

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Minkonti 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 50 mg mirabegrona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Svijetlo žuta, duguljasta, bikonveksna filmom obložena tableta, dimenzija otprilike 6 × 13 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Minkonti tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su za simptomatsko liječenje urgencije, povećane učestalosti mokrenja i/ili urgentne inkontinencije koja se javlja u odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije bolesnike)

Preporučena doza iznosi 50 mg jedanput na dan.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega i jetre

Mirabegron nije ispitivan u bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), u bolesnika koji su zahtijevali hemodijalizu, ili bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), stoga se ne preporučuje njegova primjena u tim populacijama bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Sljedeća tablica navodi preporučene dnevne doze za odrasle bolesnike s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Tablica 1: Preporuke za dnevno doziranje za odrasle bolesnike s preaktivnim mokraćnim mjehurom s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Parametar	Klasifikacija	Doza (mg)
Oštećenje funkcije bubrega ⁽¹⁾	Blago/Umjereno*	50
	Teško**	25
	Završni stadij bubrežne bolesti (ESRD)	Ne preporučuje se

Parametar	Klasifikacija	Doza (mg)
Oštećenje funkcije jetre ⁽²⁾	Blago*	50
	Umjereno**	25
	Teško	Ne preporučuje se

1. Blago/umjereno: procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 30 do 89 ml/min/1,73 m²; Teško: eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

2. Blago: Child-Pugh stadij A; Umjereno: Child-Pugh stadij B; Teško: Child-Pugh stadij C.

* U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim oštećenjem funkcije jetre koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, preporučena doza je ne više od 25 mg.

** Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A.

Bolesnike liječene dozom od 25 mg treba savjetovati da koriste druge lijekove koji sadrže mirabegron od 25 mg, a koji su dostupni na tržištu. Tableta od 50 mg nije namijenjena za dijeljenje kako bi se dobila doza od 25 mg.

Spol

Dozu nije potrebno prilagođavati prema spolu bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost mirabegrona u djece mlađe od 18 godine još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tabletu treba uzeti s tekućinom, progutati je cijelu bez žvakanja, dijeljenja ili drobljenja jer to može utjecati na njezina svojstva. Minkonti se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška nekontrolirana hipertenzija definirana kao sistolički krvni tlak ≥ 180 mm Hg i /ili dijastolički krvni tlak ≥ 110 mm Hg.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje bubrega

Mirabegron nije ispitivan kod bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) (eGFR <15 ml/min/1,73 m²), ili bolesnicima koji zahtijevaju hemodijalizu te se stoga ne preporučuje njegova primjena u toj populaciji bolesnika. Podaci o primjeni su ograničeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²); na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima farmakokinetike (vidjeti dio 5.2) kod ovih se bolesnika preporučuje doza od 25 mg jednom dnevno. Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje jetre

Mirabegron nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga ne preporučuje njegova primjena u toj populaciji bolesnika. Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu i u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Hipertenzija

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih

Mirabegron može povišiti krvni tlak. Krvni tlak se treba izmjeriti na početku liječenja te se redovito pratiti tijekom liječenja mirabegronom, posebice u bolesnika s hipertenzijom.

Podaci o primjeni su ograničeni kod bolesnika s hipertenzijom stadija 2 (sistolički tlak ≥ 160 mm Hg ili dijastolički tlak ≥ 100 mm Hg).

Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora (engl. neurogenic detrusor overactivity, NDO) u pedijatrijskoj populaciji

Mirabegron može povišiti krvni tlak u pedijatrijskih bolesnika. Povećanja krvnog tlaka mogu biti veća u djece (od 3 do manje od 12 godina) nego kod adolescenata (od 12 do manje od 18 godina). Potrebno je izmjeriti krvni tlak na početku liječenja te redovito pratiti tijekom liječenja mirabegronom.

Bolesnici s urođenim ili stečenim produljenjem QT intervala

U kliničkim ispitivanjima mirabegron u terapijskim dozama nije pokazao klinički relevantno produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Međutim, budući da bolesnici, kod kojih je bilo poznato da imaju produljenje QT intervala ili bolesnici koji su uzimali lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval, nisu bili uključeni u ova ispitivanja, djelovanje mirabegrona na takve bolesnike nije poznato. Potreban je oprez kada se mirabegron primjenjuje kod ovih bolesnika.

Bolesnici s opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura i bolesnici koji uzimaju antimuskarinske lijekove zbog sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (OAB, engl. overactive bladder)

Zabilježena je retencija urina u bolesnika s opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura (BOO, engl. *bladder outlet obstruction*) i u bolesnika koji uzimaju antimuskarinske lijekove za liječenje OAB-a u bolesnika koji su uzimali mirabegron, nakon stavljanja lijeka u promet. Kontrolirano kliničko ispitivanje vezano uz sigurnost u bolesnika s BOO nije pokazala povećanu učestalost retencije urina u bolesnika liječenih lijekom mirabegron; ipak, mirabegron se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s klinički značajnom BOO. Mirabegron se također treba primjenjivati s oprezom i u bolesnika koji uzimaju antimuskarinske lijekove za liječenje OAB-a.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci *in vitro*

Mirabegron se transportira i metabolizira u organizmu putem nekoliko načina. Mirabegron je supstrat citokroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilholinesteraze, uridindifosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), transporter staničnog efluksa P-glikoprotein (P-gp) i kationski organski transporteri staničnog influksa (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Ispitivanja mirabegrona na mikrosomima ljudske jetre i ljudskih rekombinantnih enzima CYP pokazala su da je mirabegron umjereni i vremenski ovisni inhibitor CYP2D6 i slab inhibitor CYP3A. Mirabegron je u visokim koncentracijama inhibirao transport lijeka posredovan P-gp-om.

