

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Mirabegron Genericon 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Mirabegron Genericon 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mirabegron Genericon 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 25 mg mirabegrona.

Mirabegron Genericon 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 50 mg mirabegrona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Mirabegron Genericon 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Bijele ili gotovo bijele, dimenzija otprilike 6 x 13 mm, duguljaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem, s utisnutim "1" na jednoj strani i ravne s druge strane.

Mirabegron Genericon 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Svijetlo-žute, dimenzija otprilike 6 x 13 mm, duguljaste, bikonveksne tablete s produljenim oslobađanjem.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih

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

#### Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskoj populaciji

Mirabegron Genericon tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su za liječenje neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora (engl. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Prekomjerno aktivni mokraćni mjehur

Odrasli (uključujući starije bolesnike)

Preporučena doza iznosi 50 mg jedanput na dan.

#### Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskoj populaciji

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 do manje od 18 godina s NDO mogu primiti Mirabegron Genericon tablete s produljenim oslobađanjem ili lijek koji sadrži mirabegron u obliku granula za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem na temelju tjelesne težine bolesnika. Tablete s produljenim oslobađanjem mogu se davati bolesnicima tjelesne težine 35 kg ili više. Za bolesnike tjelesne težine ispod 35 kg, na tržištu su dostupni drugi lijekovi koji sadrže mirabegron.

Preporučena početna doza Mirabegron Genericon tableta s produljenim oslobađanjem je 25 mg jednom dnevno uz hranu. Ako je potrebno, doza se može povećati do maksimalne doze od 50 mg jednom dnevno uz hranu nakon 4 do 8 tjedana. Tijekom dugotrajne terapije, bolesnike je potrebno periodički procjenjivati radi nastavka liječenja i moguće prilagodbe doze, najmanje jednom godišnje ili češće ako je indicirano.

#### Propuštena doza

Bolesnike treba uputiti da uzmu sve propuštene doze, osim ako nije prošlo više od 12 sati od propuštene doze. Ako je prošlo više od 12 sati, propuštena doza se može preskočiti, a sljedeća doza se može uzeti u uobičajeno vrijeme.

#### Posebne populacije bolesnika

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Mirabegron Genericon nije ispitivan u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) (eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u bolesnika koji su zahtijevali hemodijalizu, ili bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), stoga se ne preporučuje njegova primjena u tim populacijama bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

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

Parametar	Klasifikacija	Doza (mg)
Oštećenje funkcije bubrega <sup>(1)</sup>	Blago/umjereno*	50
	Teško**	25
	Završni stadij bubrežne bolesti (ESRD)	Ne preporučuje se
Oštećenje funkcije jetre <sup>(2)</sup>	Blago*	50
	Umjereno**	25
	Teško	Ne preporučuje se

(1) Blago/umjereno: procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 30 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Teško: eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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

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

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

Sljedeća tablica daje preporuke za dnevno doziranje za pedijatrijske NDO bolesnike u dobi od 3 do manje od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i tjelesne težine 35 kg ili više (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

**Tablica 2: Preporuke za dnevno doziranje za pedijatrijske NDO bolesnike u dobi od 3 do manje od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre tjelesne težine 35 kg ili više**

Parametar	Klasifikacija	Početna doza (mg)	Maksimalna doza (mg)
Oštećenje funkcije bubrega <sup>(1)</sup>	Blago/umjereno*	25	50
	Teško**	25	25
	Završni stadij bubrežne bolesti (ESRD)	Ne preporučuje se	
Oštećenje funkcije jetre <sup>(2)</sup>	Blago*	25	50
	Umjereno**	25	25
	Teško	Ne preporučuje se	

(1) Blago/umjereno: procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 30 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Teško: eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

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

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

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

### *Spol*

Dozu nije potrebno prilagođavati prema spolu bolesnika.

### *Pedijatrijska populacija*

#### Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur

Sigurnost i djelotvornost mirabegrona u djece mlađe od 18 godina s preaktivnim mokraćnim mjehurom nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora

Sigurnost i djelotvornost mirabegrona u djece mlađe od 3 godine još nisu ustanovljene.

