

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

MIRACALM 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

INN: mirabegron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 50 mg mirabegrona.

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Izdružene bikonveksne tablete, svijetložute boje, dimenzija 5,7 mm x 12,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija neodložne potrebe za mokrenjem (urgencije), povećane učestalosti mokrenja i/ili urgentne inkontinencije, koje se mogu javiti kod odraslih pacijenata sa sindromom hiperaktivne mokraćne bešike (OAB - engl. *overactive bladder*).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije pacijente)

Preporučena doza iznosi 50 mg jedanput dnevno.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Mirabegron nije ispitivan kod pacijenata sa terminalnim stadijumom insuficijencije bubrega (GFR<15mL/min/1,73m² ili pacijenti kojima su na dijalizi) ili sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C) pa se zbog toga njegova primjena ne preporučuje kod ovih populacija pacijenata (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

U tabeli u nastavku date su preporučene dnevne doze za osobe sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre uz primjenu ili bez primjene snažnih inhibitora CYP3A (vidjeti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

Tabela 1: Preporučene dnevne doze za osobe sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre uz primjenu ili bez primjene snažnih inhibitora CYP3A:

		Snažni inhibitori CYP3A ⁽³⁾	
		Bez inhibitora	Sa inhibitorom
Oštećenje funkcije bubrega ⁽¹⁾	blago	50 mg	25 mg
	umjereno	50 mg	25 mg
	teško	25 mg	ne preporučuje se
Oštećenje funkcije jetre ⁽²⁾	blago	50 mg	25 mg
	umjereno	25 mg	ne preporučuje se

1. Blago: GFR 60 do 89 mL/min/1,73 m²; umjereno: GFR 30 do 59 mL/min/1,73 m²; teško: GFR 15 do 29 mL/min/1,73 m²;
2. Blago: *Child-Pugh* stadijum A; Umjereno: *Child-Pugh* stadijum B;
3. Za snažne inhibitore CYP3A vidjeti odjeljak 4.5.

Pacijente liječene dozom od 25 mg treba savjetovati da koriste lijekove koji sadrže mirabegron od 25 mg dostupne na tržištu. Tableta od 50 mg nije namijenjena za dijeljenje kako bi se dobila doza od 25 mg.

Pol

Nije potrebno prilagođavanje u odnosu na pol pacijenta.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost mirabegrona kod djece mlađe od 18 godina još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tabletu treba uzeti jedanput dnevno sa tečnošću, progutati je cijelu bez žvakanja, djeljenja ili drobljenja. Može se uzeti sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu lijeka navedenu u odjeljku 6.1.
- Teška, nekontrolisana hipertenzija koja je definisana sistolnim krvnim pritiskom ≥ 180 mm Hg i/ili dijastolnim krvnim pritiskom ≥ 110 mm Hg.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Oštećenje funkcije bubrega

Mirabegron nije ispitivan kod pacijenata sa terminalnim stadijumom insuficijencije bubrega (GFR < 15 mL/min/1,73 m² ili pacijenti kojima su na dijalizi) pa se zbog toga njegova primjena ne preporučuje kod ovih populacija pacijenata. Podaci su ograničeni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 15 do 29 mL/min/1,73 m²); na osnovu podataka iz farmakokinetičkih ispitivanja (vidjeti odjeljak 5.2) preporučuje se smanjenje doze na 25 mg kod ovih pacijenata. Primjena ovog lijeka se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 15 do 29 mL/min/1,73 m²) koji istovremeno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti odjeljak 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Mirabegron nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C) pa se zbog toga njegova primjena ne preporučuje kod ove populacije pacijenata. Ne preporučuje se ni primjena lijeka kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum B) koji istovremeno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti odjeljak 4.5).

Hipertenzija

Mirabegron može povišiti krvni pritisak. Krvni pritisak treba izmjeriti na početku liječenja i redovno ga pratiti tokom liječenja sa lijekom MIRACALM, posebno kod pacijenata sa hipertenzijom.

Podaci o primjeni lijeka su ograničeni kod pacijenata sa hipertenzijom 2. stepena (sistolni krvni pritisak ≥ 160 mm Hg ili dijastolni krvni pritisak ≥ 100 mm Hg).

Pacijenti sa urođenim ili stečenim produženjem QT intervala

Mirabegron u terapijskim dozama nije pokazao klinički značajno produženje QT intervala u kliničkim ispitivanjima (vidjeti odjeljak 5.1). Međutim, kako pacijenti sa istorijom produženja QT intervala ili pacijenti koji su uzimali lijekove za koje je poznato da produžavaju QT interval nisu bili uključeni u ova ispitivanja, dejstvo mirabegrona kod ovih pacijenata nije poznat. Kod ovih pacijenata, lijek MIRACALM treba uzimati uz oprez.

