

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mirabegron Teva 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 50 mg mirabegronu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Světle žlutá o rozměrech přibližně 6 x 13 mm podlouhlé, bikonvexní potahované tableta.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Hyperaktivní močový měchýř u dospělých

Přípravek Mirabegron Teva je indikován k symptomatické léčbě urgency, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB).

Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace.

Přípravek Mirabegron Teva je indikován k léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru (NDO) u pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hyperaktivní močový měchýř

*Dospělí (včetně starších pacientů)*

Doporučená dávka je 50 mg jednou denně.

Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace

Pediatrickým pacientům ve věku od 3 do méně než 18 let s NDO může být podáván mirabegron tablety s prodlouženým uvolňováním nebo mirabegron granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním na základě tělesné hmotnosti pacienta. Tablety s prodlouženým uvolňováním mohou být podávány pacientům s hmotností 35 kg nebo více; granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním se doporučují pro pacienty s hmotností nižší než 35 kg.

Pacienti užívající dávku 6 ml perorální suspenze (8mg/ml) mohou být převedeni na tablety s 25 mg mirabegronu a pacienti užívající 10 ml perorální suspenze (8mg/ml) na tablety s 50 mg mirabegronu.

Doporučená počáteční dávka mirabegronu ve formě tablety s prodlouženým uvolňováním je 25 mg jednou denně s jídlem. V případě potřeby lze po 4 až 8 týdnech dávku zvýšit na maximální dávku 50 mg jednou denně s jídlem. Během dlouhodobé léčby má u takovýchto pacientů být pravidelně přehodnoceno další pokračování léčby a případná úprava dávky, a to alespoň jednou ročně nebo častěji, pokud je to indikováno.

Pediatrickým pacientům léčeným dávkou 25 mg je třeba doporučit užívání jiných léčivých přípravků obsahujících mirabegron 25 mg, které jsou dostupné na trhu. Tableta 50 mg není určena k dělení za účelem získání dávky 25 mg.

### Vynechaná dávka

Pacienti mají být poučeni, aby užili jakoukoli vynechanou dávku léku, pokud od vynechané dávky neuplynulo více než 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze dávku vynechat a další dávku užít v obvyklou dobu

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

Mirabegron nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD) (odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u pacientů vyžadujících hemodialýzu nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u těchto skupin pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Následující tabulka uvádí doporučené denní dávkování u dospělých pacientů s OAB s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

**Tabulka 1: Denní doporučené dávkování u dospělých pacientů s OAB s poruchou funkce ledvin nebo jater**

Parametr	Klasifikace	Dávka (mg)
Porucha funkce ledvin <sup>(1)</sup>	lehká/středně těžká*	50
	těžká**	25
	ESRD	nedoporučuje se
Porucha funkce jater <sup>(2)</sup>	lehká*	50
	středně těžká**	25
	těžká	nedoporučuje se

1. lehká / středně těžká: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; těžká: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

2. lehká: Child-Pugh třída A; středně těžká: Child-Pugh třída B; těžká: Child-Pugh třída C.

\* U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo lehkou poruchou funkce jater souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A se nedoporučuje dávka větší než 25 mg.

\*\* Nedoporučuje se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou poruchou funkce jater souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A.

Následující tabulka uvádí doporučené denní dávkování u pediatrických pacientů s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin nebo jater, o hmotnosti 35 kg nebo více (viz body 4.4 a 5.2).

**Tabulka 2: Denní doporučené dávkování u pediatrických pacientů s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin nebo jater, o hmotnosti 35 kg nebo více**

Parametr	Klasifikace	Počáteční dávka (mg)	maximální dávka (mg)
----------	-------------	----------------------	----------------------

Porucha funkce ledvin <sup>(1)</sup>	lehká/středně těžká*	25	50
	těžká**	25	25
	ESRD	nedoporučuje se	
Porucha funkce jater <sup>(2)</sup>	lehká*	25	50
	středně těžká**	25	25
	těžká	nedoporučuje se	

1. lehká / středně těžká: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; těžká: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.

2. lehká: Child-Pugh třída A; Středně těžká: Child-Pugh třída B; těžká: Child-Pugh třída C.

\* U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo lehkou poruchou funkce jater souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A se nedoporučuje dávka větší než počáteční dávka.

\*\* Nedoporučuje se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo středně těžkou poruchou funkce jater souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A.

Pacientům léčeným dávkou 25 mg je třeba doporučit, aby užívali jiné léčivé přípravky obsahující mirabegron 25 mg dostupné na trhu. Tableta 50 mg není určena k rozdělení za účelem získání dávky 25 mg.

#### *Pohlaví*

V závislosti na pohlaví není třeba žádná úprava dávky.

#### Pediatrická populace

##### *Hyperaktivní močový měchýř*

Bezpečnost a účinnost mirabegronu u dětí ve věku do 18 let s OAB nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, na jejich základě však nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

##### *Neurogení hyperaktivita detruzoru*

Bezpečnost a účinnost mirabegronu u dětí mladších 3 let nebyly dosud stanoveny.

#### Způsob podání

##### *Hyperaktivní močový měchýř u dospělých*

Tableta se zapíjí tekutinami, polyká se celá a nesmí se kousat, dělit nebo drtit, protože to může ovlivnit její vlastnosti. Přípravek Mirabegron Teva může být užíván s jídlem nebo nezávisle na jídle.

##### *Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace*

Tableta se zapíjí tekutinami, polyká se celá a nesmí se žvýkat, dělit nebo drtit, protože to může ovlivnit jeho vlastnosti. Přípravek Mirabegron Teva se má užívat s jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná nekontrolovaná hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak  $\geq 180$  mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mm Hg.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Porucha funkce ledvin

Mirabegron nebyl studován u pacientů s ESRD (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo pacienti vyžadující hemodialýzu), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie (viz bod 5.2) se u této populace doporučuje dávka 25 mg jednou denně.

Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

### Porucha funkce jater

Mirabegron nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

### Hypertenze

#### *Hyperaktivní močový měchýř u dospělých*

Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté při léčbě mirabegronem pravidelně sledován, zejména u pacientů s hypertenzí.

