

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zerjaq 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.

Zerjaq 50 mg jsou světle žluté, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety o rozměrech 12,8 x 5,7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hyperaktivní močový měchýř u dospělých

Přípravek Zerjaq 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním 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 Zerjaq 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním 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 přípravek Zerjaq tablety s prodlouženým uvolňováním nebo granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním s obsahem mirabegronu 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 mohou být převedeni na tablety s 25 mg mirabegronu a pacienti užívající 10 ml suspenze na tablety s 50 mg mirabegronu.

Doporučená počáteční dávka tablet s prodlouženým uvolňováním je 25 mg mirabegronu 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.

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*

Podávání léčivé látky mirabegron nebylo studováno u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) (odhad glomerulární filtrace eGFR (estimated glomerular filtration rate)  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo pacientů vyžadujících hemodialýzu nebo pacientů se závažnou 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)      |
|---------------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Porucha funkce ledvin</b> <sup>(1)</sup> | mírná / středně závažná* | 50              |
|                                             | závažná**                | 25              |
|                                             | ESRD                     | nedoporučuje se |
| <b>Porucha funkce jater</b> <sup>(2)</sup>  | mírná*                   | 50              |
|                                             | středně závažná**        | 25              |
|                                             | závažná                  | nedoporučuje se |

(1) Mírná / středně závažná: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

(2) Mírná: Child-Pugh třída A; Středně závažná: Child-Pugh třída B; Závažná: Child-Pugh třída C.

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

\*\* Nedoporučuje se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo středně závažnou 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) |
|---------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Porucha funkce ledvin</b> <sup>(1)</sup> | mírná / středně závažná* | 25                   | 50                   |
|                                             | závažná**                | 25                   | 25                   |
|                                             | ESRD                     | nedoporučuje se      |                      |
| <b>Porucha funkce jater</b> <sup>(2)</sup>  | mírná*                   | 25                   | 50                   |
|                                             | středně závažná**        | 25                   | 25                   |
|                                             | závažná                  | nedoporučuje se      |                      |

(1) Mírná / středně závažná: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Závažná: 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 mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.

(2) Mírná: Child-Pugh třída A; Středně závažná: Child-Pugh třída B; Závažná: Child-Pugh třída C.

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

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

Přípravek Zerjaq je dostupný v síle 50 mg ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním pro perorální užití. Přípravek Zerjaq v síle 25 mg není na trhu registrován. Pacientům, užívajícím dávku 25 mg mirabegronu mají být doporučeny jiné léčivé přípravky obsahující 25 mg mirabegronu, který jsou dostupné na trhu. Tableta o síle 50 mg není určena k dělení 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 mladších 18 let s OAB nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

##### 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 tekutinou, polyká se celá a nesmí se žvýkat, dělit nebo drtit, protože by to mohlo ovlivnit její vlastnosti.

Zerjaq může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

##### Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace

Tableta se zapíjí tekutinou, polyká se celá a nesmí se žvýkat, dělit nebo drtit, protože by to mohlo ovlivnit její vlastnosti. Přípravek Zerjaq se má se 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 v konečném stadiu onemocnění ledvin ( $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nebo pacientů vyžadujících hemodialýzu, a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ( $\text{eGFR} 15 \text{ až } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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 se závažnou poruchou funkce ledvin ( $\text{eGFR} 15 \text{ až } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

##### Porucha funkce jater

Mirabegron nebyl studován u pacientů se závažnou 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 závažnou 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 během léčby mirabegronem pravidelně sledován, zejména u pacientů s hypertenzí.

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

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

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.

##### Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu

Při užívání 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 prodlužují 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 výtoky z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB

Během post marketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena močová retence u pacientů se subvezikální obstrukcí dolních močových cest (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 močové retence, nicméně, přípravek Zerjag má být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Tento 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 6 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 mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin (eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo s mírným poškozením funkce jater (třída A podle Child-Pughovy klasifikace), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A, jako jsou itraconazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycin, je doporučená dávka mirabegronu 25 mg jednou denně, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 4.2). Mirabegron se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo u pacientů se středně závažnou 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<sub>max</sub> a 229 % zvýšení AUC jedné dávky metoprololu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 79 % zvýšení C<sub>max</sub> a 241 % zvýšení AUC jedné dávky desipraminu.

Opatrnosti je zapotřebí, 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 tohoto přípravku se substráty citlivými k P-gp např. dabigatran, má být zvažován 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. Úprava dávkování se nedoporučuje.

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

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

#### Ženy ve fertilním věku

Podávání mirabegronu se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

#### Těhotenství

Údaje o podávání mirabegronu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Mirabegron se v těhotenství nedoporučuje.

#### 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.

V období kojení nemá být přípravek Zerjaq podáván.