Pacijenti sa opstrukcijom izlaza mokraćne bešike i pacijenti koji uzimaju antimuskarinske lijekove zbog sindroma hiperaktivne mokraćne bešike (OAB)

Urinarna retencija je zabilježena u postmarketinškom praćenju kod pacijenata koji su uzimali mirabegron, a imaju opstrukciju izlaza mokraćne bešike (BOO - engl. *bladder outlet obstruction*) ili kod pacijenata koji

uzimaju antimuskarinske lijekove za liječenje hiperaktivne mokraćne bešike (OAB). Kontrolisana studija bezbjednosti kod pacijenata sa opstrukcijom izlaza mokraćne bešike koji su liječeni mirabegronom nije pokazala povećanu učestalost retencije urina; ipak, lijek MIRACALM treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa klinički značajnom opstrukcijom izlaza mokraćne bešike. Lijek MIRACALM treba takođe primjenjivati sa oprezom i kod pacijenata koji uzimaju antimuskarinske lijekove za liječenje hiperaktivne mokraćne bešike.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

In vitro data

Mirabegron se transportuje i metaboliše na nekoliko načina. Mirabegron je supstrat citohroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilholinesteraze, uridin difosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), efluksnog transportera P-glikoproteina (P-gp) i katjonskih organskih transportera ćelijskog influksa (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Ispitivanja mirabegrona na mikrozomima ljudske jetre i ljudskih rekombinantnih enzima CYP su pokazala da je mirabegron umjereni i vremenski zavisani inhibitor CYP2D6 kao i da je slab inhibitor CYP3A. Mirabegron u velikim koncentracijama je inhibirao transport lijeka posredovan P-gp-om.

In vivo data

Interakcije sa drugim lijekovima

Dejstvo istovremene primjene lijekova na farmakokinetiku mirabegrona i dejstvo mirabegrona na farmakokinetiku drugih lijekova je ispitivano u studijama pojedinačnih i višestrukih doza. Većina interakcija između lijekova je ispitivana korišćenjem doze od 100 mg mirabegrona u obliku tablete sa sistemom kontrolisane oralne resorpcije (OCAS - engl. *oral controlled absorption system*). U ispitivanju interakcija sa metoprololom i metforminom korišćen je mirabegron sa trenutnim oslobađanjem (IR - engl. *immediate-release*) od 160 mg.

Nisu očekivane klinički značajne interakcije između mirabegrona i lijekova koji inhibiraju, indukuju ili su supstrat za jedan od CYP izoenzima ili transportera, izuzev inhibitornog dejstva mirabegrona na metabolizam CYP2D6 supstrata.

Dejstvo inhibitora enzima

Kod zdravih ispitanika, izloženost mirabegronu (PIK) je bila povećana 1,8 puta u prisustvu snažnog inhibitora CYP3A/P-gp ketokonazola. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se mirabegron kombinuje sa CYP3A i/ili P-gp. Međutim, kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 30 do 89 mL/min/1,73 m²) ili blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum A) koji istovremeno primaju snažne inhibitore CYP3A, kao što su itakonazol, ketokonazol, ritonavir i klaritromicin, preporučena doza mirabegrona je 25 mg jedanput dnevno sa hranom ili bez nje (vidjeti odjeljak 4.2).

Mirabegron se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 15 do 29 mL/min/1,73 m²) ili kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum B) koji istovremeno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti odjeljak 4.2 i 4.4).

Dejstvo induktora enzima

Supstance koje indukuju CYP3A ili P-gp smanjuju koncentraciju mirabegrona u plazmi. Nije potrebno prilagođavanje doze mirabegrona kada se primjenjuje sa terapijskim dozama rifampicina ili drugih induktora CYP3A ili P-gp.

Dejstvo CYP2D6 polimorfizma

Genetski polimorfizam CYP2D6 ima minimalan uticaj na prosječnu izloženost mirabegronu u plazmi (vidjeti odjeljak 5.2). Ne očekuje se i nije ispitivana interakcija mirabegrona sa poznatim inhibitorima CYP2D6. Nije potrebno prilagođavanje doze mirabegrona kada se primjenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP2D6 ili kod pacijenata koji su slabo metabolišu CYP2D6.

Dejstvo mirabegrona na supstrate CYP2D6

Inhibitorni potencijal mirabegrona prema CYP2D6 je umjeren kod zdravih ispitanika i aktivnost CYP2D6 se oporavlja u roku od 15 dana nakon prekida primjene mirabegrona. Višestruka primjena pojedinačne doze mirabegrona sa trenutnim oslobađanjem (IR) je dovela do povećanja C_{max} za 90% i povećala je PIK pojedinačne doze metoprolola za 229%. Višestruka primjena pojedinačne doze mirabegrona je dovela do povećanja C_{max} za 79% i povećala je PIK pojedinačne doze dezipramina za 241%.

Preporučuje se oprez ako se mirabegron istovremeno primjenjuje sa lijekovima koji imaju uzak terapijski raspon i koji se značajno metabolišu putem CYP2D6, kao što su tioridazin, antiaritmici tipa 1C (npr. flijekainid, propafenon) i triciklični antidepresivi (npr. imipramin, dezipramin). Oprez se takođe preporučuje pri istovremenoj primjeni mirabegrona sa supstratima CYP2D6 čija se doza individualno titrira.

Dejstvo mirabegrona na transportere

Mirabegron je slab inhibitor P-gp. Kod zdravih ispitanika mirabegron je povećao C_{max} za 29% i PIK za 27% za digoksin kao P-gp supstrat. Pacijentima koji započinju liječenje kombinacijom mirabegrona i digoksina je potrebno inicijalno propisati najmanju dozu digoksina. Potrebno je pratiti koncentraciju digoksina u serumu i dobijene rezultate koristiti za titraciju doze digoksina kako bi se postigao željeni klinički efekat. Inhibitorni potencijal mirabegrona na P-gp treba uzeti u obzir kada se lijek mirabegron kombinuje sa osjetljivim supstratima P-gp, npr. dabigatranom.

Ostale interakcije

Nisu primijećene klinički značajne interakcije kada se mirabegron istovremeno primjenjuje sa terapijskim dozama solifenacina, tamsulozina, varfarina, metformina ili sa kombinovanim oralnim kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol i levonogestrel. Ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Povećana izloženost mirabegronu usljed interakcije sa drugim lijekovima može biti povezana sa ubrzanjem pulsa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Primjena lijeka mirabegron se ne preporučuje kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste adekvatnu kontracepciju.