### Način primjene

#### Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih

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

#### Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskoj populaciji

Tabletu s produljenim oslobađanjem treba uzeti s tekućinom, progutati je cijelu bez žvakanja, dijeljenja ili drobljenja, jer to može utjecati na njezina svojstva. Mirabegron Genericon treba uzeti s hranom.

### 4.3 Kontraindikacije

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

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Oštećenje funkcije bubrega

Mirabegron nije ispitivan u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ili u bolesnika koji zahtijevaju hemodijalizu te se stoga ne preporučuje njegova primjena u toj populaciji bolesnika. Podaci o primjeni su ograničeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima farmakokinetike (vidjeti dio 5.2) u ovih se bolesnika preporučuje doza od 25 mg jednom dnevno. Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### Hipertenzija

##### *Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih*

Mirabegron može povisiti krvni tlak. Potrebno je izmjeriti krvni tlak na početku liječenja te redovito pratiti tijekom liječenja mirabegronom, posebice u bolesnika s hipertenzijom.

Podaci o primjeni su ograničeni u bolesnika s hipertenzijom stadija 2 (sistolički tlak  $\geq 160$  mm Hg ili dijastolički tlak  $\geq 100$  mm Hg).

##### *Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskoj populaciji*

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

#### Bolesnici s urođenim ili stečenim produljenjem QT intervala

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

#### Bolesnici s opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura i bolesnici koji uzimaju antimuskarinske lijekove

zbog sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (OAB, engl. *overactive bladder*)

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

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Podaci *in vitro*

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

##### Podaci *in vivo*

###### *Interakcije s drugim lijekovima*

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

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

###### *Učinak inhibitora enzima*

Izloženost mirabegronu (AUC) porasla je 1,8 puta u prisustvu snažnog inhibitora CYP3A/P-gp ketokonazola u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se mirabegron kombinira s inhibitorima CYP3A i/ili P-gp. Ipak, u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, poput itrakonazola, ketokonazola, ritonavira i klaritromicina, preporučena doza je 25 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Mirabegron se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

###### *Učinak induktora enzima*

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

CYP3A ili P-gp.

#### *Učinak polimorfizma CYP2D6*

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

#### *Učinak mirabegrona na supstrate CYP2D6*

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

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

#### *Učinak mirabegrona na transportere*

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

#### *Druge interakcije*

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti lijek Mirabegron Genericon kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Trudnoća

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

## Dojenje

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

Mirabegron Genericon se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

## Plodnost

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

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila lijeka

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

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

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

#### Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

\*primijećene nakon stavljanja lijeka u promet

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost tableta i oralne suspenzije mirabegrona procijenjena je u 86 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do

manje od 18 godina s neurogenom prekomjernom aktivnosti detruzora u 52-tjednom, otvorenom, početno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju titracije doze. Najčešće prijavljene nuspojave primijećene u pedijatrijskoj populaciji bile su infekcije urinarnog trakta, konstipacija i mučnina.

U pedijatrijskih bolesnika s NDO nisu zabilježene teške nuspojave lijeka.

Sigurnost tableta i oralne suspenzije mirabegrona procijenjena je u 26 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do manje od 18 godina s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom u 12-tjednom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju sekvencijalne titracije doze na paralelnim skupinama. Najčešće prijavljene nuspojave primijećene u pedijatrijskoj populaciji bile su nazofaringitis, umor i promjena raspoloženja.

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

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

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

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Urologici, lijekovi za učestalo mokrenje i inkontinenciju, ATK oznaka: G04BD12.