U pacientů s hypertenzí 2. stupně (systolický krevní tlak  $\geq$  160 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq$  100 mmHg) je k dispozici omezené množství údajů.

#### *Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace*

Mirabegron může zvýšit krevní tlak u dětských pacientů. Zvýšení krevního tlaku může být větší u dětí (ve věku 3 až méně než 12 let) než u dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let). Krevní tlak má být měřen na začátku léčby a pravidelně během léčby mirabegronem.

### Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu

Při používání mirabegronu v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích (viz bod 5.1) prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně, vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu, nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

### Pacienti s obstrukcí výtoků z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB

Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoků z močového měchýře (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u pacientů s BOO léčených mirabegronem nebylo prokázáno zvýšení retence moči, nicméně, mirabegron má být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Tento léčivý přípravek má být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Údaje *in vitro*

Mirabegron je transportován a metabolizován více cestami. Mirabegron je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterázy, uridin difosfo-glukuronosyltransferázy (UGT), efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp) a influxních organických kationových transportérů (OCT) OCT1, OCT2, a OCT3. Studie mirabegronu využívající lidské jaterní mikrozomy a rekombinantní lidské CYP enzymy ukázaly, že mirabegron je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Mirabegron při vysokých koncentracích inhiboval transport léku zprostředkovaný P-gp.

### Údaje *in vivo*

#### *Lékové interakce*

Účinek současně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku mirabegronu a účinek mirabegronu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků byl zkoumán ve studiích po jednorázovém podání dávky a po opakovaném podávání dávky. Většina lékových interakcí byla studována pomocí dávky 100 mg mirabegronu podaného ve formě tablet se systémem kontrolované absorpce po perorálním podání (Oral Controlled Absorption System, OCAS). Studie interakce mirabegronu s metoprololem a metforminem používaly mirabegron s okamžitým uvolňováním (IR) 160 mg.

Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, indukují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů CYP nebo přenašečů se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6.

#### *Účinek enzymatických inhibitorů*

U zdravých dobrovolníků se expozice mirabegronu (AUC) zvýšila 1,8násobně v přítomnosti silného inhibitoru CYP3A/P-gp ketokonazolu. Pokud se mirabegron kombinuje s inhibitory CYP3A a/nebo P-gp, není nutná žádná úprava dávky. Avšak u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A, jako je itrakonazol, ketokonazol, ritonavir a klarithromycin, je doporučená dávka 25 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Mirabegron se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Účinek enzymatických induktorů*

Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu. Při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných induktorů CYP3A nebo P-gp není třeba žádná úprava dávky mirabegronu.

#### *Polymorfismus CYP2D6*

Genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu (viz bod 5.2). Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

#### *Účinek mirabegronu na substráty CYP2D6*

U zdravých dobrovolníků je inhibiční potenciál mirabegronu vůči CYP2D6 mírný a aktivita CYP2D6 se obnovuje během 15 dnů po ukončení užívání mirabegronu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 90 % zvýšení  $C_{max}$  a 229 % zvýšení AUC jedné dávky metoprololu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 79 % zvýšení  $C_{max}$  a 241 % zvýšení AUC jedné dávky desipraminu.

Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6, jako jsou thioridazin, antiarytmika typu 1C (např. flekainid, propafenon) a tricyklická antidepresiva (např. imipramin, desipramin). Zvýšení opatrnosti je doporučováno při současném podávání substrátů CYP2D6, u kterých je dávkování titrováno individuálně.

#### *Účinek mirabegronu na transportéry*

Mirabegron je slabý inhibitor P-gp. U zdravých dobrovolníků mirabegron zvýšil u substrátu P-gp digoxinu  $C_{max}$  o 29 % a AUC o 27 %. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci mirabegronu a digoxinu, má být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Při kombinaci mirabegronu se substráty citlivými k P-gp např. dabigatranem, je třeba zvážit potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem.

#### *Jiné interakce*

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce při současném podávání mirabegronu s terapeutickými dávkami solifenacinu, tamsulosinu, warfarinu, metforminu nebo v kombinaci s perorálně

podávanými kontraceptivy obsahujícími ethinylestradiol a levonorgestrel. Žádná úprava dávkování se nedoporučuje.

Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením tepové frekvence.

#### Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

Přípravek Mirabegron Teva se nedoporučuje podávat ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci.

#### Těhotenství

Neexistují žádné nebo je pouze omezené množství údajů o použití mirabegronu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Mirabegron Teva se nedoporučuje podávat těhotným ženám.

#### Kojení

Mirabegron se vylučuje do mléka hlodavců, a proto se předpokládá, že bude přítomný v lidském mateřském mléce (viz bod 5.3). Nebyly provedeny žádné studie, které by posoudily vliv mirabegronu na tvorbu mléka u lidí, jeho přítomnost v lidském mateřském mléce, nebo jeho účinky na kojené dítě.

Během kojení se přípravek Mirabegron Teva nemá podávat.

#### Fertilita

Nebyly zjištěny žádné s léčbou související účinky mirabegronu na fertilitu zvířat (viz bod 5.3). Vliv mirabegronu na lidskou fertilitu nebyl stanoven.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Mirabegron Teva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrnný bezpečnostní profil

Bezpečnost mirabegronu byla hodnocena u 8433 dospělých pacientů s OAB, z nichž 5648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo mirabegron nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušila léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti.

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů léčených mirabegronem 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Infekce močových cest nevedly

k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %).