Trudnoća

Podaci o primjeni mirabegrona kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Primjena ovog lijeka se ne preporučuje tokom trudnoće.

Dojenje

Mirabegron se izlučuje u mlijeko glodara i zbog toga se pretpostavlja da bi bio prisutan i u majčinom mlijeku (vidjeti odjeljak 5.3). Nisu sprovedena ispitivanja kod ljudi radi procjene uticaja mirabegrona na stvaranje majčinog mlijeka, njegovo prisustvo u majčinom mlijeku ili njegovo dejstvo na dojenu djecu.

Lijek mirabegron ne treba primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Kod životinja nije zabilježeno dejstvo na plodnost tokom terapijske primjene mirabegrona (vidjeti odjeljak 5.3). Dejstvo mirabegrona na plodnost kod ljudi nije ustanovljeno.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lijek mirabegron nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Bezbjednost primjene mirabegrona je procjenjivana kod 8433 pacijenta sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom (OAB), od kojih je 5648 primilo najmanje jednu dozu mirabegrona u drugoj od tri faze kliničkog programa, a 622 pacijenta je primalo mirabegron tokom najmanje jedne godine (365 dana). U tri dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 nedelja, 88% pacijenata je završilo tretman ovim lijekom, a 4% pacijenata je prekinulo liječenje zbog pojave neželjenih dejstava. Većina neželjenih dejstava je bilo blago do umjerenog karaktera.

Najčešća neželjena dejstva prijavljena kod pacijenata liječenih mirabegronom jačine 50 mg, tokom tri dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 nedelja, bila su tahikardija i infekcije urinarnog trakta. Učestalost tahikardije iznosila je 1,2 % kod pacijenata koji su uzimali mirabegron u dozi od 50 mg. Tahikardija je uzrokovala prekid liječenja kod 0,1% pacijenata. Učestalost infekcija urinarnog trakta bila je 2,9 % kod pacijenata koji su uzimali mirabegron u dozi od 50 mg. Infekcije urinarnog trakta ni u jednom slučaju nisu dovele do prekida terapije mirabegronom. Ozbiljno neželjeno dejstvo bilo je atrijska fibrilacija (0,2 %).

Neželjena dejstva posmatrana tokom jednogodišnjeg (dugoročnog) aktivno kontrolisanog (muskarinskim antagonistima) ispitivanja su bila po tipu i težini slična onima u tri dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 nedelja.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela u nastavku prikazuje neželjena dejstva primijećena tokom primjene mirabegrona u tri dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 nedelja.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je na sljedeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma rijetko ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe po učestalosti, neželjene reakcije su prikazane sa opadajućim stepenom ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija sistema organa	Često	Povremeno	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcije urinarnog trakta	Vaginalne infekcije Cistitis			
Psihijatrijski poremećaji					Nesаница* Stanje konfuzije*
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja* Vrtoglavica*				
Poremećaji oka			Edem očnih kapaka		
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Palpitacije Atrijalna fibrilacija			
Vaskularni poremećaji				Hipertenzivna kriza*	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina* Konstipacija* Dijareja*	Dispepsija Gastritis	Edem usana		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija Osip Makularni osip Papularni osip Pruritus	Leukocitoklastični vaskulitis Purpura Angioedem*		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Otok zglobova			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Urinarna retencija*		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Vulvovaginalni pruritus			
Ispitivanja		Povišen krvni pritisak Povećanje vrijednosti GGT Povećanje vrijednosti AST Povećanje vrijednosti ALT			

*primijećeno tokom postmarketinškog praćenja

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno, za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Mirabegron je primjenjivan kod zdravih ispitanika u pojedinačnim dozama do 400 mg. Pri ovoj dozi, prijavljena neželjena dejstva uključivala su palpitacije (1 od 6 ispitanika) i ubrzan puls od preko 100 otkucaja u minutu (3 od 6 ispitanika). Višestruke doze mirabegrona do 300 mg dnevno tokom 10 dana, date zdravim ispitanicima, pokazala su ubrzanje pulsa i sistolnog krvnog pritiska.

Terapija u slučaju predoziranja treba biti simptomatska i suportivna. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje brzine pulsa, krvnog pritiska i EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: urološki lijekovi; ostali urološki lijekovi uključujući spazmolitike; urinarni spazmolitici;

ATC šifra: G04BD12

Mehanizam dejstva

Mirabegron je potentni i selektivni agonist beta 3-adreno-receptora. Mirabegron je pokazao relaksaciju glatke muskulature mišića mokraćne bešike kod pacova i izolovanog tkiva ljudi, povećanje koncentracije cikličnog adenozin monofosfata (cAMP) u tkivu mokraćne bešike pacova i pokazao relaksantno dejstvo na bešiku kod funkcionalnih modela mokraćne bešike pacova. Mirabegron je na modelima hiperaktivne mokraćne bešike pacova povećao prosječni volumen pražnjenja po mokrenju i smanjio učestalost kontrakcija koje nisu vezane za pražnjenje, a da nije imao uticaja na pritisak pražnjenja ili rezidualni urin. Na modelu majmuna, mirabegron je pokazao smanjenu učestalost pražnjenja. Ovi rezultati ukazuju na to da mirabegron pojačava funkciju zadržavanja urina tako što stimuliše beta 3 adrenoreceptore u mokraćnoj bešici.