#### Mehanizam djelovanja

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

Tijekom faze zadržavanja urina, kada se on akumulira u mjehuru, prevladava stimulacija simpatičkog živčanog sustava. Noradrenalin se oslobađa iz živčanih završetaka, dovodeći do aktivacije pretežno beta

adrenoreceptora u muskulaturi mjehura, i posljedične relaksacije glatke muskulature mjehura. Tijekom faze pražnjenja mjehura, mjehur je prvenstveno pod kontrolom parasimpatičkog živčanog sustava. Acetilholin, otpušten iz zdjelčnih živčanih završetaka, stimulira M2 i M3 kolinergične receptore potičući time kontrakciju mjehura. Aktivacija puta prijenosa živčanog impulsa preko M2- receptora također inhibira porast koncentracije cAMP induciranog stimulacijom beta 3- adrenoreceptora. Zato stimulacija beta 3-adrenoreceptora ne utječe na proces pražnjenja mjehura. Ovo je potvrđeno na štakorima s parcijalnom opstrukcijom uretre, kod kojih je mirabegron smanjio učestalost kontrakcija mjehura bez pražnjenja mjehura, ne utječući na volumen pražnjenja mjehura po mikciji, tlak uriniranja ili volumen rezidualnog urina.

## Farmakodinamički učinci

### *Urodinamika*

Mirabegron primijenjen u muškaraca sa simptomima donjeg urinarnog trakta i opstrukcijom na izlazu iz mjehura u dozama od 50 mg i 100 mg jedanput na dan kroz 12 tjedana, nije imao utjecaja na parametre cistometrije i njegova je primjena bila sigurna i dobro tolerirana. Učinak mirabegrona na maksimalnu brzinu protoka i tlak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka procijenjen je u ispitivanju urodinamike na 200 muških bolesnika sa simptomima donjeg mokraćnog sustava i opstrukcijom na izlazu iz mjehura. Primjena mirabegrona u dozama od 50 mg i 100 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana nje imala neželjenog učinka na maksimalnu brzinu protoka ili tlak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka. U ovom ispitivanju na muškim bolesnicima sa simptomima donjeg urinarnog trakta/opstrukcije na izlazu iz mjehura, prilagođena srednja (SE) vrijednost razlike rezidualnog volumena (ml) nakon mokrenja, od polaznih vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja, iznosila je 0,55 (10,702), 17,89 (10,190) odnosno 30,77 (10,598) za placebo skupinu, odnosno mirabegron 50 mg i mirabegron 100 mg liječenih skupina.

### *Učinak na QT-interval*

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

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

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

do 17,3 otkucaja u minuti uz 200 mg mirabegrona.

*Učinak na frekvenciju pulsa i krvni tlak odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mjehura (OAB)*

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

*Učinci na krvni tlak u pedijatrijskih bolesnika s NDO*

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

*Učinak na intraokularni tlak (IOT)*

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

*Prekomjerno aktivni mokraćni mjehur u odraslih bolesnika*

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

Višestruki primarni ishodi djelotvornosti bili su (1) promjena od početne vrijednosti do kraja liječenja u srednjoj vrijednosti broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata, te (2) promjena od početne vrijednosti do kraja liječenja u srednjoj vrijednosti broja mikcija tijekom 24 sata, na temelju vođenja dnevnika mikcije kroz 3 dana. Mirabegron je pokazao statistički značajno poboljšanje u usporedbi s placebo kako za višestruke primarne, tako i za sekundarne ishode ispitivanja (vidjeti Tablice 3 i 4).

**Tablica 3: Višestruki primarni i izabrani sekundarni ishodi djelotvornosti na kraju liječenja za objedinjene rezultate ispitivanja u odraslih**

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Srednja vrijednost broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Višestruki primarni)</b>		
N	878	862
Srednja početna vrijednost	2,73	2,71
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,10	-1,49

Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-vrijednost	--	< 0,001‡
<b>Srednja vrijednost broja mikcija tijekom 24 sata (FAS) (Višestruki primarni)</b>		
N	1328	1324
Srednja početna vrijednost	11,58	11,70
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,20	-1,75
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-vrijednost	--	< 0,001‡
<b>Srednja vrijednost volumena mokrenja (ml) po mikciji (FAS) (Sekundarni)</b>		
N	1328	1322
Srednja početna vrijednost	159,2	159,0
Srednja promjena od početne vrijednosti*	9,4	21,4
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-vrijednost	--	< 0,001‡
<b>Srednja vrijednost razine urgencije (FAS) (Sekundarni)</b>		
N	1325	1323
Srednja početna vrijednost	2,39	2,42
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,15	-0,26
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-vrijednost	--	< 0,001‡
<b>Srednja vrijednost broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Sekundarni)</b>		
N	858	834
Srednja početna vrijednost	2,42	2,42
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,98	-1,38
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-vrijednost	--	< 0,001‡
<b>Srednja vrijednost broja epizoda urgencije stupnja 3 ili 4 tijekom 24 sata (FAS) (Sekundarni)</b>		
N	1324	1320
Srednja početna vrijednost	5,61	5,80
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,29	-1,93
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-vrijednost	--	< 0,001‡
<b>Zadovoljstvo liječenjem – vizualna analogna skala (FAS) (Sekundarni)</b>		
N	1195	1189
Srednja početna vrijednost	4,87	4,82
Srednja promjena od početne vrijednosti*	1,25	2,01
Srednja razlika vrijednosti od placeba* (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-vrijednost	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

CI: Interval pouzdanosti

**Tablica 4: Višestruki primarni i izabrani sekundarni ishodi djelotvornosti na kraju liječenja u ispitivanjima 046, 047 i 074 u odraslih**

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Srednja vrijednost broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Višestruki primarni)</b>							
N	291	293	300	325	312	262	257
Početna srednja vrijednost	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Srednja razlika od placeba*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% CI	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-vrijednost	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
<b>Srednji broj mikcija tijekom 24 sata (FAS) (Višestruki primarni)</b>							
N	480	473	475	433	425	415	426
Srednja početna vrijednost	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Srednja razlika od placeba*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% CI	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-vrijednost	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
<b>Srednji volumen mokrenja (ml) po mikciji (FAS) (Sekundarni)</b>							
N	480	472	475	433	424	415	426
Srednja početna vrijednost	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Srednja promjena od početne vrijednosti*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Srednja razlika od placeba*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95%-tni interval pouzdanosti	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-vrijednost	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
<b>Srednja razina urgencije (FAS) (Sekundarni)</b>							

N	480	472	473	432	425	413	426
Srednja početna vrijednost	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Srednja razlika od placeba*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-vrijednost	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
<b>Srednji broj epizoda inkontinencije zbog urgencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Sekundarni)</b>							
N	283	286	289	319	297	256	251
Srednja početna vrijednost	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Srednja razlika od placeba*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-vrijednost	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
<b>Srednji broj epizoda urgencije stupnja 3 ili 4 tijekom 24 sata (FAS) (Sekundarni)</b>							
N	479	470	472	432	424	413	426
Srednja početna vrijednost	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Srednja razlika od placeba*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-vrijednost	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
<b>Zadovoljstvo liječenjem – vizualna analogna skala (FAS) (Sekundarni)</b>							
N	428	414	425	390	387	377	388
Srednja početna vrijednost	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Srednja promjena od početne vrijednosti*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

HALMED

21 - 04 - 2026

ODOBRENO

Srednja razlika od placeba*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95%-tni interval pouzdanosti	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-vrijednost	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

*Subjektivna poboljšanja na temelju mjerenja kvalitete života ovisne o zdravlju*

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

*Djelotvornost u bolesnika sa ili bez ranije terapije OAB-a antimuskarinskim lijekovima*

Djelotvornost je utvrđena u bolesnika s ranijim ili bez ranije terapije OAB-a antimuskarinskim lijekovima. Nadalje, mirabegron je bio djelotvoran u bolesnika koji su prethodno prekinuli terapiju OAB-a antimuskarinskim lijekovima radi nedovoljnog učinka (vidjeti Tablicu 5).