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorochní (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu u dospělých s OAB ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída systémových orgánů dle MedDRA</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace	Infekce močových cest	Vaginální infekce Cystitida			
Psychiatrické poruchy					Insomnie* Stav zmatenosti*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy* Závratě*				
Poruchy oka			Edém očních víček		
Srdeční poruchy	Tachykardie	Palpitace Fibrilace síní			
Cévní poruchy				Hypertenzní krize*	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea* Obstipace* Diarrhoea*	Dyspepsie Gastritida	Edém rtů		
Porucha jater a žlučových cest		Zvýšení GGT Zvýšení AST Zvýšení ALT			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka Vyrážka Vyrážka makulární Vyrážka papulózní Svědění	Leukocytoklas tická vaskulitida Purpura Angioedém*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy		Otékání kloubů			

Třída systémových orgánů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
a pojivové tkáně					
Poruchy ledvin a močových cest			Retence moči*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vulvovaginální pruritus			
Vyšetření		Zvýšený krevní tlak			

\* Na základě zkušeností z postmarketingového sledování

### Pediatrická populace

Bezpečnost tablet mirabegronu a perorální suspenze byla hodnocena u 86 pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let s neurogenní hyperaktivitou detruzoru v 52týdenní, otevřené, podle výchozího stavu kontrolované, multicentrické studii s titrací dávky. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly infekce močových cest, zácpa a nevolnost.

U dětských pacientů s NDO nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky.

Bezpečnost mirabegronu ve formě tablet a perorální suspenze byla hodnocena u 26 pediatrických pacientů ve věku od 5 do méně než 18 let s hyperaktivním močovým měchýřem ve 12týdenní, dvojité zaslepené, randomizované, multicentrické, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami a postupnou titrací dávky. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly nazofaryngitida, únava a výkyvy nálady.

Celkově je bezpečnostní profil u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Mirabegron byl podáván zdravým dospělým dobrovolníkům v jednotlivých dávkách až do 400 mg. Při této dávce hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly palpitace (1 ze 6 subjektů) a zvýšenou tepovou frekvenci přesahující 100 úderů za minutu (bpm) (3 ze 6 subjektů). Opakované dávky mirabegronu až do 300 mg denně po dobu 10 dnů se při podání zdravým dospělým dobrovolníkům projeví zvýšením tepové frekvence a systolického krevního tlaku.

Léčba předávkování by měla být symptomatická a podpůrná. V případě předávkování se doporučuje sledovat tepovou frekvenci, krevní tlak a EKG.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva k terapii zvýšené frekvence močení a inkontinence, ATC kód: G04BD12

#### Mechanismus účinku

Mirabegron je účinný a selektivní agonista beta 3-adrenoreceptorů. Mirabegron prokázal uvolnění hladkého svalstva močového měchýře v potkaní a lidské izolované tkáni, zvýšení koncentrace cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) ve tkáni močového měchýře potkanů a prokázal relaxační účinek na potkaních funkčních modelech močového měchýře. Mirabegron zvýšil průměrný objem vyloučené moči za jedno močení a snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by měl vliv na mikční tlak, nebo reziduální moč na potkaních modelech hyperaktivity močového měchýře. U opičího modelu vykázal mirabegron snížení frekvence močení. Tyto výsledky naznačují, že mirabegron zlepšuje jímací funkci zadržování moči tím, že stimuluje beta 3-adrenoreceptory v močovém měchýři.

Během jímací fáze, kdy se moč hromadí v močovém měchýři, převládá stimulace sympatických nervů. Norepinefrin se uvolňuje z nervových zakončení, což vede převážně k aktivaci beta-adrenoreceptorů ve svalstvu močového měchýře, a tedy k uvolnění hladkého svalstva močového měchýře. Během mikční fáze je močový měchýř ovládan převážně parasympatickou nervovou soustavou. Acetylcholin uvolněný z pánevních nervových zakončení stimuluje cholinergní receptory M2 a M3, čímž navozuje kontrakci močového měchýře. Aktivace dráhy M2 také inhibuje nárůst cAMP vyvolaný prostřednictvím beta 3-adrenoreceptorů. Proto by stimulace beta 3-adrenoreceptorů neměla zasahovat do procesu močení. To bylo potvrzeno u potkanů s částečnou obstrukcí močové trubice, kde mirabegron snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by ovlivnil objem vyloučené moči za jedno močení, mikční tlak nebo objem reziduální moči.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Urodynamika*

Mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů u mužů s příznaky symptomů dolních cest močových (LUTS) a obstrukce výtoku z močového měchýře (BOO) neprokázal žádný vliv na parametry cystometrie a byl bezpečný a dobře snášen. Účinky mirabegronu na maximální průtok a tlak detruzoru při maximálním proudu moči byly hodnoceny v této urodynamické studii zahrnující 200 mužských pacientů s LUTS a BOO. Podávání mirabegronu v dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů nemělo nežádoucí účinek na maximální průtok nebo tlak detruzoru při maximálním proudu moči. V této studii u mužských pacientů s LUTS / BOO činila upravená průměrná (SE) změna v reziduálním objemu po vymočení (v ml) od výchozího stavu do ukončení léčby 0,55 (10,702) pro placebo skupinu, 17,89 (10,190) pro skupinu léčenou mirabegronem 50 mg a 30,77 (10,598) pro skupinu léčenou mirabegronem 100 mg.

##### *Vliv na QT interval*

Mirabegron v dávkách 50 mg nebo 100 mg neměl žádný vliv na QT interval individuálně korigovaný na srdeční frekvenci (QTcI interval) při hodnocení buď podle pohlaví, nebo podle celkové skupiny.

V provedené QT studii (TQT) (n = 164 zdravých dobrovolníků a n = 153 zdravých dobrovolnic s průměrným věkem 33 let) byl hodnocen vliv opakovaného perorálního podání mirabegronu v indikované dávce (50 mg jednou denně) a dvou supratherapeutických dávek (100 a 200 mg jednou denně) na QTcI interval. Supratherapeutické dávky představují přibližně 2,6násobek, resp. 6,5násobek expozice léčebné dávky. Jako pozitivní kontrola byla použita jedna dávka 400 mg moxifloxacinu. Každá výše dávky mirabegronu a moxifloxacinu byla hodnocena v samostatných léčebných skupinách, přičemž každá zahrnovala kontrolu placebem (paralelní, zkřížené uspořádání). U mužů i u žen, kterým byl podáván mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg, nepřesáhla horní mez jednostranného, 95 % intervalu spolehlivosti 10 ms v žádném časovém okamžiku pro největší časově odpovídající průměrný rozdíl oproti placebo v QTcI intervalu. U žen, kterým byl podáván mirabegron v dávce 50 mg, byl průměrný rozdíl v

QTcI intervalu oproti placebo 5 hodin po podání dávky 3,67 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 5,72 ms). U mužů činil rozdíl 2,89 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 4,90 ms). Při dávce mirabegronu 200 mg nepřesáhl u mužů QTcI interval 10 ms v žádném časovém okamžiku, zatímco u žen horní mez jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti překročila 10 ms mezi 0,5 – 6 hod, s maximálním rozdílem oproti placebo v 5 hodině, kdy průměrný účinek byl 10,42 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 13,44 ms). Výsledky pro QTcF a QTcIf byly konzistentní s QTcI.