Tokom faze zadržavanja urina, kada se on akumulira u mokraćnoj bešici, predominantna simpatička nervna stimulacija. Noradrenalin se oslobađa iz nervnih završetaka, predominantno dovodeći do aktivacije beta adrenoreceptora u muskulaturi mokraćne bešike, što dovodi do relaksacije glatke muskulature mokraćne bešike. Za vrijeme faze pražnjenja, mokraćna bešika je predominantno pod kontrolom parasimpatičkog nervnog sistema. Acetilholin, koji se oslobađa iz nervnih završetaka u karlici, stimuliše holinergičke M2 i M3 receptore, čime uslovljava kontrakciju mokraćne bešike. Aktivacija puta M2 takođe inhibira povećanje vrijednosti cAMP koje je izazvano beta 3-adreno-receptorima. Zbog toga, stimulacija beta 3-adreno-receptora ne bi trebalo da utiče na proces pražnjenja mokraćne bešike. Ovo je potvrđeno na pacovima sa djelimičnom opstrukcijom uretre, kod kojih je mirabegron smanjio učestalost kontrakcija mokraćne bešike koje nisu vezane za pražnjenje, a bez uticaja na volumen pražnjenja, pritisak pražnjenja ili volumen rezidualnog urina.

Farmakodinamsko dejstvo

Urodinamika

Mirabegron u dozama od 50 mg i 100 mg jednom dnevno tokom 12 nedelja kod muškaraca sa simptomima u donjem urinarnom traktu i opstrukcijom izlaza mokraćne bešike nije pokazao dejstvo na parametre cistometrije, bio je bezbjedan za primjenu i dobro se tolerisao. Dejstvo mirabegrona na maksimalnu brzinu protoka i pritisak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka su procenjeni u ispitivanju urodinamike koje se sastojalo od 200 muškaraca sa simptomima u donjem urinarnom traktu i opstrukcijom izlaza mokraćne bešike. Primjena mirabegrona u dozama od 50 mg i 100 mg jednom dnevno tokom 12 nedelja nije imala neželjene efekte na maksimalnu brzinu protoka ili pritisak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka. U ovom ispitivanju na muškarcima sa simptomima donjeg urinarnog trakta/opstrukcije izlaza mokraćne bešike, prilagođena srednja (SE) vrijednost promjene rezidualnog volumena (mL) od početnih vrijednosti do vrijednosti na kraju perioda primjene lijeka je iznosila 0,55 (10,702) za placebo grupu, 17,89 (10,190) za grupu mirabegron u dozi od 50 mg odnosno 30,77 (10,598) za grupu mirabegron u dozi od 100 mg.

Dejstvo na QT interval

Mirabegron u dozama od 50 mg ili 100 mg nije imala dejstvo na QT interval pojedinačno korigovan prema korigovan prema frekvenciji srčanih otkucaja (QTcI interval) kada je procenjivan prema polu ili prema cijeloj grupi.

Detaljnim QT studijom (TQT) (n = 164 zdravih muškaraca i n = 153 zdravih žena volontera prosječnog uzrasta od 33 godine) procenjivano je dejstvo ponovljenih oralnih doza mirabegrona u indikovanoj dozi (50 mg jednom dnevno) i sa 2 supraterepijske doze (100 i 200 mg jednom dnevno) na QTcI interval. Supraterepijske doze su predstavljale približno 2,6 odnosno 6,5 puta veću izloženost u odnosu na terapeutske doze. Pojedinačna doza od 400 mg moksifloksacina je primjenjivana kao pozitivna kontrola. Pojedinačna doza moksifloksacina od 400 mg je korišćena kao pozitivna kontrola. Svaki nivo doze mirabegrona i moksifloksacina je procenjivan u posebnoj grupi uključujući i placebo grupu (paralelno ukršteno ispitivanje). I kod muškaraca i kod žena kojima je primjenjivan mirabegron u dozama od 50 i 100 mg, najveća gornja granica jednostranog 95% CI nije bila veća od 10 milisekundi u bilo kojem trenutku mjerenja u odnosu na placebo grupu. Kod žena kojima je mirabegron primjenjen u dozi od 50 mg, prosječna razlika vrijednosti QTcI intervala u odnosu na placebo grupu nakon 5 sati od primjene doze je iznosila 3,67 milisekunde (gornja granica jednostranog 95% CI 5,72 milisekunde). Kod muškaraca je razlika iznosila 2,89 milisekundi (gornja granica jednostranog 95% CI 4,90 milisekundi). U dozi od 200 mg mirabegrona, kod muškaraca, QTcI interval nije prelazio 10 milisekundi ni u jednom trenutku, dok je kod žena gornja granica jednostranog 95% CI prelazila 10 milisekunde u periodu 0,5-6 sati, sa maksimalnom razlikom u odnosu na placebo grupu nakon 5 sati, dok je prosječni efekat bio 10,42 milisekunde (gornja granica jednostranog 95% CI 13,44 milisekunde). Rezultati za QTcF i QTcI bili su u skladu sa rezultatima za QTcI.

U ovom TQT ispitivanju, mirabegron je ubrzao brzinu pulsa na EKG-u u zavisnosti od primjenjene doze, u ispitivanom rasponu doza od 50 do 200 mg. Maksimalna srednja vrijednost razlike brzine pulsa kod zdravih ispitanika u odnosu na placebo grupu kretala se između 6,7 otkucaja u minuti kada je primjenjeno 50 mg mirabegrona, do 17,3 otkucaja u minuti kada je primjenjeno 200 mg mirabegrona.