Podaci *in vivo*

Interakcije s drugim lijekovima

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku mirabegrona i učinak mirabegrona na farmakokinetiku drugih lijekova ispitivan je primjenom jednostruke i višestruke doze. Najveći dio interakcija s drugim lijekovima ispitivan je primjenom doze od 100 mg mirabegrona danog kao tablete sa sistemom kontrolirane oralne apsorpcije (OCAS, engl. *oral controlled absorption system*). Ispitivanja interakcije mirabegrona s metoprololom i metforminom koristila su mirabegron s neposrednim oslobađanjem (IR, engl. *immediate release*) od 160 mg.

Ne očekuje se klinički značajna interakcija između mirabegrona i lijekova koji inhibiraju, induciraju ili su supstrat u reakcijama za jedan od izoenzima CYP ili staničnim transporterima, osim inhibicijskog učinka mirabegrona na metabolizam supstrata CYP2D6.

Učinak inhibitora enzima

Ekspozicija mirabegronu (AUC) porasla je 1,8 puta u prisustvu snažnog inhibitora CYP3A/P-gp ketokonazola u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se mirabegron kombinira s inhibitorima CYP3A i/ili P-gp. Ipak, kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR 30 do 89 ml/min/1,73 m²) ili blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, poput itraconazola, ketokonazola, ritonavira i klaritromicina, preporučena doza je 25 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Mirabegron se ne preporučuje kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²) ili kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Učinak induktora enzima

Tvari koje induciraju CYP3A ili P-gp snižavaju koncentraciju mirabegrona u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu mirabegrona kada se primjenjuje s terapijskim dozama rifampicina ili drugih induktora CYP3A ili P-gp.

Učinak polimorfizma CYP2D6

Genetski polimorfizam CYP2D6 je imao minimalan učinak na srednju vrijednost ekspozicije plazme mirabegronu (vidjeti dio 5.2). Ne očekuje se interakcija mirabegrona s poznatim inhibitorima CYP2D6, niti je ona ispitivana. Nema potrebe prilagođavati dozu mirabegrona kada se primjenjuje s inhibitorima CYP2D6 ili kod bolesnika koji slabo metaboliziraju supstrat CYP2D6.

Učinak mirabegrona na supstrate CYP2D6

U zdravih dobrovoljaca, inhibitorski potencijal mirabegrona prema CYP2D6 je umjeren i aktivnost CYP2D6 se oporavlja unutar 15 dana nakon prekida primjene mirabegrona. Višekratno doziranje jednom dnevno mirabegrona IR rezultiralo je 90%-tnim povećanjem C_{max} i 229%-tnim povećanjem AUC nakon jednokratne doze metoprolola. Višekratno dnevno doziranje mirabegrona rezultiralo je 79%-tnim povećanjem C_{max} i 241%-tnim povećanjem AUC nakon jednokratne doze dezipramina.

Savjetuje se oprez ako se mirabegron istodobno primjenjuje s lijekovima koji imaju uski terapijski indeks i kada se metaboliziraju pomoću CYP2D6, kao što su tioridazin, antiaritmici tipa 1C (npr. flekainid, propafenon) i triciklički antidepresivi (npr. imipramin, dezipramin). Oprez se također savjetuje pri istodobnoj primjeni mirabegrona sa supstratima CYP2D6 kojima se individualno titrira doza.

Učinak mirabegrona na transportere

Mirabegron je slabi inhibitor P-gp. Mirabegron je povećao C_{max} i AUC za 29% odnosno 27%, za P-gp supstrat digoksina u zdravih dobrovoljaca. Za bolesnike koji započinju liječenje kombinacijom mirabegrona i digoksina, potrebno je inicijalno propisati najnižu dozu digoksina. Potrebno je pratiti koncentraciju digoksina u serumu i dobivene rezultate koristiti za titraciju digoksina, da bi se postigao željeni klinički učinak. Inhibicijski potencijal mirabegrona na P-gp treba uzeti u obzir kada se mirabegron kombinira s osjetljivim supstratima P-gp, npr. dabigatranom.

Druge interakcije

Nisu zabilježene klinički relevantne interakcije kada se mirabegron primjenjivao istodobno s terapijskim dozama solifenacina, tamsulozina, varfarina, metformina ili s kombiniranim oralnim kontracepcijskim lijekovima koji su sadržavali etinilestradiol i levonorgestrel. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

Povećanje ekspozicije mirabegronu zbog interakcije s drugim lijekovima može biti povezano s ubrzanjem pulsa.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti Minkonti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni mirabegrona u trudnica ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Minkonti se ne preporučuje koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Mirabegron se izlučuje u mlijeko glodavaca i stoga se predviđa da će biti prisutan i u majčinom mlijeku u ljudi (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja radi procjene utjecaja mirabegrona na stvaranje majčinog mlijeka kod ljudi, njegove prisutnosti u majčinom mlijeku ili njegovu učinu na dojenje djeteta.