V této TQT studii zvyšoval mirabegron srdeční frekvenci na EKG v závislosti na dávce, v rozpětí zkoumané dávky od 50 mg do 200 mg. Maximální průměrný rozdíl oproti placebo v srdeční frekvenci byl v rozmezí od 6,7 úderů za minutu (bpm) s mirabegronem 50 mg až do 17,3 bpm s mirabegronem 200 mg u zdravých jedinců.

#### *Účinky na tepovou frekvenci a krevní tlak u dospělých pacientů s OAB*

U pacientů s OAB (průměrný věk 59 let), kteří dostávali mirabegron v dávce 50 mg jednou denně, byl ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 pozorován nárůst průměrného rozdílu oproti placebo přibližně o 1 bpm u tepové frekvence a přibližně o 1 mm Hg nebo méně u systolického krevního tlaku / diastolického krevního tlaku (SBP / DBP). Změny tepové frekvence a krevního tlaku jsou reverzibilní po ukončení léčby.

#### *Účinky na krevní tlak u pediatrických pacientů s NDO*

Mirabegron může u pediatrických pacientů zvýšit krevní tlak. Zvýšení krevního tlaku může být větší u dětí (ve věku od 3 do méně než 12 let) než u dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let). Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté během léčby mirabegronem pravidelně sledován.

#### *Účinek na nitrooční tlak (IOP)*

Mirabegron v dávce 100 mg jednou denně nezvýšil IOP u zdravých dospělých jedinců po 56 dnech léčby. Ve studii fáze 1, která hodnotila účinek mirabegronu na IOP pomocí Goldmannovy aplanační tonometrie u 310 zdravých subjektů, nebyla dávka mirabegronu 100 mg horší než placebo u primárního cílového parametru – rozdílu léčby v průměrné změně IOP oproti výchozímu stavu do 56. dne u pacientů s průměrným IOP; horní mez oboustranného 95 % CI rozdílu léčby mezi mirabegronem 100 mg a placebem byla 0,3 mm Hg.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Hyperaktivita močového měchýře u dospělých pacientů*

Účinnost mirabegronu byla zkoumána ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích fáze 3, v léčbě hyperaktivního močového měchýře s příznaky urgencye a frekvence, s inkontinencí nebo bez inkontinence. Do studií byli zařazeni pacienti – ženy (72 %) a muži (28 %) v průměrném věku 59 let (rozpětí 18 – 95 let). Studovaná populace se skládala z přibližně 48 % pacientů dosud neléčených antimuskariniky, a také z přibližně 52 % pacientů dříve léčených antimuskariniky. V jedné studii dostávalo 495 pacientů aktivní kontrolu (tolterodin s prodlouženým uvolňováním).

Koprimární cílové parametry účinnosti byly (1) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu epizod inkontinence za 24 hodin a (2) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu mikcí za 24 hodin, na základě 3denního mikčního deníku. Mirabegron prokázal statisticky významně větší zlepšení v porovnání s placebem u obou koprimárních cílových parametrů, jakož i u sekundárních cílových parametrů (viz tabulky 3 a 4).

**Tabulka 3: Koprimární a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro společné studie u dospělých**

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (koprimární)</b>		
n	878	862

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrný výchozí stav	2,73	2,71
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,10	-1,49
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-hodnota	--	<0,001 ‡
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimární)</b>		
n	1328	1324
Průměrný výchozí stav	11,58	11,70
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,20	-1,75
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-hodnota	--	<0,001 ‡
<b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>		
n	1328	1322
Průměrný výchozí stav	159,2	159,0
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	9,4	21,4
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-hodnota	--	<0,001 ‡
<b>Průměrná hladina urgency (FAS) (sekundární)</b>		
n	1325	1323
Průměrný výchozí stav	2,39	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,15	-0,26
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-hodnota	--	<0,001 ‡
<b>Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)</b>		
n	858	834
Průměrný výchozí stav	2,42	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,98	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-hodnota	--	<0,001 ‡
<b>Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)</b>		
n	1324	1320
Průměrný výchozí stav	5,61	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,29	-1,93
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-hodnota	--	<0,001 ‡
<b>Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)</b>		
n	1195	1189
Průměrný výchozí stav	4,87	4,82
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	1,25	2,01
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-hodnota	--	<0,001 †

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa / Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa/NA).

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a studie.

† Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

‡ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užíli nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

CI: Interval spolehlivosti

**Tabulka 4: Koprímární a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro studie 046, 047 a 074 u dospělých**

Parametry	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS I) (koprímární)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Průměrný výchozí stav	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,17	-1,57	-1,27	1,13	-1,7	0,96	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-hodnota	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprímární)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Průměrný výchozí stav	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-hodnota	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
<b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Průměrný výchozí stav	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % interval spolehlivosti	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-hodnota	--	<0,001‡	<0,001‡	--	0,001‡	--	<0,001‡
<b>Průměrná hladina urgency (FAS) (sekundární)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Průměrný výchozí stav	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41

Parametry	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-hodnota	--	0,018‡	0,085	--	0,004‡	--	<0,001§
<b>Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Průměrný výchozí stav	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-hodnota	--	0,003‡	0,26	--	0,005‡	--	0,002§
<b>Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Průměrný výchozí stav	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; 0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-hodnota	--	0,005‡	0,050‡	--	0,001‡	--	0,007§
<b>Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Průměrný výchozí stav	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83

Parametry	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
95 % interval spolehlivosti	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 125)
p-hodnota	--	0,001‡	0,008‡	--	<0,001‡	--	<0,001†

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a zeměpisné oblasti.

† Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

‡ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

§ Nestatisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užívali nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

Mirabegron 50 mg jednou denně byl účinný v prvním měřeném časovém bodu 4. týdne, a účinnost byla zachována po celou dobu 12týdenního období léčby. Randomizovaná, aktivně kontrolovaná, dlouhodobá studie prokázala, že účinnost byla zachována po celé 1leté období léčby.

#### Subjektivní zlepšení v kvalitě života

Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 vedla léčba příznaků OAB mirabegronem podávaným jednou denně ke statisticky významnému zlepšení oproti placebu u následujících měření kvality života: spokojenost s léčbou a obtěžující příznaky.

#### Účinnost u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariniky nebo bez ní

Účinnost byla prokázána u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariniky i bez předchozí léčby OAB antimuskariniky. Krom toho prokázal mirabegron účinnost u pacientů, kteří předtím přerušili léčbu OAB antimuskariniky kvůli nedostatečnému účinku (viz tabulka 5).

**Tabulka 5: Koprimary cílové parametry účinnosti u dospělých pacientů s předchozí OAB léčbou antimuskariniky**

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
<b>Pacienti s předchozí OAB léčbou antimuskariniky</b>					
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Průměrný výchozí stav	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% interval spolehlivosti	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Průměrný výchozí stav	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% interval spolehlivosti	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
<b>Pacienti s předchozí léčbou OAB antimuskariniky, kteří léčbu přerušili kvůli nedostatečnému účinku</b>					
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)</b>					

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
n	336	335	112	105	102
Průměrný výchozí stav	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% interval spolehlivosti	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Průměrný výchozí stav	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% interval spolehlivosti	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa / Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa /NA).

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví, studie, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro společné studie a průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a zeměpisné oblasti, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro studii 046.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užívali nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

#### *Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrických pacientů*

Účinnost mirabegronu ve formě tablet a perorální suspenze byla hodnocena v 52týdenní, otevřené, podle výchozího stavu kontrolované multicentrické studii s titrací dávky pro léčbu NDO u pediatrických pacientů. Pacienti měli diagnózu NDO s mimovolními kontrakcemi detruzoru se zvýšením tlaku detruzoru větším než 15 cm H<sub>2</sub>O a provedenou čistou intermitentní katetrizací (CIC). Pacientům  $\geq 35$  kg byly podávány tablety a pacientům  $< 35$  kg (nebo  $\geq 35$  kg, ale neschopným tolerovat tablety) byla podávána perorální suspenze. Všem pacientům byl mirabegron podáván perorálně jednou denně s jídlem. Počáteční dávka byla tableta o síle 25 mg nebo 3–6 ml perorální suspenze (v závislosti na hmotnosti pacienta). Tato dávka byla titrována na tabletu o síle 50 mg nebo 6–11 ml perorální suspenze (v závislosti na tělesné hmotnosti). Období titrace dávky bylo maximálně 8 týdnů, po nichž následovalo udržovací období alespoň 52 týdnů.

Celkem 86 pacientům ve věku od 3 do méně než 18 let byl podáván mirabegron. Z toho 71 pacientů dokončilo léčbu do 24. týdne a 70 dokončilo 52 týdnů léčby. Celkem 68 pacientů mělo platná urodynamická měření pro hodnocení účinnosti. Studovaná populace zahrnovala 39 (45,3 %) pacientů mužského a 47 (54,7 %) ženského pohlaví. Optimalizovaná udržovací dávka v této studované populaci zahrnovala 94 % pacientů na maximální dávce a 6 % pacientů na počáteční dávce.

Nejčastějšími (u více než 10 % všech pacientů) základními onemocněními souvisejícími s NDO u dětí a dospívajících účastníků se této studii byly vrozená anomálie centrálního nervového systému (54,5 % a 48,4 % v daném pořadí), meningomyelokéla (27,3 % a 19,4 % v daném pořadí) a spina bifida (10,9 % a 12,9 % v daném pořadí). U 12,9 % dospívajících došlo k poranění míchy.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna maximální cystometrické kapacity (MCC) od výchozího stavu po 24 týdnech léčby mirabegronem. Zlepšení MCC bylo pozorováno u všech skupin pacientů (viz tabulka 6).

**Tabulka 6: Primární cílový parametr účinnosti u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti	Dospívající
----------	------	-------------

	<b>ve věku od 3 do &lt; 12 let (N = 43)* Průměr (SD)</b>	<b>ve věku od 12 do &lt; 18 let (N = 25)* Průměr (SD)</b>
<b>Maximální cystometrická kapacita (ml)</b>		
Výchozí stav	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. týden	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Změna oproti výchozímu stavu	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% interval spolehlivosti	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

\* N je počet pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku a poskytli platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a ve 24. týdnu.

Sekundárními cílovými parametry účinnosti byla změna oproti výchozímu stavu v compliance močového měchýře, počtu kontrakcí hyperaktivního detruzoru, tlaku detruzoru na konci plnění močového měchýře, objemu močového měchýře před první kontrakcí detruzoru, maximálním objemu katetrizované moči za den a počtu epizod úniku za den po 24 týdnech léčby mirabegronem (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Sekundární cílové parametry účinnosti u pediatrických pacientů s NDO**

<b>Parametr</b>	<b>Děti ve věku od 3 do &lt; 12 let (N = 43)* Průměr (SD)</b>	<b>Dospívající ve věku od 12 do &lt; 18 let (N = 25)* Průměr (SD)</b>
<b>Compliance močového měchýře (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. týden	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Změna oproti výchozímu stavu	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% interval spolehlivosti	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
<b>Počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. týden	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Změna oproti výchozímu stavu	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% interval spolehlivosti	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
<b>Tlak detruzoru (cm H<sub>2</sub>O) na konci plnění močového měchýře†</b>		
Výchozí stav	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. týden	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Změna oproti výchozímu stavu	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% interval spolehlivosti	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
<b>Objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. týden	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Změna oproti výchozímu stavu	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% interval spolehlivosti	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
<b>Maximální objem katetrizované moči za den (ml)†</b>		
Výchozí stav	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. týden	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Změna oproti výchozímu stavu	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% interval spolehlivosti	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
<b>Počet epizod úniku za den†</b>		
Výchozí stav	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. týden	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Změna oproti výchozímu stavu	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% interval spolehlivosti	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

\* N je počet pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku a poskytli platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a ve 24. týdnu.