Dejstvo na brzinu pulsa i krvni pritisak kod pacijenata sa sindromom hiperaktivne mokraćne bešike

Kod pacijenata sa sindromom hiperaktivne mokraćne bešike (prosječne starosti od 59 godina) ispitivanih u dvostruko slijepim, placebo kontrolisanim studijama faze 3, tokom 12 nedelja, primjenom mirabegrona u dozi od 50 mg jednom dnevno primijećeno je povećanje prosječne vrijednosti razlike u odnosu na placebo u brzini pulsa od oko 1 otkucaj u minuti i sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska od oko 1 mmHg ili manje. Promjene brzine pulsa i krvnog pritiska su bile reverzibilne nakon prestanka primjene lijeka.

Dejstvo na intraokularni pritisak (IOP)

Primjena mirabegrona u dozi od 100 mg jednom dnevno nakon 56 dana liječenja kod zdravih ispitanika nije dovela do povećanja IOP. U ispitivanju faze 1 koje je procenjivalo dejstvo mirabegrona na IOP, primjenom aplanacijske tonometrije po Goldmanu, kod 310 zdravih ispitanika, doza mirabegrona od 100 mg nije bila inferiorna u odnosu na placebo za primarni parametar praćenja, razlike liječenja u prosječnoj promjeni IOP svakog ispitanika u odnosu na početne vrijednosti do dostignutih vrijednosti 56 dana; gornja granica dvostranog 95% CI razlike liječenja između 100 mg mirabegrona i placeba iznosila je 0,3 mmHg.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost mirabegrona ispitivana je u tri randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 nedelja, u liječenju hiperaktivne mokraćne bešike sa simptomima neodložnog nagona za mokrenje (urgencija) i učestalog mokrenja sa ili bez inkontinencije. U ispitivanju su učestvovali pacijenti ženskog (72%) i muškog pola (28%) prosječne starosti od 59 godina (raspon od 18 do 95 godina). Ispitivana populacija sastojala se od približno 48% pacijenata koji prethodno nisu primali antimuskarinsku terapiju i oko 52% pacijenata koji su ranije liječeni antimuskarinskim lijekovima. U jednom ispitivanju 495 pacijenata je primalo aktivnu kontrolu (formulaciju tolterodina sa produženim oslobađanjem).

Koprimarni parametri praćenja efikasnosti su bili (1) promjena prosječnog broja epizoda inkontinencije tokom 24 sata od početne vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja, (2) promjena prosječnog broja mokrenja tokom 24 sata, na osnovu vođenja dnevnika mokrenja tokom 3 dana, od početne vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja. Mirabegron je pokazao statistički značajno poboljšanje u poređenju sa placebom kako za koprimarne, tako i za sekundarne parametre praćenja (vidjeti Tabelu 2 i 3).

Tabela 2: Koprimarni i odabrani sekundarni parametri praćenja efikasnosti na kraju liječenja za objedinjene rezultate ispitivanja

Parametar	Objedinjene studije (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Prosječan broj epizoda inkontinencije tokom 24 sata (FAS-I) (koprimarni)		
n	878	862
Prosječna vrijednost na početku	2,73	2,71
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-1,10	-1,49
Prosječna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-vrijednost	--	<0,001#
Prosječan broj mokrenja tokom 24 sata (FAS) (koprimarni)		
n	1328	1324
Prosječna vrijednost na početku	11,58	11,70
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-1,20	-1,75
Prosječna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-vrijednost	--	<0.001#
Prosječan volumen pražnjenja (mL) po mokrenju (FAS) (sekundarni)		
n	1328	1322
Prosječna vrijednost na početku	159,2	159,0
Prosječna promjena u odnosu na početak†	9,4	21,4
Prosječna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-vrijednost	--	<0.001#
Prosječan stepen urgencije (FAS) (sekundarni)		
n	1325	1323
Prosječna vrijednost na početku	2,39	2,42
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-0,15	-0,26
Prosječna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-vrijednost	--	<0.001#
Prosječan broj epizoda urgentne inkontinencije tokom 24 sata (FAS-I) (sekundarni)		
n	858	834
Prosječna vrijednost na početku	2,42	2,42
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-0,98	-1,38
Prosječna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-vrijednost	--	<0.001#
Prosječan broj epizoda sa urgencijom stepena 3 ili 4 tokom 24 sata (FAS) (sekundarni)		
n	1324	1320
Prosječna vrijednost na početku	5,61	5,80
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-1,29	-1,93
Prosječna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-vrijednost	--	<0.001#
Zadovoljstvo liječenjem - vizuelna analogna skala (FAS) (sekundarni)		
n	1195	1189
Prosječna vrijednost na početku	4,87	4,82
Prosječna promjena u odnosu na početak†	1,25	2,01
Prosječna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-vrijednost	--	<0.001#

Objedinjeni rezultati ispitivanja obuhvatali su ispitivanja 046 (Evropa/Australija), 047 (Severna Amerika) i 074 (Evropa/Severna Amerika).

† najniži kvadrati srednje vrijednosti prilagođeni za početnu vrijednost, pol i ispitivanje.

* Statistički značajno bolje u poređenju sa placebom na nivou 0,05 bez prilagođavanja zbog multipliciteta.

Statistički značajno bolje u poređenju sa placebom na nivou 0,05 sa prilagođavanjem zbog multipliciteta.