Minkonti se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nije utvrđen učinak primjene mirabegrona na plodnost kod životinja (vidjeti dio 5.3). Učinak mirabegrona na plodnost ljudi još nije utvrđen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Minkonti ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Sigurnost primjene mirabegrona procijenjena je na 8433 odraslih bolesnika s OAB-om, od kojih je 5648 primilo najmanje jednu dozu mirabegrona u fazi 2/3 kliničkog programa, a 622 bolesnika je primalo mirabegron najmanje 1 godinu (365 dana). U 3 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 tjedana, kod 88% bolesnika liječenje ovim lijekom provedeno je do kraja, a kod 4% bolesnika ono je prekinuto zbog nuspojava. Većina nuspojava bila je po težini blaga do umjerena.

Najčešće nuspojave prijavljene su kod odraslih bolesnika koji su liječeni s 50 mg mirabegrona tijekom 3 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 tjedana, bile su tahikardija i infekcije urinarnog trakta. Učestalost tahikardije bila je 1,2% kod bolesnika koji su primali 50 mg mirabegrona. Tahikardija je dovela do prekida liječenja kod 0,1% bolesnika koji su primali 50 mg mirabegrona. Učestalost infekcija urinarnog trakta bila je 2,9% kod bolesnika koji su primali 50 mg mirabegrona. Niti jedan od tih bolesnika nije morao prekinuti primanje 50 mg mirabegrona zbog infekcija urinarnog trakta. Ozbiljne nuspojave uključivale su fibrilaciju atrijsku (0,2%).

Nuspojave primijećene tijekom jednogodišnjeg (dugoročnog) aktivno kontroliranog (muskarinskim antagonistima) ispitivanja bile su po tipu i težini slične onima u tri dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 tjedana.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave zabilježene tijekom primjene mirabegrona u odraslih s OAB-om u 3 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III u trajanju od 12 tjedana.

Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja po učestalosti, nuspojave se navode prema opadanju ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskog sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcije urinarnog trakta	Vaginalna infekcija Cistitis			
Psihijatrijski poremećaji					Nesanica* Konfuzija*
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja* Omaglica*				
Poremećaji očiju			Edem kapaka		
Srčani poremećaji	Tahikardija	Palpitacije Fibrilacija atrija			
Krvožilni poremećaji				Hipertenzivna kriza*	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina* Konstipacija * Proljev*	Dispepsija Gastritis	Edem usana		
Poremećaji jetre i žuči		Porast GGT-a Porast AST-a Porast ALT-a			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija Osip Makularni osip Papularni osip Pruritus	Leukocitoklasti - čni vaskulitis Purpura Angioedem*		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Oticanje zglobova			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Retencija urina*		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Vulvovaginaln i svrbež			
Pretrage		Porast krvnog tlaka			

* primijećene nakon stavljanja lijeka u promet

Pedijatrijska populacija

Sigurnost tableta i oralne suspenzije mirabegrona procijenjena je u 86 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina s NDO u 52-tjednom, otvorenom, početno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju titracije doze. Najčešće prijavljene nuspojave primijećene u pedijatrijskoj populaciji bile su infekcije urinarnog trakta, konstipacija i mučnina.

U pedijatrijskih bolesnika s NDO nisu zabilježene teške nuspojave lijeka.

Općenito, sigurnosni profil u djece i adolescenata sličan je onom uočenom u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Mirabegron je primjenjivan na zdravim odraslim dobrovoljcima u pojedinačnim dozama do 400 mg. U toj dozi prijavljene nuspojave uključivale su palpitacije (1 od 6 ispitanika) i ubrzanje pulsa preko 100 otkucaja u minuti (3 od 6 ispitanika). Višekratne doze mirabegrona do 300 mg na dan kroz 10 dana izazvale su ubrzanje pulsa i porast sistoličkog krvnog tlaka, kada je lijek primjenjivan na zdravim odraslim dobrovoljcima.

Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko i potpuno. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje brzine pulsa, krvnog tlaka i EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici, urinarni spazmolitici ATK oznaka: G04BD12.

Mehanizam djelovanja

Mirabegron je snažan i selektivni agonist beta 3-adrenoreceptora. Mirabegron je izazvao opuštanje glatke muskulature mjehura u štakora i u izoliranom humanom 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 uriniranja po mikciji i smanjio učestalost kontrakcija bez uriniranja, bez djelovanja na tlak mokrenja ili rezidualni urin. Na modelu mjehura majmuna mirabegron je smanjio učestalost uriniranja. Ovi rezultati ukazuju da mirabegron poboljšava funkciju zadržavanja urina stimuliranjem beta 3-adrenoreceptora u mjehuru.