**Tablica 5: Višestruki primarni ishodi djelotvornosti u odraslih bolesnika koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za OAB-a**

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

H A L M E D  
231

21 - 04 - 2026

ODOBRENO

Srednja početna vrijednost	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Srednja razlika od placeba*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
<b>Bolesnici koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za OAB-a, ali su liječenje prekinuli zbog nedovoljnog učinka</b>					
<b>Srednji broj epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I)</b>					
N	336	335	112	105	102
Srednja početna vrijednost	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Srednja razlika od placeba*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
<b>Srednji broj mikcija u tijekom 24 sata (FAS)</b>					
N	466	464	159	160	155
Srednja početna vrijednost	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Srednja promjena od početne vrijednosti*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Srednja razlika od placeba*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

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

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

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

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

#### *Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskih bolesnika*

Djelotvornost tableta i oralne suspenzije mirabegrona procijenjena je u 52-tjednom, otvorenom, početno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju titracije doze za liječenje NDO-a u pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici su imali dijagnozu NDO s nevoljnim kontrakcijama detruzora s povećanjem tlaka detruzora većim od 15 cm H<sub>2</sub>O i izvršili su čistu intermitentnu kateterizaciju (CIC). Bolesnici  $\geq 35$  kg primali su tablete, a bolesnici  $< 35$  kg (ili  $\geq 35$  kg, ali ne mogu tolerirati tablete) primali su oralnu suspenziju. Svim je bolesnicima mirabegron primjenjivan oralno jednom dnevno uz hranu. Početna doza bila je tableta od 25 mg ili između 3-6 ml oralne suspenzije (ovisno o tjelesnoj težini bolesnika). Ova doza je titrirana na tabletu od 50 mg ili između 6-11 ml oralne suspenzije (ovisno o tjelesnoj težini). Razdoblje titracije doze bilo je maksimalno 8 tjedana nakon čega je slijedilo razdoblje održavanja doze od najmanje 52 tjedna.

Ukupno 86 bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina primilo je mirabegron. Od toga je 71 bolesnik završio liječenje do 24. tjedna, a 70 je završilo 52 tjedna liječenja. Ukupno 68 bolesnika imalo je važeća urodinamička mjerenja za procjenu djelotvornosti. Ispitivana populacija uključivala je 39 (45,3%) muškaraca i 47 (54,7%) žena. Optimizirana doza održavanja unutar ove ispitivane populacije uključivala je 94% bolesnika s maksimalnom dozom i 6% bolesnika s početnom dozom.

Najčešća (u više od 10% svih bolesnika) prethodno postojeća medicinska stanja povezana s NDO u djece i adolescenata uključenih u ispitivanju bila su kongenitalna anomalija središnjeg živčanog sustava (54,5% odnosno 48,4%), meningomijelokela (27,3% odnosno 19,4%) i spina bifida (10,9% odnosno 12,9%). U adolescenata, 12,9% imalo je ozljedu leđne moždine.

Primarni ishodi djelotvornosti bili su promjena maksimalnog cistometrijskog kapaciteta (MCC) u odnosu na početnu vrijednost nakon 24 tjedna liječenja mirabegronom. Poboľšanja MCC-a primijećena su u svim skupinama bolesnika (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6: Primarni ishodi djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s NDO**

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
<b>Maksimalni cistometrijski kapacitet (MCC) (ml)</b>		
Početna vrijednost	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. tjedan	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95%-tni interval pouzdanosti	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

\* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

Sekundarni ishodi djelotvornosti bili su promjena intravezikularnog pritiska u mjehuru u odnosu na početnu vrijednost, broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora, tlak detruzora na kraju punjenja mjehura, volumen mokraćnog mjehura prije prve kontrakcije detruzora, maksimalni volumen kateteriziranog urina po danu i broj epizoda curenja po danu nakon 24 tjedna liječenja mirabegronom (vidjeti Tablicu 7).

