90.09% 87.36% - 92.90%	---
AUC_{0-τ}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi u doznom intervalu.			
C_{max,ss}	Vršna koncentracija analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.			
C_{τ,ss}	Koncentracija analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže na kraju doznog intervala.			
t_{max,ss}	Vrijeme od doziranja do postizanja vršne koncentracije analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.			

* ln-transformirane vrijednosti

Bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 50 mg u stanju dinamičke ravnoteže je potvrđena za primarne PK parametre $AUC_{0-t,ss}$, $C_{t,ss}$, i $C_{max,ss}$ (90% interval pouzdanosti unutar standardnog raspona prihvatljivosti od 80,00% – 125,00%).

4. Studija AZBE042222

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno, replikativno (2 tretmana, 4 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 25 mg u uvjetima natašte, u 42 odrasla zdrava ispitanika s periodom ispiranja od 14 dana. 34 ispitanika završila su sva četiri perioda ispitivanja te su uključeni u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 168 sati nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar mirabegron. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine $\pm$ SD, za t_{max} median i rapon), N=34:

Tretman	AUC_{0-t} [ng/ml/h]	$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml/h]	C_{max} [ng/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	171826.5 $\pm$ 80025.9	190170.4 $\pm$ 89578.5	13772.3 $\pm$ 9029.2	4.00 (1.00 - 7.00)
Referentni lijek	185370.0 $\pm$ 78032.0	204379.4 $\pm$ 85899.4	16371.7 $\pm$ 9435.4	4.00 (2.00 - 7.00)
*Omjer (90% CI)	91.87% (85.54% - 98.66%)	92.02% (86.01% - 98.45%)	83.91% (72.18% - 97.55%)	---
AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
$AUC_{0-\infty}$	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Dobiveni 90% interval pouzdanosti za C_{max} bio je unutar proširenih granica prihvatljivosti, dopuštenih temeljem njegove intra-individualne varijabilnosti. 90% interval pouzdanosti za AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$ bio je unutar standardnog raspona od 80,00 - 125,00%. Ovime je potvrđena bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 25 mg u uvjetima natašte.

5. Studija AZBE042223

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno, replikativno (2 tretmana, 4 perioda, 2 sekvence) ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 25 mg u uvjetima uz hranu, u 42 odrasla

zdrava ispitanika s periodom ispiranja od 14 dana. 34 ispitanika završila su sva četiri perioda ispitivanja, a 33 ispitanika su uključena u farmakokinetičku i statističku analizu.

Prije primjene ispitivanih tretmana ispitanici su pojeli punomasni visokokaloričan obrok. Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 168 sati nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar mirabegron. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine $\pm$ SD, za $t_{\max}$ median i rapon), N=66:

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	57825.7 $\pm$ 19628.4	65664.3 $\pm$ 21718.9	2685.9 $\pm$ 1102.6	5.00 (3.00 - 10.00)
Referentni lijek	58318.8 $\pm$ 24296.4	67920.4 $\pm$ 25354.0	3193.5 $\pm$ 1769.3	5.00 (1.00 - 9.00)
*Omjer (90% CI)	95.09% (90.25%-100.19%)	95.13% (90.43%-100.08%)	96.85% (91.86%-102.11%)	---
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* In-transformirane vrijednosti

U ovom ispitivanju bioekvivalencije 90% interval pouzdanosti omjera T/R za C_{max}, AUC_{0-t} i AUC_{0-∞} bio je unutar prihvatljivog raspona od 80,00% do 125,00% te je time potvrđena bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 25 mg u uvjetima uz hranu.

6. Studija AZBE122402

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 tretmana, 2 perioda, 2 sekvence), potpuno replikativno ispitivanje bioekvivalencije tableta s produljenim oslobađanjem ispitivanog i referentnog lijeka jačine 25 mg u stanju dinamičke ravnoteže u uvjetima natašte, u 48 odraslih zdravih ispitanika s periodom ispiranja od 10 dana. 46 ispitanika završilo je oba perioda ispitivanja te je uključeno u farmakokinetičku i statističku analizu.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 9 dana tijekom kojih su ispitanici uzimali lijek. Posljednja dva dana svakog perioda provedeno je puno farmakokinetičko profiliranje dva dozna intervala. U uzorcima plazme određivana je djelatna tvar mirabegron. Nije bilo devijacija od protokola koje su mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri (netransformirane vrijednosti, aritmetičke sredine $\pm$ SD), N=92:

Tretman	AUC_{0-τ,ss} [ng/ml/h]	C_{max,ss} ng/ml	C_{τ,ss} ng/ml	t_{max,ss} [h]
Ispitivani lijek	155268.535 $\pm$ 59174.022	17768.955 $\pm$ 10612.968	4016.524 $\pm$ 1493.237	4.50 (2.50 - 6.00)
Referentni lijek	164412.286 $\pm$ 54130.585	18874.345 $\pm$ 9251.319	4270.477 $\pm$ 1412.314	4.50 (1.00 - 8.00)
*Omjer (90% CI)	93.03% 89.23% - 96.99%	89.83% 82.38% - 97.96%	92.97% 89.92% - 96.12%	
AUC_{0-τ}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi u doznom intervalu.			
C_{max,ss}	Vršna koncentracija analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.			
C_{τ,ss}	Koncentracija analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže na kraju doznog intervala.			
t_{max,ss}	Vrijeme od doziranja do postizanja vršne koncentracije analita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.			

* ln-transformirane vrijednosti

Bioekvivalencija između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 25 mg u stanju dinamičke ravnoteže je potvrđena za primarne PK parametre AUC_{0-τ,ss}, C_{τ,ss}, i C_{max,ss} (90% interval pouzdanosti unutar standardnog raspona prihvatljivosti od 80,00% – 125,00%).

Temeljem dostavljenih rezultata ispitivanja bioekvivalencije obje jačine ispitivanog lijeka smatraju se bioekvivalentnima odgovarajućim jačinama referentnog lijeka.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan*, RMP)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Mezyran.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate dvaju ispitivanja razumljivosti upute o lijeku koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Mezyran odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Betmiga 25 mg; 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom na to da se radi o farmaceutskom obliku tablete s produljenim oslobađanjem, provedeno je ukupno šest kliničkih ispitivanja bioekvivalencije (s jačinama lijeka od 50 mg i 25 mg) kojima je potvrđena bioekvivalentnost lijeka Mezyran s referentnim lijekom Betmiga.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Mezyran 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem i Mezyran 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem dana 28. siječnja 2026. godine.