Tijekom faze zadržavanja urina, kada se on akumulira u mjehuru, prevladava stimulacija simpatičkog živčanog sustava. Noradrenalin se oslobađa iz živčanih završetaka dovodeći do aktivacije pretežno beta adrenoreceptora u muskulaturi mjehura, i posljedične relaksacije glatke muskulature mjehura. Tijekom faze pražnjenja mjehura, mjehur je prvenstveno pod kontrolom parasimpatičkog živčanog sustava. Acetilholin, otpušten iz zdjelčnih živčanih završetaka, stimulira M2 i M3 kolinergične receptore potičući time kontrakciju mjehura. Aktivacija puta prijenosa živčanog impulsa preko M2-receptora također inhibira porast koncentracije cAMP induciranog stimulacijom beta 3-adrenoreceptora. Zato stimulacija beta 3-adrenoreceptora ne utječe na proces pražnjenja mjehura. Ovo je potvrđeno na štakorima s parcijalnom opstrukcijom uretre, kod kojih je mirabegron smanjio

učestalost kontrakcija mjehura bez pražnjenja mjehura, ne utječući na volumen pražnjenja mjehura po mikciji, tlak uriniranja ili volumen rezidualnog urina.

Farmakodinamički učinci

Urodinamika

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. U ovom ispitivanju na muškim bolesnicima sa simptomima donjeg urinarnog trakta/opstrukcije na izlazu iz mjehura, prilagođena srednja (SE) vrijednost razlike rezidualnog volumena (ml) nakon mokrenja, od polaznih vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja, iznosila je 0,55 (10,702), 17,89 (10,190) odnosno 30,77 (10,598) za placebo skupinu, odnosno mirabegron 50 mg i mirabegron 100 mg liječenih skupina.

Učinak na QT-interval

Mirabegron u dozama od 50 mg ili 100 mg nije imao učinka na QT-interval, pojedinačno korigiran prema frekvenciji srčanih otkucaja (QTcI interval) kada je bio procjenjivan bilo po spolu ili sveukupno po skupinama.

U temeljitom ispitivanju QT (TQT) ($n = 164$ zdravih muških i $n = 153$ zdravih ženskih ispitanika dobrovoljaca srednje dobi 33 godine) procjenjivao se učinak ponovljenih oralnih doza mirabegrona u indiciranoj dozi (50 mg jedanput na dan) i 2 suprat terapijske doze (100 i 200 mg jedanput na dan) na QTcI interval. Suprat terapijske doze predstavljale su oko 2,6 puta odnosno 6,5 puta veću ekspoziciju od terapijske doze. Pojedinačna doza od 400 mg moksifloksacina korištena je kao pozitivna kontrola. Svaka razina doze mirabegrona i moksifloksacina ocjenjivana je odvojeno, svaka u svojoj terapijskoj skupini, s placebo-kontrolnom skupinom (paralelno križno ispitivanje). I kod muškaraca i kod žena na kojima je primijenjen mirabegron u dozama od 50 i 100 mg najveća razlika u QTcI intervalu nije bila veća od 10 msek (gornja granica jednostranog 95% CI) u bilo kojem trenutku mjerenja u usporedbi s placebo skupinom. Kod žena kojima je primijenjen mirabegron u dozi od 50 mg, razlika srednje vrijednosti naspram placebo skupine za QTcI interval 5 sati nakon primjene doze, iznosila je 3,67 msek (gornja granica jednostranog 95% CI 5,72 msek). Kod muškaraca razlika je iznosila 2,89 msek (gornja granica jednostranog 95% CI 4,90 msek). U dozi od 200 mg mirabegrona QTcI interval nije prelazio 10 msek u niti jednom trenutku kod muškaraca, dok je kod žena gornja granica jednostranog 95 % CI prelazila 10 msek između 0,5–6 sati, s maksimalnom razlikom u placebo skupini nakon 5 sati, dok je srednja vrijednost učinka bila 10,42 msek (gornja granica jednostranog 95 % CI 13,44 msek). Rezultati za QTcF i QTcIf bili su sukladni rezultatima za QTcI.

U ovom TQT ispitivanju mirabegron je ubrzao frekvenciju srca na EKG-u na način ovisno o dozi, u ispitivanom rasponu doza od 50 do 200 mg. Maksimalna srednja vrijednost razlike frekvencije srca u zdravih dobrovoljaca u odnosu na placebo kretala se između 6,7 otkucaja u minuti uz 50 mg mirabegrona, do 17,3 otkucaja u minuti uz 200 mg mirabegrona.

Učinak na frekvenciju pulsa i krvni tlak odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mjehura

Kod bolesnika s OAB-om (srednje dobi od 59 godina) ispitivanih tijekom 12 tjedana dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 3, koji su primali 50 mg mirabegron jedanput na dan, zabilježen je porast srednje vrijednosti razlike u odnosu na placebo u brzini pulsa od oko 1 otkucaj u minuti i sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od oko 1 mm Hg ili manje. Promjene u frekvenciji pulsa i krvnog tlaka bile su reverzibilne nakon prekida liječenja.