**Tablica 7: Sekundarni ishodi djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s NDO**

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
<b>Intravezikularni pritisak u mjehuru (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Početna vrijednost	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. tjedan	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95%-tni interval pouzdanosti	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
<b>Broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Početna vrijednost	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. tjedan	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95%-tni interval pouzdanosti	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
<b>Tlak detruzora (cm H<sub>2</sub>O) na kraju punjenja mjehura†</b>		
Početna vrijednost	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. tjedan	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95%-tni interval pouzdanosti	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)

<b>Volumen mokraćnog mjehura prije prve kontrakcije detruzora (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Početna vrijednost	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. tjedan	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95%-tni interval pouzdanosti	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
<b>Maksimalni kateterizirani dnevni volumen (ml)†</b>		
Početna vrijednost	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. tjedan	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95%-tni interval pouzdanosti	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
<b>Broj epizoda curenja po danu†</b>		
Početna vrijednost	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. tjedan	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95%-tni interval pouzdanosti	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

\* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

† Broj bolesnika (djece/adolescenata) s dostupnim podacima za početnu vrijednost i za 24. tjedan; Intravezikularni pritisak u mjehuru: n=33/21; Broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora: n=36/22; Tlak detruzora na kraju punjenja mjehura: n=36/22; Volumen mjehura prije prve kontrakcije detruzora: n=38/24; Maksimalni kateterizirani dnevni volumen: n=41/23; Broj epizoda curenja po danu: n=26/21.

Krajnji ishodi upitnika koje su prijavili bolesnici ili liječnici uključivali su prihvatljivost, promjenu u odnosu na početnu vrijednost u Upitniku pedijatrijske inkontinencije (PIN-Q), promjenu u odnosu na početnu vrijednost na Ljestvici općeg dojma bolesnika o ozbiljnosti (PGI-S) i Kliničkom općem dojmu o promjenama (CGI-C) (vidjeti Tablicu 8).

**Tablica 8: Ishodi upitnika u pedijatrijskih bolesnika s NDO koji su prijavili bolesnici ili liječnici**

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
<b>Rezultat Upitnika pedijatrijske inkontinencije (PIN-Q)†</b>		
Početna vrijednost	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. tjedan	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95%-tni interval pouzdanosti	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
<b>Ukupan rezultat Ljestvice općeg dojma bolesnika o ozbiljnosti (PGI-S)†</b>		
Početna vrijednost	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. tjedan	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95%-tni interval pouzdanosti	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
<b>Ukupni Klinički opći dojam o promjenama (CGI-C) u 24. tjednu, N (%)†</b>		
Jako poboljšano	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Uvelike poboljšano	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimalno poboljšano	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Bez promjene	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimalno pogoršano	1 (2,4%)	1 (4,2%)

Uvelike pogoršano	0	0
Jako pogoršano	0	0

\* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

† Broj bolesnika (djece/adolescenata) s dostupnim podacima za početnu vrijednost i za 24. tjedan rezultat PIN-Q: n=24/21, Ukupan rezultat PGI-S: n =25/22; Ukupan CGI-C u 24. tjednu: n=41/24.

## Pedijatrijska populacija

### *Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur*

Djelotvornost tableta i oralne suspenzije mirabegrona procijenjena je u 12-tjednom, dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju sekvencijalne titracije doze na paralelnim skupinama za liječenje OAB-a u pedijatrijskih bolesnika (5 do manje od 18 godina). Bolesnici  $\geq 35$  kg primali su tablete, a bolesnici  $< 35$  kg (ili  $\geq 35$  kg, ali ne mogu tolerirati tablete) primali su oralnu suspenziju. Svim je bolesnicima mirabegron primjenjivan oralno jednom dnevno uz hranu. Početna doza bila je tableta od 25 mg ili 3 do 6 ml oralne suspenzije (ovisno o tjelesnoj težini bolesnika). Ova doza je titrirana na tabletu od 50 mg ili na 6 do 11 ml oralne suspenzije (ovisno o tjelesnoj težini bolesnika). Titracija doze na višu dozu izvodila se nakon 4 tjedna liječenja, osim ako je ispitivač odlučio drukčije.