FAS (engl. *Full Analysis Set*): Analiza svih podataka, svi randomizovani pacijenti koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slijepo ispitivanog lijeka i kod kojih je sprovedeno mjerenje mokrenja prema dnevniku na početku, i najmanje 1 mjerenje mokrenja u dnevniku kontrolnih pregleda nakon početnog mjerenja.

FAS-I: Podgrupa FAS koja je takođe imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja na početku

CI (engl. *Confidence Interval*): Interval pouzdanosti

Tabela 3: Koprimaryni i izabrani sekundarni parametri praćenja efikasnosti na kraju liječenja u ispitivanjima 046, 047 i 074

Parametar	Studija 046			Studija 047		Studija 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolderodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Prosječan broj epizoda inkontinencije tokom 24 sata (FAS-I) (koprimaryni)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Prosječna vrijednost na početku	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Interval povjerenja	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,33)	--	(-0,76; -0,08)
p-vrijednost	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Prosječan broj mokrenja tokom 24 sata (FAS) (koprimaryni)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Prosječna vrijednost na početku	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Interval poverenja	--	(-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#
Prosječan volumen pražnjenja (mL) po mokrenju (FAS) (sekundarni)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Prosječna vrijednost na početku	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164	159,3
Prosječna promjena u odnosu na početak†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Prosječna razlika u	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4

odnosu na placebo†							
95% Interval poverjenja	--	(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#
Prosječan nivo urgencije (FAS) (sekundarni)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Prosječna vrijednost na početku	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	0,29
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Interval poverjenja	--	(-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‡
Prosječan broj epizoda urgentne inkontinencije tokom 24 sata (FAS-I) (sekundarni)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Prosječna vrijednost na početku	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-0,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Interval poverjenja	--	(-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‡
Prosječan broj epizoda sa urgencijom stepena 3 ili 4 tokom 24 sata (FAS) (sekundarni)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Prosječna vrijednost na početku	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Interval poverjenja	--	(-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 - vizuelna analogna skala (FAS) (sekundarni)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Prosječna vrijednost na početku	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Prosječna promjena u odnosu na	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

početak†							
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Interval poverenja	--	(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*

† najniži kvadrati srednje vrijednosti prilagođeni za početnu vrijednost, pol i geografski region.

* Statistički značajno bolje u poređenju sa placebom na nivou 0,05 bez prilagođavanja zbog multipliciteta.

Statistički značajno bolje u poređenju sa placebom na nivou 0,05 sa prilagođavanjem zbog multipliciteta.

‡ Nije statistički značajno u poređenju sa placebom na nivou 0,05 sa prilagođavanjem zbog multipliciteta.

FAS (engl. *Full Analysis Set*): Analiza svih podataka, svi randomizovani pacijenti koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slepo ispitivanog lijeka i kod kojih je sprovedeno mjerenje mokrenja prema dnevniku na početku, i najmanje 1 mjerenje mokrenja u dnevniku kontrolnih pregleda nakon početnog mjerenja.

FAS-I: Podgrupa FAS koja je takođe imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja na početku

Mirabegron primjenjen u dozi od 50 mg jednom dnevno je bio efikasan pri prvom mjerenju rezultata nakon 4 nedelje, a njegova efikasnost se održala tokom svih 12 nedelja liječenja. Randomizovano, aktivno kontrolisano dugoročno ispitivanje je pokazalo da se efikasnost održala i tokom jednogodišnjeg perioda liječenja.

Subjektivno poboljšanje u rezultatima mjerenja kvaliteta života koji zavisi od zdravstvenog stanja

U tri dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 nedelja, liječenje simptoma hiperaktivne mokraćne bešike mirabegronom je u odnosu na placebo dovelo do statistički značajnog poboljšanja sljedećih rezultata u mjerenju kvaliteta života koji zavise od zdravstvenog stanja: zadovoljstvo liječenjem i podnošenje simptoma.

Efikasnost kod pacijenata sa ili bez ranije primjene terapije hiperaktivne mokraćne bešike antimuskarinskim lijekovima

Efikasnost je dokazana kod pacijenata kod kojih su ranije primjenjivani ili nisu primjenjivani antimuskarinski lijekovi kao terapija hiperaktivne mokraćne bešike. Dodatno, mirabegron je bio efikasan kod pacijenata koji su prethodno prekinuli terapiju hiperaktivne mokraćne bešike antimuskarinskim lijekovima zbog njihovog nedovoljnog dejstva (vidjeti Tabelu 4).

Tabela 4: Koprimarni parametri praćenja efikasnosti kod pacijenata koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za terapiju hiperaktivne mokraćne bešike

Parametar	Objedinjene studije (046, 047, 074)		Studija 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterotin ER 4 mg
Pacijenti koji su ranije primali antimuskarinsku terapiju za hiperaktivnu mokraćnu bešiku					
Prosječan broj epizoda inkontinencije tokom 24 sata (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Prosječna vrijednost na početku	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% Interval poverenja	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Prosječan broj mokrenja tokom 24 sata (FAS)					

n	704	688	238	240	231
Prosječna vrijednost na početku	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% Interval poverenja	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Pacijenti koji su ranije primali antimuskarinsku terapiju za hiperaktivnu mokraćnu bešiku ali su je prekinuli zbog nedovoljnog dejstva te terapije					
Prosječan broj epizoda inkontinencije tokom 24 sata (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Prosječna vrijednost na početku	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% Interval poverenja	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Prosječan broj mokrenja tokom 24 sata (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Prosječna vrijednost na početku	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Prosječna promjena u odnosu na početak†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Prosječna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% Interval poverenja	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Objedinjeni rezultati ispitivanja obuhvatali su rezultate ispitivanja 046 (Evropa/Australija), 047 (Severna Amerika) i 074 (Evropa/Severna Amerika).