Učinak na intraokularni tlak (IOT)

Mirabegron primjenjivan kod zdravih odraslih ispitanika u dozi od 100 mg jedanput dnevno nakon 56 dana nije utjecao na porast IOT-a. U ispitivanju faze 1 procjene učinka mirabegrona na IOT korištenjem aplanacijskog tonometra po Goldmannu kod 310 zdravih ispitanika, doza mirabegrona od 100 mg nije bila inferiorna placebo za primarni ishod razlike liječenja u srednjoj vrijednosti promjene od početnih prosječnih vrijednosti IOT-a za ispitanike i vrijednosti nakon 56 dana liječenja; gornja granica dvostranog 95% CI razlike liječenja između 100 mg mirabegrona i placebo iznosila je 0,3 mm Hg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost mirabegrona ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 tjedana, za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura sa simptomima nagona na mokrenje i učestalog mokrenja s inkontinencijom ili bez inkontinencije. Ispitivanje je uključivalo ženske (72%) i muške (28%) bolesnike srednje dobi od 59 godina (u rasponu od 18 do 95 godina). Ispitivana populacija sastojala se od oko 48% bolesnika koji prethodno nisu primali antimuskarinsku terapiju, te oko 52% bolesnika koji su ranije liječeni s antimuskarinskim lijekovima. U jednom ispitivanju 495 bolesnika primalo je aktivni kontrolni lijek (tolterodin u obliku pripravka s produljenim oslobađanjem).

Višestruki primarni ishodi djelotvornosti bili su (1) promjena od početne vrijednosti do kraja liječenja u srednjoj vrijednosti broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata, te (2) promjena od početne vrijednosti do kraja liječenja u srednjoj vrijednosti broja mikcija tijekom 24 sata, na temelju vođenja dnevnika mikcije kroz 3 dana. Mirabegron je pokazao statistički značajno poboljšanje u usporedbi s placebo kako za višestruke primarne, tako i za sekundarne ishode ispitivanja (vidjeti Tablice 2 i 3).

Tablica 2: Višestruki primarni i izabrani sekundarni ishodi djelotvornosti na kraju liječenja za objedinjene rezultate ispitivanja u odraslih

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Srednja vrijednost broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Višestruki primarni)		
N	878	862
Srednja početna vrijednost	2,73	2,71
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,10	-1,49
Srednja razlika vrijednosti od placebo* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-vrijednost	--	<0,001‡
Srednja vrijednost broja mikcija tijekom 24 sata (FAS) (Višestruki primarni)		
N	1328	1324
Srednja početna vrijednost	11,58	11,70
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,20	-1,75
Srednja razlika vrijednosti od placebo* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-vrijednost	--	<0,001‡
Srednja vrijednost volumena mokrenja (ml) po mikciji (FAS) (Sekundarni)		
N	1328	1322
Srednja početna vrijednost	159,2	159,0
Srednja promjena od početne vrijednosti*	9,4	21,4
Srednja razlika vrijednosti od placebo* (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-vrijednost	--	<0,001‡
Srednja vrijednost razine urgencije (FAS) (Sekundarni)		
N	1325	1323

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Srednja početna vrijednost	2,39	2,42
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,15	-0,26
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-vrijednost	--	<0,001‡
Srednja vrijednost broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Sekundarni)		
N	858	834
Srednja početna vrijednost	2,42	2,42
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,98	-1,38
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-vrijednost	--	<0,001‡
Srednja vrijednost broja epizoda urgencije stupnja 3 ili 4 tijekom 24 sata (FAS) (Sekundarni)		
N	1324	1320
Srednja početna vrijednost	5,61	5,80
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,29	-1,93
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-vrijednost	--	<0,001‡
Zadovoljstvo liječenjem – vizualna analogna skala (FAS) (Sekundarni)		
N	1195	1189
Srednja početna vrijednost	4,87	4,82
Srednja promjena od početne vrijednosti*	1,25	2,01
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-vrijednost	--	<0,001†

Objedinjeni rezultati ispitivanja uključivali su rezultate ispitivanja 046 (Europa/Australija), 047 (Sjeverna Amerika) i 074 (Europa/Sjeverna Amerika).

* najmanji kvadrati srednje vrijednosti prilagođeni za početnu vrijednost, spol i ispitivanje.

† Statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 bez prilagođavanja zbog multipliciteta.

‡ Statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 s prilagođavanjem zbog multipliciteta.

FAS: Analiza svih prikupljenih podataka (engl. Full Analysis Set), svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slijepo ispitivanog lijeka i kod kojih je provedeno mjerenje mikcije u dnevniku početnih vrijednosti, i najmanje 1 mjerenje mikcije u dnevniku kontrolnih pregleda s mjerenjem mikcije.

FAS-I: Podskupina FAS koja je također imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja početnih vrijednosti.