Ukupno 23 djece (u dobi od 5 do manje od 12 godina) i 3 adolescenta (u dobi od 12 do manje od 18 godina) primilo je ispitivani lijek: 13 ispitanika primilo je placebo i 13 ispitanika primilo je mirabegron. 10 od 12 ispitanika u skupini koja je primala placebo i 9 od 11 ispitanika u skupini koja je primala mirabegron završilo je 12 tjedana liječenja.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena od početne vrijednosti u srednjoj vrijednosti broja mikcija tijekom 24 sata nakon 12 tjedana liječenja i procijenjen je samo u djece (u dobi od 5 do manje od 12 godina). Zbog malog broja ispitanika, nije bila moguća odgovarajuća procjena ishoda djelotvornosti, a opaženi rezultati bili su nepotpuni.

Prilagođena promjena srednje vrijednost najmanjih kvadrata (SEM) od početne vrijednosti do 12. tjedna / završetka liječenja i učestalost događaja mikcija tijekom 24 sata bila je -3,84 (0,89) u djece koja su primala placebo i -1,62 (0,89) u djece koja su primala mirabegron. Razlika srednje vrijednosti najmanjih kvadrata između liječenih skupina (placebo – mirabegron) nije statistički značajna: 2,22 (1,34) (90% CI: -0,15; 4,59;  $P = 0,121$ ).

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

#### *Odrasli*

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

puta. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana primjenom 1 doze mirabegrona dnevno. Nakon primjene mirabegrona jedanput dnevno, izloženost u plazmi mirabegrona u stanju dinamičke ravnoteže je oko 2 puta veća od one nakon pojedinačne doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Medijan  $T_{max}$  mirabegrona nakon oralne primjene jedne doze tableta mirabegrona ili oralne suspenzije u bolesnika koji su bili nahranjeni bilo je 4-5 sati. Populacijska farmakokinetička analiza predvidjela je da je medijan  $T_{max}$  mirabegron tableta ili oralne suspenzije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 3-4 sata.

Bioraspoloživost formulacije oralne suspenzije manja je od one tablete. Omjer srednje izloženosti populacije ( $AUC_{tau}$ ) oralnoj suspenziji prema tableti približno je 45%.

#### Učinak hrane na apsorpciju

##### *Odrasli*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Populacijski farmakokinetički model predviđa da će bolesnici koji primaju mirabegron nakon obroka imati 44,7%  $AUC_{tau}$  u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na jednaku dozu primijenjenu natašte. Ova je vrijednost u skladu s rezultatima  $AUC_{inf}$  viđenim u ispitivanjima učinaka hrane s jednom dozom mirabegrona. U fazi 3 pedijatrijskog ispitivanja, mirabegron je davan s hranom i pokazao je sigurnost i djelotvornost. Preporuke za doziranje temelje se na očekivanoj izloženosti nakon obroka. Stoga, u pedijatrijskih bolesnika, mirabegron treba uzimati s hranom u preporučenoj dozi.

#### Distribucija

##### *Odrasli*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Volumen distribucije mirabegrona bio je relativno velik i povećavao se s povećanjem tjelesne težine u skladu s alometrijskim načelima temeljenim na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Dob, spol i populacija bolesnika nisu imali utjecaja na volumen distribucije nakon što su uzete u obzir potencijalne razlike u tjelesnoj težini.

#### Biotransformacija

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

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

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

#### *Polimorfizam CYP2D6*

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

#### Eliminacija

##### *Odrasli*

Ukupni klirens ( $CL_{\text{tot}}$ ) iz plazme je oko 57 l/h. Poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) je oko 50 sati. Bubrežni klirens (CLR) je oko 13 l/h, što odgovara gotovo 25%  $CL_{\text{tot}}$ . Eliminacija mirabegrona bubregom odvija se prvenstveno aktivnom tubularnom sekrecijom zajedno s glomerularnom filtracijom. Izlučivanje urinom nepromijenjenog mirabegrona ovisi o dozi i kreće se od oko 6,0 % nakon dnevne doze od 25 mg do 12,2% nakon dnevne doze od 100 mg. Nakon primjene 160 mg  $^{14}\text{C}$ -mirabegrona u zdravih dobrovoljaca, oko 55% radioaktivnog biljega ustanovljeno je u urinu i 34% u fecesu. Nepromijenjeni mirabegron bio je odgovoran za 45% urinarne radioaktivnosti, što ukazuje na prisutnost metabolita. Nepromijenjeni mirabegron bio je odgovoran za većinu fekalne radioaktivnosti.