† Najniži kvadrati srednje vrijednosti prilagođeni za početne vrijednosti, pol, podgrupu, i podgrupu prema interakciji liječenja za objedinjena ispitivanja i najniži kvadrati srednje vrijednosti prilagođeni za početne vrijednosti, pol, geografski region, podgrupu i podgrupu prema interakciji liječenja za ispitivanje 046.

FAS(engl. *Full Analysis Set*): Analiza svih podataka, svi randomizovani pacijenti koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slijepo ispitivanog lijeka i kod kojih je sprovedeno mjerenje mokrenja prema dnevniku na početku, i najmanje 1 mjerenje mokrenja u dnevniku kontrolnih pregleda nakon početnog mjerenja.

FAS-I: Podgrupa FAS koja je takođe imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja na početku.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je odložila obavezu dostavljanja rezultata ispitivanja lijekova koji sadrže mirabegron u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u "Liječenju idiopatske hiperaktivne mokraćne

beške“ i “Liječenju pretjerane neurogene aktivnosti detruzora” (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne administracije mirabegrona kod zdravih ispitanika, mirabegron se resorbuje tako da maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) dostiže za 3 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost se povećava od 29% pri dozi od 25 mg do 35 % pri dozi od 50 mg. Srednja vrijednost C_{max} i PIK_{tau} se povećavaju više nego proporcionalno sa dozom u okviru doznog raspona. U cjelokupnoj populaciji muškaraca i žena, dvostruko povećanje u dozi, sa 50 mg na 100 mg mirabegrona, dovelo do povećanja C_{max} i PIK_{tau} približno 2,9 puta, odnosno 2,6 puta, dok je kod četverostrukog povećanja doze, sa 50 mg na 200 mg, dovelo do povećanja C_{max} i PIK približno 8,4 puta, odnosno 6,5 puta. Ravnotežna koncentracija se postiže tokom 7 dana primjenom jedne doze mirabegrona dnevno. Nakon primjene mirabegrona jedanput dnevno, izloženost mirabegronu u plazmi je u stanju ravnoteže približno dvostruko veća nego što je izloženost nakon primjene pojedinačne doze.

Uticaj hrane na resorpciju

Istovremena primjena tablete od 50 mg sa obrokom koji ima veliki procenat masti, smanjio je C_{max} i PIK za 75%, odnosno 51%. Obrok sa niskim procentom masti, smanjio je C_{max} mirabegrona za 75% a PIK za 51%. U ispitivanju faze 3, mirabegron je primjenjivan sa hranom ili bez nje i dokazano je da je istovremeno bezbjedan i efikasan. Zbog toga se u preporučenim dozama, mirabegron može primjenjivati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Mirabegron se intenzivno distribuira. Volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}) iznosi približno 1670 L. Mirabegron se veže (oko 71%) za 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 veća nego u plazmi.

Biotransformacija

Mirabegron se metaboliše na više načina uključujući dealkilaciju, oksidaciju, (direktnu) glukuronidaciju i hidrolizu amida. Nakon primjene jednostruke doze ^{14}C -mirabegrona, mirabegron je glavna cirkulišuća komponenta. U humanoj plazmi su primijećena 2 glavna metabolita; oba pripadaju glukuronidima faze 2 i predstavljaju 16% odnosno 11% od ukupne izloženosti. Ovi metaboliti nisu farmakološki aktivni.

Na osnovu *in vitro* ispitivanja mirabegron vjerovatno ne inhibira metabolizam istovremeno primjenjenih lijekova koji se metabolišu putem sljedećih enzima citohroma P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, jer mirabegron nije inhibirao aktivnost ovih enzima u klinički značajnim koncentracijama. Mirabegron nije indukovao CYP1A2 ili CYP3A. Ne očekuje se da će mirabegron izazvati klinički značajnu inhibiciju transporta lijeka pomoću sistema OCT.

Iako *in vitro* ispitivanja ukazuju na ulogu CYP2D6 i CYP3A4 u oksidativnom metabolizmu mirabegrona, rezultati dobijeni u *in vivo* ispitivanjima ukazuju da ovi izoenzimi imaju ograničenu ulogu u procesu ukupne eliminacije. *In vitro* i *ex vivo* ispitivanja su pokazala da u metabolizmu mirabegrona uz CYP3A4 i CYP2D6 učestvuje i butirilholinesteraza, UGT i vjerovatno alkoholna dehidrogenaza (ADH).

Polimorfizam CYP2D6

Kod zdravih osoba, koje po svom genotipu slabo metabolišu supstrate CYP2D6 (koji su korišćeni kao surogati za inhibiciju CYP2D6), nakon primjene jednokratne doze mirabegrona od 160 mg u obliku preparata sa trenutnim oslobađanjem, prosječna C_{max} je za 14% a PIK_{inf} za 19% veća nego kod osoba koje intenzivno metabolišu supstrat, ukazujući da genetski polimorfizam CYP2D6 ima minimalan uticaj na prosječnu izloženost mirabegronu u plazmi. Ne očekuje se interakcija mirabegrona sa poznatim inhibitorima CYP2D6, niti je ona ispitivana. Nema potrebe za prilagođavanjem doze mirabegrona kada se primjenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP2D6 ili kod pacijenata koji slabo metabolišu supstrat CYP2D6.