CI: Interval pouzdanosti

Tablica 3: Višestruki primarni i izabrani sekundarni ishodi djelotvornosti na kraju liječenja u ispitivanjima 046, 047 i 074 u odraslih

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Srednja vrijednost broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Višestruki primarni)							
N	291	293	300	325	312	262	257
Početna srednja vrijednost	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Srednja promjena	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
od početne vrijednosti*							
Srednja razlika od placeba*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p- vrijednost	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Srednji broj mikcija tijekom 24 sata (FAS) (Višestruki primarni)							
N	480	473	475	433	425	415	426
Početna srednja vrijednost	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Srednja razlika od placeba*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p- vrijednost	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Srednji volumen mokrenja (ml) po mikciji (FAS) (Sekundarni)							
N	480	472	475	433	424	415	426
Početna srednja vrijednost	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Srednja promjena od početne vrijednosti*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Srednja razlika od placeba*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95%-tni interval pouzdanosti	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p- vrijednost	--	<0,001‡	<0,001†	--	0,001‡	--	<0,001‡
Srednja razina urgencije (FAS) (Sekundarni)							
N	480	472	473	432	425	413	426
Srednja početna vrijednost	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Srednja promjena od početne	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
vrijednosti*							
Srednja razlika od placeba*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p- vrijednost	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	<0,001§
Srednji broj epizoda inkontinencije zbog urgencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Sekundarni)							
N	283	286	289	319	297	256	251
Srednja početna vrijednost	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Srednja razlika od placeba*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p- vrijednost	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Srednji broj epizoda urgencije stupnja 3 ili 4 tijekom 24 sata (FAS) (Sekundarni)							
N	479	470	472	432	424	413	426
Srednja početna vrijednost	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Srednja razlika od placeba*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, 0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p- vrijednost	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Zadovoljstvo liječenjem – vizualna analogna skala (FAS) (Sekundarni)							
N	428	414	425	390	387	377	388
Srednja početna vrijednost	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Srednja promjena od početne vrijednosti*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Srednja razlika od placeba*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95%-tni interval pouzdanosti	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p- vrijednost	--	0,001†	0,008†	--	<0,001†	--	<0,001†

* najmanji kvadrati srednje vrijednosti prilagođene za polaznu vrijednost, spol i geografsku regiju.

† Statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 bez prilagođavanja multipliciteta.

‡ Statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 s prilagođavanjem multipliciteta.

§ Nije statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 s prilagođavanjem multipliciteta.

FAS: Analiza svih prikupljenih podataka (engl. Full Analysis Set), svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slijepo ispitivanog lijeka i kod kojih je provedeno mjerenje mikcije u dnevniku početnih vrijednosti, i najmanje 1 mjerenje mikcije u dnevniku kontrolnih pregleda s mjerenjem mikcije.

FAS-I: Podskupina FAS koja je također imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja početnih vrijednosti.

50 mg mirabegrona jedanput na dan bilo je djelotvorno u vrijeme prvog mjerenja rezultata nakon navršanih 4 tjedna liječenja, njegova djelotvornost je održana tijekom svih 12 tjedana liječenja. Randomizirano, aktivno kontrolirano dugoročno ispitivanje pokazalo je da je djelotvornost održana kroz jednogodišnje razdoblje liječenja.

Subjektivna poboljšanja na temelju mjerenja kvalitete života ovisne o zdravlju

U 3 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 tjedana, liječenje simptoma OAB-a primjenom mirabegrona jedanput na dan, rezultiralo je, u usporedbi s placebom, statistički značajnim poboljšanjem sljedećih parametara mjerenja kvalitete života ovisne o zdravlju: zadovoljstvo liječenjem i podnošenje simptoma.

Djelotvornost kod bolesnika s ili bez ranije terapije OAB-a antimuskarinskim lijekovima

Djelotvornost je utvrđena u bolesnika s ranijim ili bez ranije terapije OAB-a antimuskarinskim lijekovima. Nadalje, mirabegron je bio djelotvoran kod bolesnika koji su prethodno prekinuli terapiju OAB-a antimuskarinskim lijekovima radi nedovoljnog učinka (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Višestruki primarni ishodi djelotvornosti kod odraslih bolesnika koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za OAB-a

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)		Ispitivanje 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Bolesnici koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za OAB-a					
Srednji broj epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I)					
N	518	506	167	164	160
Srednja početna vrijednost	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Srednja razlika od placeba*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Srednji broj mikcija tijekom 24 sata (FAS)					
N	704	688	238	240	231
Srednja početna vrijednost	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)		Ispitivanje 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Srednja razlika od placeba*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Bolesnici koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za OAB-a, ali su liječenje prekinuli zbog nedovoljnog učinka					
Srednji broj epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I)					
N	336	335	112	105	102
Srednja početna vrijednost	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Srednja razlika od placeba*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Srednji broj mikcija u tijekom 24 sata (FAS)					
N	466	464	159	160	155
Srednja početna vrijednost	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Srednja razlika od placeba*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Objedinjeni rezultati ispitivanja uključivali su rezultate ispitivanja 046 (Europa/Australija), 047 (Sjeverna Amerika) i 074 (Europa/Sjeverna Amerika).

* Najmanji kvadrati srednje vrijednosti prilagođene za polaznu vrijednost, spol, ispitivanje, podskupinu i podskupinu prema interakciji liječenja za objedinjena ispitivanja i najmanji kvadrat srednje vrijednosti prilagođene za polaznu vrijednost, spol, geografsku regiju, podskupinu i podskupinu prema interakciji liječenja za ispitivanje 046.

FAS: Analiza svih prikupljenih podataka (engl. Full Analysis Set), svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slijepo ispitivanog lijeka i kod kojih je provedeno mjerenje mikcije u dnevniku početnih vrijednosti, i najmanje 1 mjerenje mikcije u dnevniku kontrolnih pregleda s mjerenjem mikcije.