† Počet pacientů (dětí/dospívajících) s dostupnými údaji pro výchozí stav i 24. týden; compliance

močového měchýře: n = 33/21; počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru: n = 36/22; tlak detruzoru na konci plnění močového měchýře: n = 36/22; objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru: n = 38/24; maximální objem katetrizované moči za den: n = 41/23; počet epizod úniku za den: n = 26/21.

Dotazníkové cílové parametry hlášené lékařem a pacientem zahrnovaly přijatelnost, změnu oproti výchozímu stavu v dotazníku pediatrické inkontinence (the Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q), změnu oproti výchozímu stavu celkového dojmu pacienta na škále závažnosti (the Patient Global Impression of Severity Scale, PGI-S) a klinický celkový dojem změny (Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Cílové parametry dotazníku hlášené pacientem nebo lékařem u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Skóre dotazníku pediatrické inkontinence (PIN-Q)†</b>		
Výchozí stav	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. týden	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Změna oproti výchozímu stavu	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% interval spolehlivosti	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
<b>Skóre celkového dojmu pacienta na škále závažnosti (PGI-S)†</b>		
Výchozí stav	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. týden	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Změna oproti výchozímu stavu	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% interval spolehlivosti	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
<b>Celkový klinický dojem změny (CGI-C) ve 24. týdnu, N (%)†</b>		
Výrazně velká změna k lepšímu	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Velká změna k lepšímu	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimální změna k lepšímu	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Žádná změna	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimální změna k horšímu	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Velká změna k horšímu	0	0
Výrazně velká změna k horšímu	0	0

\* N je počet pacientů, kteří užívali alespoň jednu dávku a poskytli platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a ve 24. týdnu.

† Počet pacientů (dětí/dospívajících) s dostupnými údaji pro výchozí stav i 24. týden. Skóre PIN-Q: n=24/21, celkové skóre PGI-S: n=25/22; celkové CGI-C ve 24. týdnu: n=41/24.

### Pediatrická populace

#### *Hyperaktivní močový měchýř*

Účinnost mirabegronu ve formě tablet a perorální suspenze byla hodnocena ve 12týdenní, dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami a postupnou titrací dávky pro léčbu OAB u pediatrických pacientů (ve věku od 5 do méně než 18 let). Pacienti s hmotností  $\geq 35$  kg dostávali tablety a pacienti s hmotností  $< 35$  kg (nebo  $\geq 35$  kg, ale neschopní polykat tablety) dostávali perorální suspenzi. U všech pacientů byl mirabegron podáván perorálně jednou denně s jídlem.

lem. Zahajovací dávka byla 25mg tableta nebo objem perorální suspenze 3–6 ml (v závislosti na hmotnosti pacienta). Tato dávka byla titrována na 50 mg tabletu nebo objem perorální suspenze 6–11 ml (v závislosti na hmotnosti pacienta). Titrace dávky na vyšší dávku byla provedena po 4 týdnech léčby, pokud se zkoušející nerozhodl jinak.

Celkem 23 dětí (ve věku od 5 do méně než 12 let) a 3 dospívající (ve věku od 12 do méně než 18 let) obdrželi studijní lék: 13 subjektů obdrželo placebo a 13 subjektů obdrželo mirabegron. Studii dokončilo

10 z 12 subjektů ve skupině s placebem a 9 z 11 subjektů ve skupině s mirabegronem po 12 týdnech léčby.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna oproti výchozímu stavu v průměrném počtu mikcí za 24 hodin po 12 týdnech léčby, přičemž hodnocení bylo provedeno pouze u dětí (ve věku od 5 do méně než 12 let). Vzhledem k malému počtu subjektů nebylo možné cílové parametry účinnosti řádně vyhodnotit a získané výsledky byly neprůkazné.

Upravená LS průměrná hodnota (SEM) změny oproti výchozímu stavu po 12 týdnech léčby / ukončení léčby ve frekvenci mikcí za 24 hodin činila -3,84 (0,89) u dětí užívajících placebo a -1,62 (0,89) u dětí užívajících mirabegron. Rozdíl LS průměrů (SEM) mezi léčebnými skupinami (placebo minus mirabegron) nebyl statisticky významný: 2,22 (1,34) (90% CI: -0,15; 4,59; P = 0,121).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím mirabegron u všech podskupin pediatrické populace u „Léčby idiopatického hyperaktivního močového měchýře“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

#### *Dospělí*

Po perorálním podání mirabegronu u zdravých dobrovolníků se mirabegron vstřebává až do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) mezi 3. a 4. hodinou. Absolutní biologická dostupnost se zvýšila z 29 % při dávce 25 mg na 35 % při dávce 50 mg. Průměrná hodnota  $C_{max}$  a AUC se zvýšila více než dávka, proporcionalně v celém rozpětí dávkování. V celkové dospělé populaci mužů a žen zvýšilo 2násobné zvýšení dávky z 50 mg na 100 mg mirabegronu hodnoty  $C_{max}$  přibližně 2,9násobně a  $AUC_{tau}$  2,6násobně, zatímco 4násobné zvýšení dávky z 50 mg na 200 mg mirabegronu zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  přibližně 8,4krát a  $AUC_{tau}$  6,5krát. Ustálené koncentrace jsou dosaženy do 7 dnů při dávkování mirabegronu jednou denně. Po každodenním podání jednou denně je plazmatická expozice mirabegronu v ustáleném stavu přibližně dvojnásobná, než jaká byla pozorována po podání jediné dávky.