Eliminacija

Ukupni klirens (CL_{tot}) iz plazme je približno 57 L/h. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je približno 50 sati. Bubrežni klirens (CLR) je približno 13 L/h, što odgovara skoro 25% CL_{tot} . Eliminacija mirabegrona se putem bubrega prvenstveno odvija aktivnom tubularnom sekrecijom uz glomerulsku filtraciju. Izlučivanje nepromijenjenog mirabegrona urinom zavisi od doze 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 kod zdravih ispitanika, oko 55%

radioaktivnog obilježivača je nađeno u urinu a 34% u fecesu. Nepromenjeni mirabegron bio je odgovoran za 45% urinarne radioaktivnosti, što ukazuje na prisustvo metabolita. Nepromenjeni mirabegron je bio odgovoran za većinu radioaktivnosti u fecesu.

Starost

Nakon primjene višestrukih oralnih doza kod starijih ispitanika (≥ 65 godina), $C_{\max}$ i PIK mirabegrona i njegovih metabolita su bili slični onim vrijednostima nađenim kod mlađih ispitanika (18–45 godina).

Pol

$C_{\max}$ je oko 40% a PIK do 50% veći kod žena nego kod muškaraca. Razlike u $C_{\max}$ i PIK u odnosu na pol se pripisuju razlikama u tjelesnoj masi i bioraspoloživosti.

Rasa

Rasa nema uticaj na farmakokinetiku mirabegrona.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene pojedinačne doze mirabegrona od 100 mg kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 60 do 89 mL/min/1,73 m²), prosječni $C_{\max}$ mirabegrona je povećan za 6%, a PIK za 31%, u odnosu na rezultate dobijene kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega. Kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 30 do 59 mL/min/1,73 m²), $C_{\max}$ je povećana za 23%, a PIK za 66%. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 15 do 29 mL/min/1,73 m²), prosječna $C_{\max}$ je povećana za 92% a PIK za 118%. Mirabegron nije ispitivan kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije (GFR <15 mL/min/1,73 m² ili kod pacijenata na hemodijalizi).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene pojedinačne doze mirabegrona od 100 mg kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum A), prosječna $C_{\max}$ mirabegrona je povećana za 9% a PIK za 19% u poređenju sa ispitanicima koji imaju normalnu funkciju jetre. Kod ispitanika sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum B), prosječna $C_{\max}$ mirabegrona je povećana za 175%, a PIK za 65%. Mirabegron nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C).

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinička ispitivanja su utvrdila ciljne organe za ispoljavanje toksičnosti, što se podudara sa kliničkim zapažanjima. Kod pacova je primijećeno prolazno povećanje vrijednosti enzima jetre i promjene u hepatocitima (nekroza i sniženje glikogenskih čestica). Povećanje broja otkucaja srca je zapaženo kod pacova, kunića, pasa i majmuna. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazala genotoksični i kancerogeni potencijal *in vivo*.

Nisu primijećeni efekti na plodnost pri subletalnim dozama (doza kod ljudi bila je 19 puta veća nego maksimalno preporučena doza za ljude (engl. *maximum recommended human dose* - MRHD). U ispitivanjima embriofetalnog razvoja na kunićima glavni nalazi su obuhvatali malformacije srca (dilatirana aorta, kardiomegalija) nakon sistemskog izlaganja 36 puta većim dozama od MRHD. Dodatno su utvrđene malformacije pluća (nedostatak akcesornog lobusa pluća) i gubitak zametka nakon implantacije kod kunića nakon sistemskog izlaganja dozi 14 puta većoj od MHRD, dok su kod pacova, zapaženi reverzibilni efekti na osifikaciju (talasasta rebra, zakasnjela osifikacija, smanjen broj osifikovanih sternebri (primordijalni segmenti sternuma), metakarpusa i metatarzusa) pri sistemskim izloženostima 22 puta većim od MRHD. Zabilježena je embriofetalna toksičnost pri dozama koje su vezane za ispoljavanje toksičnosti kod majke. Za uočene kardiovaskularne malformacije kod kunića je primijećeno da su pokrenute aktivacijom beta 1-adrenoreceptora.

Farmakokinetička ispitivanja koja su sprovedena sa radioaktivno obilježenim mirabegronom su pokazala da se osnovni sastojak i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko ženki pacova na nivou koji je oko 1,7 puta veći od nivoa u plazmi nakon 4 sata od primjene lijeka (vidjeti odjeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete

Makrogoli, visoke molekularne mase 2 000 000 (Polietilen oksid)

Celuloza, mikrokristalna
Hipromeloza 2208,
Hidroksipropilceluloza
Butilhidroksitoluen
Magnezijum stearat
Silicijum, koloidni anhidrovani
Aceton

Obloga film tablete

Opadry II 85F220232 Orange:
Polivinil alkohol
Titanijum dioksid (E171)
Makrogol 3350 (Polietilen glikol/PEG)
Talk
Gvožđe oksid žuto (E172)
Gvožđe oksid crveno (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister Alu-OPA/Alu/PVC. Jedan blister sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 -18, 61118, Bad Vilbel, Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Pharmadox Healthcare Limited
Kw20a Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta

Adalvo Limited
Life Sciences Park, Building 1, Level 4,
Sir Temi Zammit Buildings, San Gwann, SGN 3000, Malta

Clonmel Healthcare Ltd., Ireland
Waterford Road Clonmel, Co. Tipperary, Irska

STADA Arzneimittel GmbH, Austria

Muthgasse 36/2 1190 Beč, Austrija

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 -18, 61118, Bad Vilbel, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-4677/24 od 30.05.2025. godine