FAS-I: Podskupina FAS koja je također imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja početnih vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži mirabegron u svim podskupinama pedijatrijske populacije u "Liječenju idiopatskog prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura" (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene mirabegrona u zdravih dobrovoljaca vršna koncentracija mirabegrona u plazmi (C_{max}) dostignuta je za 3 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost porasla je s 29% pri dozi od 25 mg na 35% pri dozi od 50 mg. Srednja vrijednost C_{max} i AUC porasli su više nego proporcionalno s dozom u rasponu primijenjenih doza. U sveukupnoj odrasloj populaciji muškaraca i žena, udvostručavanjem doze s 50 mg na 100 mg mirabegrona njegova se C_{max} i AUC_{tau} povećavaju oko 2,9 odnosno 2,6 puta, dok se učtetverostručanjem doze s 50 mg na 200 mg mirabegrona C_{max} i AUC_{tau} povećavaju oko 8,4 odnosno 6,5 puta. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana primjenom 1 doze mirabegrona dnevno. Nakon primjene mirabegrona jedanput dnevno

ekspozicija u plazmi mirabegrona u stanju dinamičke ravnoteže je oko 2 puta veća od one nakon pojedinačne doze.

Učinak hrane na apsorpciju

Istodobna primjena tablete od 50 mg s obrokom s visokim sadržajem masnoće smanjuje $C_{\max}$ i AUC mirabegrona za 45% odnosno 17%. Obrok s niskim sadržajem masnoće smanjuje $C_{\max}$ i AUC mirabegrona za 75% odnosno 51%. U ispitivanju faze 3, mirabegron je primjenjivan s hranom ili bez nje, pokazao se sigurnim i djelotvornim. Stoga se mirabegron može primjenjivati u preporučenim dozama s hranom ili bez nje.

Distribucija

Distribucija mirabegrona je opsežna. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi oko 1670 l. Mirabegron se veže (oko 71%) na humane proteine plazme i pokazuje umjereni afinitet za albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Mirabegron se distribuira u eritrocite. *In vitro* koncentracija ^{14}C -mirabegrona u eritrocitima bila je oko 2 puta viša nego u plazmi.

Biotransformacija

Mirabegron se metabolizira višestrukim putevima uključujući dealkilaciju, oksidaciju, (izravnu) glukuronidaciju i hidrolizu amida. Mirabegron je glavna cirkulirajuća komponenta nakon jednostruke doze ^{14}C -mirabegrona. U humanoj plazmi odraslih opažena su 2 glavna metabolita; oba pripadaju glukuronidima faze 2 i predstavljaju 16% i 11% od ukupne ekspozicije. Ovi metaboliti nisu farmakološki aktivni.

Temeljeno na ispitivanjima *in vitro* nije vjerojatno da mirabegron inhibira metabolizam istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem sljedećih enzima citokroma P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, budući da mirabegron nije inhibirao aktivnost ovih enzima u klinički značajnim koncentracijama. Mirabegron nije inducirao CYP1A2 ili CYP3A. Ne očekuje se da će mirabegron izazvati klinički značajnu inhibiciju transporta lijeka pomoću sustava OCT.

Premda *in vitro* ispitivanja upućuju na ulogu CYP2D6 i CYP3A4 u oksidativnom metabolizmu mirabegrona, rezultati dobiveni *in vivo* indiciraju da ovi izoenzimi imaju ograničenu ulogu u procesu sveukupne eliminacije. Ispitivanja *in vitro* i *ex vivo* pokazala su da uz CYP3A4 i CYP2D6 u metabolizmu mirabegrona sudjeluju i butirilholinesteraza, UGT i vjerojatno alkoholna dehidrogenaza (ADH).

Polimorfizam CYP2D6

U zdravih odraslih osoba, koje po svom genotipu slabo metaboliziraju supstrate CYP2D6 (koji su korišteni kao surogati za inhibiciju CYP2D6), nakon primjene jednokratne doze mirabegrona od 160 mg u obliku pripravka s trenutnim oslobađanjem, srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC_{inf} bila je 14 % odnosno 19 % viša nego u osoba koje ekstenzivno metaboliziraju supstrat, indicirajući da genetski polimorfizam CYP2D6 ima minimalan utjecaj na srednju vrijednost ekspozicije mirabegronu u plazmi. Ne očekuje se interakcija mirabegrona s poznatim inhibitorima CYP2D6, niti je ona ispitivana. Nema potrebe prilagođavanja doze mirabegrona kada se primjenjuje s inhibitorima CYP2D6 ili kod odraslih bolesnika koji slabo metaboliziraju supstrat CYP2D6.

Eliminacija

Ukupni klirens (CL_{tot}) iz plazme je oko 57 l/h. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je oko 50 sati. Bubrežni klirens (CLR) je oko 13 l/h, što odgovara gotovo 25% CL_{tot} . Eliminacija mirabegrona bubregom odvija se prvenstveno aktivnom tubularnom sekrecijom zajedno s glomerularnom filtracijom. Izlučivanje urinom nepromijenjenog mirabegrona ovisi o dozi i kreće se od oko 6,0 % nakon dnevne doze od 25 mg do 12,2% nakon dnevne doze od 100 mg. Nakon primjene 160 mg ^{14}C -mirabegrona u zdravih dobrovoljaca, oko 55% radioaktivnog biljega ustanovljeno je u urinu i 34% u fecesu.