#### *Pediatrická populace*

Medián  $T_{max}$  mirabegronu po perorálním podání jednorázové dávky mirabegronu ve formě tablet nebo perorální suspenze u pacientů po jídle byl 4–5 hodin. Analýza populační farmakokinetiky předpověděla, že medián  $T_{max}$  mirabegronu ve formě tablet nebo perorální suspenze v ustáleném stavu byl 3–4 hodiny.

Biologická dostupnost perorální suspenze je nižší než u tablet. Poměr průměrné expozice ( $AUC_{tau}$ ) u populace užívající perorální suspenzi vůči populaci užívající tablety je přibližně 45 %

### Vliv jídla na absorpci

#### *Dospělí*

Současné podání 50 mg tablety s jídlem s vysokým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu  $C_{max}$  o 45 % a AUC o 17 %. Jídlo s nízkým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu  $C_{max}$  o 75 % a AUC o 51 %. Ve studiích fáze 3 byl mirabegron podáván s jídlem nebo nezávisle na jídle a prokázal bezpečnost i účinnost. Proto lze mirabegron užívat v doporučené dávce s jídlem nebo nezávisle na jídle.

#### *Pediatrická populace*

Populační farmakokinetický model předpovídal, že pacienti, kteří dostávají mirabegron po jídle, budou mít 44,7 %  $AUC_{tau}$  v ustáleném stavu vůči stejné dávce podávané nalačno. Tato hodnota je v souladu s výsledky  $AUC_{inf}$  pozorovanými ve studiích vlivu jídla na jednorázovou dávku mirabegronu. V pediatrické studii fáze 3 byl mirabegron podáván s jídlem a byla prokázána bezpečnost i účinnost. Doporučení dávkování jsou založena na expozicích očekávaných po jídle. Proto se u pediatrických pacientů má mirabegron užívat s jídlem v doporučené dávce.

## Distribuce

### *Dospělí*

Mirabegron je rozsáhle distribuován v organismu. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) je přibližně 1670 l. Mirabegron se váže (přibližně 71 %) na proteiny lidské plazmy a vykazuje středně vysokou afinitu k albuminu a alfa-1 kyselému glykoproteinu. Mirabegron proniká do erytrocytů. *In vitro* koncentrace  $^{14}\text{C}$ -mirabegronu v erytrocytech byly asi 2násobně vyšší než v plazmě.

### *Pediatrická populace*

Distribuční objem mirabegronu byl relativně velký a narůstal se zvyšující se tělesnou hmotností v souladu s alometrickými principy založenými na populační farmakokinetické analýze. Věk, pohlaví a populace pacientů neměly na distribuční objem po zohlednění možných rozdílů v tělesné hmotnosti žádný vliv.

## Biotransformace

Mirabegron se metabolizuje více cestami, které zahrnují dealkylaci, oxidaci, (přímou) glukuronidaci a amidovou hydrolyzu. Mirabegron je hlavní cirkulující složkou po podání jediné dávky  $^{14}\text{C}$ mirabegronu. V lidské plazmě u dospělých byly pozorovány dva hlavní metabolity; oba jsou glukuronidy fáze 2, které představují 16 % a 11 % celkové expozice. Tyto metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Na základě *in vitro* studií se nezdá, že mirabegron inhibuje metabolismus současně podávaných přípravků metabolizovaných následujícími enzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1, protože mirabegron v klinicky relevantních koncentracích neinhiboval aktivitu těchto enzymů. Mirabegron neindukoval CYP1A2 ani CYP3A. Předpokládá se, že mirabegron nezpůsobuje klinicky relevantní inhibici transportu léku zprostředkovaného OCT.

Ačkoli studie *in vitro* naznačují úlohu CYP2D6 a CYP3A4 při oxidačním metabolismu mirabegronu, výsledky *in vivo* ukazují, že tyto izoenzymy hrají omezenou roli v celkové eliminaci. *In vitro* a *ex vivo* studie ukázaly, že do metabolismu mirabegronu jsou zapojeny kromě CYP3A4 a CYP2D6 také butyrylcholinesteráza, UGT a pravděpodobně i alkohol dehydrogenáza (ADH).

### *Polymorfismus CYP2D6*

U zdravých dospělých jedinců, kteří jsou genotypově pomalí metabolizátoři substrátů CYP2D6 (používaných jako náhrada za inhibici CYP2D6), byly střední hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{inf}$  jediné dávky 160 mg mirabegronu s okamžitým uvolněním (IR) o 14 % a 19 % vyšší než u rychlých metabolizátorů, což naznačuje, že genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu. Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u dospělých pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2D6, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

## Eliminace

### *Dospělí*

Celková tělesná clearance ( $CL_{tot}$ ) z plazmy je přibližně 57 l/h. Terminální eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je přibližně 50 hodin. Renální clearance ( $CL_R$ ) je přibližně 13 l/h, což odpovídá téměř 25 % hodnoty  $CL_{tot}$ . Renální eliminace mirabegronu probíhá primárně prostřednictvím aktivní tubulární sekrece spolu s glomerulární filtrací. Vylučování nezměněného mirabegronu močí závisí na dávce a pohybuje se přibližně od 6,0 % po denní dávce 25 mg až do 12,2 % po denní dávce 100 mg. Po podání 160 mg  $^{14}\text{C}$ -mirabegronu zdravým dobrovolníkům bylo přibližně 55 % radionuklidu zjištěno močí a 34 % ve stolici. Nezměněný mirabegron odpovídal za 45 % radioaktivity moči, což ukazuje na přítomnost metabolitů. Nezměněný mirabegron odpovídal za většinu radioaktivity ve stolici.

### *Pediatrická populace*

Očekávalo se, že clearance mirabegronu bude narůstat u pacientů se zvyšující se tělesnou hmotností, v souladu s alometrickými principy založenými na populační farmakokinetické analýze. Parametr zdánlivé clearance byl významně ovlivněn dávkou, lékovou formou a vlivem jídla na relativní biologickou

dostupnost. Hodnoty zdánlivé clearance byly velmi variabilní, avšak obecně podobné mezi dětmi a dospívajícími, navzdory rozdílům v tělesné hmotnosti, a to kvůli těmto vlivům na biologickou dostupnost.