#### 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**

Zerjaq nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost mirabegronu byla hodnocena u 8 433 pacientů s OAB, z nichž 5 648 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 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 jednorocní (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 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 ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) 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>Četnost</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>                   |
|--------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|
| Infekce a infestace                        | Časté          | Infekce močových cest                     |
|                                            | Méně časté     | Vaginální infekce<br>Cystitida            |
| Psychiatrické poruchy                      | Není známo     | Insomnie*<br>Stav zmatenosti*             |
| Poruchy nervového systému                  | Časté          | Bolest hlavy*<br>Závrat*                  |
| Poruchy oka                                | Vzácné         | Edém očního víčka                         |
| Srdeční poruchy                            | Časté          | Tachykardie                               |
|                                            | Méně časté     | Palpitace<br>Fibrilace síní               |
| Cévní poruchy                              | Velmi vzácné   | Hypertenzní krize*                        |
| Gastrointestinální poruchy                 | Časté          | Nevolnost*<br>Zácpa*<br>Průjem*           |
|                                            | Méně časté     | Dyspepsie<br>Gastritida                   |
|                                            | Vzácné         | Edém rtů                                  |
| Porucha jater a žlučových cest             | Méně časté     | Zvýšení GGT<br>Zvýšení AST<br>Zvýšení ALT |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň               | Méně časté     | Kopřivka                                  |

|                                                         |            |                                                              |
|---------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                         |            | Vyrážka<br>Makulózní vyrážka<br>Papulózní vyrážka<br>Svědění |
|                                                         | Vzácné     | Leukocytoklastická vaskulitida<br>Purpura<br>Angioedém*      |
| Poruchy svalové a kosterní<br>Soustavy a pojivové tkáně | Méně časté | Otékání kloubů                                               |
| Poruchy ledvin a močových cest                          | Vzácné     | Močová retence*                                              |
| Poruchy reprodukčního systému<br>a prsu                 | Méně časté | Vulvovaginální pruritus                                      |
| Vyšetření                                               | Méně časté | Zvýšený krevní tlak                                          |

\* ze zkušenosti z post marketingového sledování

#### Pediatrická populace

Bezpečnost mirabegronu ve formě tablet a perorální suspenze byla hodnocena u 86 pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let s neurogenní hyperaktivitou detruzoru (NDO) 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 pediatrických pacientů s NDO nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky.

Celkově je bezpečnostní profil u dětí a dospívajících podobný jako 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/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky),

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Mirabegron byl podáván zdravým dobrovolníkům v jednotlivých dávkách až do 400 mg. Při této dávce hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly palpitace (1 ze 6 subjektů) a zvýšenou pulzovou 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 dobrovolníkům projevíly zvýšením pulzové frekvence a systolického krevního tlaku.

Léčba předávkování má být symptomatická a podpůrná. V případě předávkování se doporučuje sledovat pulzovou frekvenci, krevní tlak a EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva k terapii zvýšeného častého 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 močové reziduum na potkaních modelech hyperaktivity močového měchýře. U opičího modelu vykázal mirabegron snížení častého 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. Noradrenalin 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 ovládán 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 reziduální objem moči.

### Farmakodynamické účinky

#### *Urodynamika*

Mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů u mužů s příznaky dolních cest močových (LUTS) a se subvezikální obstrukcí dolních močových cest (BOO) neprokával 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 supratrapeutických dávek (100 a 200 mg jednou denně) na QTcI interval. Supratrapeutické 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 pulzovou 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 pulzové frekvence a přibližně o 1 mm Hg nebo méně u systolického krevního tlaku / diastolického krevního tlaku (SBP /DBP). Změny pulzové 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 12 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                  |
| 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>             |                                 |                      |

| Parametr                                 | Společné studie (046, 047, 074) |                   |
|------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                          | Placebo                         | Mirabegron 50 mg  |
| 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 užívali nejméně 1 dávku dvojité 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 | Tolterodine 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      | -1,47            | -0,96      | -1,38            |
| Průměrný rozdíl oproti placebo†                                            | --         | -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 placebo†                                            | --         | -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             |

| Parametry                                                                             | Studie 046 |                  |                     | Studie 047 |                  | Studie 074 |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|---------------------|------------|------------------|------------|------------------|
|                                                                                       | Placebo    | Mirabegron 50 mg | Tolterodine ER 4 mg | Placebo    | Mirabegron 50 mg | Placebo    | Mirabegron 50 mg |
| 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             |
| 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             |
| 95 % interval spolehlivosti                                                           | --         | (0.25, 1.07)     | (0.14, 0.95)        | --         | (0.4, 1.3)       | --         | (0.41, 1.25)     |

| Parametry | Studie 046 |                  |                     | Studie 047 |                  | Studie 074 |                  |
|-----------|------------|------------------|---------------------|------------|------------------|------------|------------------|
|           | Placebo    | Mirabegron 50 mg | Tolterodine ER 4 mg | Placebo    | Mirabegron 50 mg | Placebo    | Mirabegron 50 mg |
| 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 užili nejméně 1 dávku dvojité 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, dvojité 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 | Tolterodine 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)       |