Nepromijenjeni mirabegron bio je odgovoran za 45% urinarne radioaktivnosti, što ukazuje na prisutnost metabolita. Nepromijenjeni mirabegron bio je odgovoran za većinu fekalne radioaktivnosti.

Dob

Nakon višekratnih oralnih doza u starijih dobrovoljaca (≥ 65 godina) $C_{\max}$ i AUC mirabegrona i njegovih metabolita bili su slični onima u mlađih dobrovoljaca (18–45 godina).

Spol

$C_{\max}$ i AUC su oko 40% do 50% viši u žena nego u muškaraca. Razlike u $C_{\max}$ i AUC prema spolu pripisuju se razlikama u tjelesnoj težini i bioraspoloživosti.

Rasa

Rasa ne utječe na farmakokinetiku mirabegrona u odraslih.

Oštećenje bubrega

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg mirabegrona u odraslih dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (eGFR-MDRD 60 do 89 ml/min/1,73 m²), srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC mirabegrona povećana je za 6% odnosno 31%, prema odraslim dobrovoljcima s normalnom funkcijom bubrega. U odraslih dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR-MDRD 30 do 59 ml/min/1,73 m²), $C_{\max}$ i AUC bile su povećane za 23% odnosno 66%. U odraslih dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (eGFR-MDRD 15 do 29 ml/min/1,73 m²), srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC bile su 92% odnosno 118% više. Mirabegron nije ispitivan kod bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) ili bolesnicima na hemodijalizi.

Oštećenje jetre

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg mirabegrona u odraslih dobrovoljaca s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A), srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC mirabegrona povećana je za 9% odnosno 19%, u usporedbi s odraslim dobrovoljcima s normalnom funkcijom jetre. Kod odraslih dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B), srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC bile su više za 175% odnosno 65%. Mirabegron nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinička ispitivanja utvrdila su ciljne organe toksičnosti što se podudara s kliničkim zapažanjima. U štakora je primijećen prolazni porast jetrenih enzima i promjene u hepatocitima (nekroza i sniženje glikogenskih čestica) te su zabilježene smanjene razine leptina u plazmi. Porast otkucaja srca primijećen je u štakora, kunića, pasa i majmuna. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazala genotoksični i kancerogeni potencijal *in vivo*.

Mirabegron nije imao zamjetan učinak na razine gonadotropnih ili spolnih steroidnih hormona. Osim toga, u subletalnim dozama nije primijećen učinak na plodnost (doza kod ljudi bila je 19 puta veća od maksimalno preporučene doze za ljude (engl. maximum recommended human dose - MRHD). U ispitivanjima embriofetalnog razvoja na kunićima glavni nalazi uključivali su malformacije srca (dilatirana aorta, kardiomegalija) nakon sustavnog izlaganja 36 puta većem od onog primijećenog kod MHRD. Uz to utvrđene su malformacije pluća (nedostatak akcesornog lobusa pluća) te gubitak zametka nakon implantacije u kunića nakon sustavnog izlaganja 14 puta većeg od onog kod MHRD, dok su kod štakora, zabilježeni reverzibilni učinci osifikacija (neravna rebra i zakašnjela osifikacija sternebra, metakarpusa i metatarzusa) pri sustavnim izloženostima 22 puta većim od onih kod MHRD. Zabilježena embriofetalna toksičnost nastupila je pri dozama povezanim s toksičnošću za majku. Pokazalo se da su se u kunića primijećene kardiovaskularne malformacije odvijale preko aktivacije beta 1-adrenoreceptora.

Općenito, sigurnosni profil uočen u mladim štakora bio je usporediv s onim uočenim u odraslih životinja. Ispitivanja sigurnosti ponovljenih doza provedena na mladim štakorima nisu pokazala učinak na fizički razvoj ili spolno sazrijevanje. Primjena mirabegrona od prestanka dojenja do spolnog sazrijevanja nije imala utjecaja na sposobnost parenja, plodnost ili embriofetalni razvoj. Primjena mirabegrona povećala je lipolizu i hranjenje u mladim štakora.

Ispitivanja farmakokinetike provedena s radiološki obilježenim mirabegronom pokazala su da se ishodni spoj i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakora dostižući razine koje su otprilike 1,7 puta više od razina u plazmi 4 sata nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

makrogol 2 000 000
celuloza, mikrokristalična (E460)
hipromeloza tip 2 208, K100 (E464)
hidroksipropilceluloza
butilhidroksitoluen
magnezijev stearat (E572)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica

poli(vinil alkohol)
titanjev dioksid (E171)
makrogol 3 350
talk (E553b)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Alu-OPA/Alu/PVC blisteri

Veličine pakiranja:

10, 30, 50, 90, 100 tableta s produljenim oslobađanjem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva GmbH
Graf-Arco-Str.3
89079 Ulm
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-086064749

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30.07.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22.08.2025.