## Věk

### *Dospělí*

Hodnoty  $C_{\max}$  a AUC mirabegronu a jeho metabolitů po opakované perorální dávce u starších dobrovolníků ( $\geq 65$  let) byly podobné jako u mladších dobrovolníků (18–45 let).

### *Pediatrická populace*

U pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let se nepředpokládá, že by měl věk po zohlednění rozdílů v tělesné hmotnosti vliv na klíčové farmakokinetické parametry mirabegronu. Modely zahrnující věk nevedly k významnému zlepšení farmakokinetického modelu pediatrické populace, což naznačuje, že zahrnutí tělesné hmotnosti bylo dostatečné pro vyřešení rozdílů ve farmakokinetice mirabegronu v důsledku věku.

## Pohlaví

### *Dospělí*

Hodnoty  $C_{\max}$  a AUC jsou přibližně o 40 % až 50 % vyšší u žen než u mužů. Rozdíly mezi pohlavími v hodnotách  $C_{\max}$  a AUC jsou připisovány rozdílům v tělesné hmotnosti a v biologické dostupnosti.

### *Pediatrická populace*

Pohlaví nemá žádný významný vliv na farmakokinetiku mirabegronu u pediatrické populace ve věku od 3 do méně než 18 let.

## Rasa

Farmakokinetika mirabegronu není u dospělých ovlivněna rasou.

## Porucha funkce ledvin

Po podání jedné dávky 100 mg mirabegronu u dospělých dobrovolníků s lehkou poruchou funkce ledvin (GFRMDRD 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se průměrné hodnoty mirabegronu  $C_{\max}$  zvýšily o 6 %, resp. AUC o 31 % ve srovnání s dospělými dobrovolníky s normální funkcí ledvin. U dospělých dobrovolníků se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR-MDRD 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), hodnoty  $C_{\max}$  a AUC vzrostly o 23 %, resp. 66 %. U dospělých dobrovolníků s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byly průměrné hodnoty  $C_{\max}$  a AUC vyšší o 92 %, resp. o 118 %. Mirabegron nebyl studován u pacientů s ESRD (eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo pacienti vyžadující hemodialýzu).

## Porucha funkce jater

Po podání jedné dávky 100 mg mirabegronu u dospělých dobrovolníků s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) byly průměrné hodnoty mirabegronu  $C_{\max}$  vyšší o 9 % a AUC o 19 % vůči dospělým dobrovolníkům s normální funkcí jater. U dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B), byly průměrné hodnoty  $C_{\max}$  a AUC vyšší o 175 %, resp. o 65 %. Mirabegron nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické studie identifikovaly cílové orgány toxicity, které jsou v souladu s klinickými pozorováními. Přechodné zvýšení hodnot jaterních enzymů a změny hepatocytů (nekróza a pokles částic glykogenu) byly pozorovány u potkanů a také byly zaznamenány snížené plazmatické hladiny leptinu.. Zvýšení tepové frekvence bylo pozorováno u potkanů, králíků, psů a opic. Studie genotoxicity a karcinogenity neprokázaly žádný genotoxický ani karcinogenní potenciál *in vivo*.

Mirabegron neměl žádný rozpoznatelný účinek na hladiny gonadotropních nebo pohlavních

steroidních hormonů. Navíc nebyl pozorován žádný dopad na plodnost u subletálních dávek (ekvivalent 19násobku maximální humánní doporučené dávky (MHRD)). Hlavní zjištění při studii embryofetálního vývoje králíků byly malformace srdce (dilatovaná aorta, kardiomegalie) při systémové expozici 36násobně vyšší než při dodržení maximální humánní doporučené dávky MHRD. Dále byly zjištěny malformace plic (chybějící přídatný plicní lalok) a zvýšená postimplantační ztráta u králíků při systémové expozici 14násobně vyšší než při dodržení maximální humánní doporučené dávky MHRD, zatímco u potkanů byly popsány reverzibilní účinky na osifikaci (zvlněná žebra, opožděná osifikace, snížený počet osifikovaných sternbrae, metakarpů nebo metatarzů) při systémové expozici 22násobně vyšší, než je MHRD. Zaznamenaná embryofetální toxicita se vyskytla při dávkách spojených s maternální toxicitou. Ukázalo se, že kardiovaskulární malformace, které se vyskytly u králíků, mohou být ovlivněny aktivací beta 1-adrenoreceptorů.

Celkový bezpečnostní profil pozorovaný u mláďat potkanů byl podobný tomu, který byl pozorován u dospělých zvířat. U mláďat potkanů, kterým byl mirabegron podáván perorálně po dobu 13 týdnů, byly zaznamenány zvýšené jaterní enzymy a zvýšení hmotnosti jater bez histopatologických nálezů při systémové expozici přibližně 12násobně vyšší, než je předpokládaná systémová expozice u dětí. Studie bezpečnosti při opakovaném podávání provedené u mláďat potkanů neprokázaly žádný vliv na fyzický vývoj nebo pohlavní dospívání. Podávání mirabegronu od odstavení až po pohlavní dospělost nemělo žádný vliv na schopnost páření, fertilitu ani embryofetální vývoj. Podávání mirabegronu u mláďat potkanů zvýšilo lipolýzu a spotřebu krmiva, a snížilo přírůstek tělesné hmotnosti.

Farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně označeným mirabegronem ukázaly, že mateřská látka a/nebo její metabolity jsou vylučovány do mléka potkanů v hodnotách, které byly 4 hodiny po podání přibližně 1,7krát vyšší než v plazmě (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

makrogol 2000000  
mikrokystalická celulóza (E460)  
hypromelosa typ 2208, K100 (E464)  
hyprolosa  
butylhydroxytoluen  
magnesium-stearát (E572)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potah tablety

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3 350  
mastek (E553b)  
žlutý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al-OPA/Al/PVC blistry

Velikosti balení:

10, 30, 50, 90, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Radlická 3185/1c

150 00 Praha 5

Česká republika

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

73/608/23-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 17. 9. 2024

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 5. 2026