##### *Pedijatrijska populacija*

Predviđeno je povećanje klirensa mirabegrona u bolesnika s povećanjem tjelesne težine u skladu s alometrijskim načelima temeljenim na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Na parametar prividnog klirensa značajno su utjecali doza, formulacija i učinci hrane na relativnu bioraspoloživost. Vrijednosti prividnog klirensa bile su vrlo varijabilne, ali općenito slične između djece i adolescenata, unatoč razlikama u tjelesnoj težini, zbog ovih učinaka na bioraspoloživost.

#### Dob

### *Odrasli*

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

### *Pedijatrijska populacija*

U bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina nije bilo predviđeno da dob ima bilo kakav utjecaj na ključne farmakokinetičke parametre mirabegrona nakon što su uzete u obzir razlike u tjelesnoj težini. Modeli koji uključuju dob nisu rezultirali značajnim poboljšanjima farmakokinetičkog modela pedijatrijske populacije, što ukazuje da je uključivanje tjelesne težine bilo dovoljno za rješavanje razlika u farmakokinetici mirabegrona uzrokovanih dobi.

### Spol

#### *Odrasli*

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

#### *Pedijatrijska populacija*

Spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku mirabegrona u pedijatrijskoj populaciji od 3 do manje od 18 godina.

### Rasa

Rasa ne utječe na farmakokinetiku mirabegrona u odraslih.

### Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg mirabegrona u odraslih dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), srednja vrijednost  $C_{max}$  i AUC mirabegrona povećana je za 6% odnosno 31%, prema odraslim dobrovoljcima s normalnom funkcijom bubrega. U dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),  $C_{max}$  i AUC bile su povećane za 23% odnosno 66%. U odraslih dobrovoljaca s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), srednje vrijednosti  $C_{max}$  i AUC bile su 92% odnosno 118% više. Mirabegron nije ispitan u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) (eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili bolesnicima na hemodijalizi.

### Oštećenje funkcije jetre

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

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

Općenito, sigurnosni profil uočen u mladim štakora bio je usporediv s onim uočenim u odraslih životinja. Mladi štakori kojima je oralno primjenjivan mirabegron tijekom 13 tjedana imali su povišene jetrene enzime uz povećanu težinu jetre bez histopatoloških nalaza pri sustavnim izlaganjima približno 12 puta višim od projiciranog ljudskog sustavnog izlaganja u djece. Ispitivanja sigurnosti ponovljenih doza provedena na mladim štakorima nisu pokazala učinak na fizički razvoj ili spolno sazrijevanje. Primjena mirabegrona od prestanka dojenja do spolnog sazrijevanja nije imala utjecaja na sposobnost parenja, plodnost ili embriofetalni razvoj. Primjena mirabegrona povećala je lipolizu i hranjenje, a smanjila dobivanje na težini u mladim štakora.

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

makrogol 2 000 000  
celuloza, mikrokristalična (E460)  
hipromeloza  
hidroksipropilceluloza (E463)  
butilhidroksitoluen  
magnezijev stearat (E572)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

#### Film ovojnica

Za Mirabegron Genericon 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

poli(vinilni alkohol) (E1209)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3 350

talk (E553b)

Za Mirabegron Genericon 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem:

poli(vinilni alkohol) (E1209)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 3 350

talk (E553b)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Neprozirni Alu-OPA/Alu/PVC blisteri.

Veličine pakiranja:

10, 30, 90 ili 100 tableta s produljenim oslobađanjem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

Hafnerstrasse 211

8054 Graz

Austrija

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

Mirabegron Genericon 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-194645826

Mirabegron Genericon 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem HR-H-306572937

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. travnja 2026.

Datum posljednje obnove odobrenja: -

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

-