| Parametr                                                                                                  | Společné studie (046, 047, 074) |                  | Studie 046 |                  |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------|------------|------------------|---------------------|
|                                                                                                           | Placebo                         | Mirabegron 50 mg | Placebo    | Mirabegron 50 mg | Tolterodine ER 4 mg |
| <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>                                             |                                 |                  |            |                  |                     |
| 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 placebo †                                                                          | --                              | -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 placebo †                                                                          | --                              | -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 užili nejméně 1 dávku dvojité zaslepené studijní 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 ≥ 35 kg byly podávány tablety a pacientům < 35 kg (nebo ≥ 35 kg, ale neschopným tolerovat tablety) byla podávána perorální suspenze. Všem pacientům byl mirabegron podáván perorálně jednou denně s jídlem. Počáteční dávka (PED25) byla tableta o síle 25 mg nebo 3–6 ml perorální suspenze (v závislosti na hmotnosti pacienta). Tato dávka byla titrována na PED50, tj. 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 účastnících se této studie 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<br>ve věku od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Průměr (SD) | Dospívající<br>ve věku od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Průměr (SD) |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <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 byly změna oproti výchozím hodnotám v poddajnosti (compliance) močového měchýře, počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru, tlak detruzoru na konci plnění močového měchýře, objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru, maximální objem katetrizované moči za den a počet epizod úniku moči za den po 24 týdnech léčby mirabegronem (viz Tabulka 7).

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

| Parametr                                                                                  | Děti<br>ve věku od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Průměr (SD) | Dospívající<br>ve věku od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Průměr (SD) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Poddajnost 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)                                                        |

| Parametr                                               | Děti<br>ve věku od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Průměr (SD) | Dospívající<br>ve věku od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Průměr (SD) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 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 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; poddajnost 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, PINQ), 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<br>ve věku od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Průměr (SD) | Dospívající<br>ve věku od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Průměr (SD) |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Skóre dotazníku pediatrické inkontinence (PIN-Q)†</b>           |                                                              |                                                                      |
| Výchozí stav                                                       | 30,8 (15,7)                                                  | 11,0 (10,0)                                                          |
| 24. týden                                                          | 30,6 (15,2)                                                  | 23,8 (15,3)                                                          |
| Změna oproti výchozímu stavu                                       | 2,0 (10,5)                                                   | 13,5 (15,0)                                                          |
| 95% interval spolehlivosti                                         | (-2,4, 6,4)                                                  | (6,7, 20,4)                                                          |
| <b>Skóre celkového dojmu pacienta na škále závažnosti (PGI-S)†</b> |                                                              |                                                                      |
| Výchozí stav                                                       | 2,2 (0,8)                                                    | 2,0 (2,9)                                                            |
| 24. týden                                                          | 2,6 (0,8)                                                    | 1,4 (2,3)                                                            |
| Změna oproti výchozímu stavu                                       | 0,3 (1,2)                                                    | -0,7 (3,8)                                                           |
| 95% interval spolehlivosti                                         | (-0,1, 0,8)                                                  | (-2,4, 0,9)                                                          |
| <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                                                                    |

| Parametr                      | Děti<br>ve věku od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Průměr (SD) | Dospívající<br>ve věku od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Průměr (SD) |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Výrazně velká změna k horšímu | 0                                                            | 0                                                                    |

\* 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. Skóre PIN-Q: n=24/21, celkové skóre CGI-S: n=25/22; celkové CGI-C ve 24. týdnu: n=41/24.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky zrušila povinnost předložit výsledky studií s mirabegronem u všech podskupin pediatrické populace v rámci „Léčby idiopatického hyperaktivního močového měchýře“ (viz bod 4.2 použití u pediatrické populace).

## 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, proporcionálně v celém rozpětí dávkování. V celkové 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 1 670 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 hydrolýzu. 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 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 získáno zpět v moči 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 ovlivněna rasou.

#### Porucha funkce ledvin

Po podání jedné dávky 100 mg mirabegronu u dobrovolníků s mírnou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 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 dobrovolníky s normální funkcí ledvin. U dobrovolníků se středně závažnou 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 dobrovolníků se závažnou 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 v konečném stadiu onemocnění ledvin (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 dobrovolníků s mírnou 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 pacientů se středně závažnou 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 se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C).

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

Preklinické studie identifikovaly cílové orgány toxicity, které jsou v souladu s klinickými pozorováními. Přejídné zvýšení hodnot jaterních enzymů a změny hepatocytů (nekróza a pokles částic glykogenu) byly pozorovány u potkanů. Zvýšení pulzové 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. Žádný dopad na plodnost nebyl pozorován ani 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 přídavný 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–adrenoreceptoru.

Celkový bezpečnostní profil pozorovaný u mláďat potkanů byl podobný tomu, který byl pozorován u dospělých zvířat. 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.

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

mikrokrytalická celulóza

hypromelosa 2208/100

hyprolosa

butylhydroxytoluen

magnesium-stearát

koloidní bezvodý oxid křemičitý

#### Potahová vrstva:

polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350 (polyethylenglykol/PEG)  
mastek  
žlutý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

30, 90 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním v OPA/Al/PVC//Al blistrech v papírové krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica  
Chorvatsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

73/608/24-C

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

Datum první registrace: 24. 3. 2026

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 8. 2026