CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirabegron Teva, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg mirabegronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Jasno-żółta, podłużna, obustronnie wypukła tabletka powlekana o wymiarach 6 x 13 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych

Produkt leczniczy Mirabegron Teva jest wskazany w objawowym leczeniu naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego naglącymi parciami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. *Overactive bladder,* OAB).

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Mirabegron Teva w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wskazany w leczeniu nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego (ang. *Neurogenic detrusor overactivity*, NDO) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)
Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Dzieciom i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO można podawać mirabegron w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub mirabegron w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu, w zależności od masy ciała pacjenta. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można podawać pacjentom o masie ciała 35 kg lub więcej; granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu jest zalecany u pacjentów o masie ciała poniżej 35 kg. Pacjentom, którym podaje się 6 ml zawiesiny doustnej można zmienić zawiesinę na tabletki w dawce 25 mg, a pacjentom, którym

podaje się 10 ml zawiesiny doustnej można zmienić zawiesinę na tabletki w dawce 50 mg.

Zalecana dawka początkowa mirabegronu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 25 mg raz na dobę, przyjmuje się ją z posiłkiem. W razie potrzeby, po 4 do 8 tygodniach, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 50 mg raz na dobę przyjmowanej z posiłkiem. W czasie długotrwałego leczenia należy okresowo, co najmniej raz w roku lub częściej, jeśli wskazane, kontrolować stan pacjenta w celu oceny potrzeby kontynuacji leczenia i ewentualnego dostosowania dawki.

W przypadku dzieci i młodzieży leczonych dawką 25 mg należy zalecić stosowanie innych dostępnych na rynku produktów leczniczych zawierających mirabegron 25 mg. Tabletki 50 mg nie należy dzielić w celu uzyskania dawki 25 mg.

Pominięta dawka

Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali wszelkie pominięte dawki, o ile od pominięcia dawki nie upłynęło więcej niż 12 godzin. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, pominiętej dawki można nie przyjmować, a kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Mirabegronu nie badano u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) (GFR < 15 ml/min/1,73 m^2 pc.), u pacjentów wymagających hemodializy ani u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Poniższa tabela opisuje zalecenia dotyczące dawki dobowej u dorosłych pacjentów z OAB z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawki dobowej u dorosłych pacjentów z OAB z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Parametr	Klasyfikacja	Dawka (mg)
Zaburzenia czynności nerek(1)	Łagodne/Umiarkowane*	50
	Ciężkie**	25
	ESRD	Niezalecane
Zaburzenia czynności wątroby (2)	Łagodne*	50
	Umiarkowane**	25
	Ciężkie	Niezalecane

1. Łagodne/umiarkowane: eGFR 30–89 ml/min/1,73 m^2; ciężkie: eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2.
2. Łagodne: klasa A wg skali Child-Pugh; umiarkowane: klasa B wg skali Child-Pugh; ciężkie: klasa C wg skali Child-Pugh

* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, zalecana dawka wynosi nie więcej niż 25 mg.

** Niezalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące dawki dobowej u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, o masie ciała 35 kg lub więcej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawki dobowej u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby o masie ciała 35 kg lub więcej

Parameter	Klasyfikacja	Dawka początkowa (mg)	Dawka maksymalna (mg)
Zaburzenia czynności nerek(1)	Łagodne/umiarkowane*	25	50
	Ciężkie**	25	25
	ESRD	Niezalecane	
Zaburzenia czynności wątroby(2)	Łagodne*	25	50
	Umiarkowane**	25	25
	Ciężkie	Niezalecane	

1. Łagodne/umiarkowane: eGFR 30–89 ml/min/1,73 m^2; ciężkie: eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.
2. Łagodne: klasa A wg skali Childa-Pugha; umiarkowane: klasa B wg skali Childa-Pugha; ciężkie: klasa C wg skali Childa-Pugha.

* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, zalecana dawka wynosi nie więcej niż dawka początkowa.

** Niezalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

Pacjenci leczeni dawką 25 mg powinni zostać poinformowani o możliwości stosowania innych produktów leczniczych, zawierających mirabegron w dawce 25 mg, dostępnych w obrocie. Tabletka o mocy 50 mg nie jest przeznaczona do dzielenia w celu uzyskania dawki 25 mg.

Płeć
Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci.

Dzieci i młodzież

Zespół pęcherza nadreaktywnego
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci z OAB w wieku do 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, ale nie można udzielić zaleceń dotyczących dawkowania..

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Sposób podawania

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych
Tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynami, nie należy jej żuć, dzielić ani kruszyć, ponieważ może to mieć wpływ na jej działanie. Mirabegron Teva można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży
Tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynami, nie należy jej żuć, dzielić ani kruszyć, ponieważ może to mieć wpływ na jej właściwości. Produkt Mirabegron Teva należy przyjąć z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i (lub) ciśnienie

rozkurczowe ≥ 110 mm Hg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2 pc.) lub pacjentów wymagających hemodializy, z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 ml/min/1,73 m^2 pc. do 29 ml/min/1,73 m^2 pc.) są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) w tej grupie pacjentów zaleca się dawkę 25 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR od 15 ml/min/1,73 m^2 pc. do 29 ml/min/1,73 m^2 pc.), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B wg skali Child-Pugh), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5).

Nadciśnienie tętnicze

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych
Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg).

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży
Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi może być większy u dzieci (w wieku od 3 do mniej niż 12 lat) niż u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat). Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia. Pacjenci z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT

W badaniach klinicznych mirabegron, w dawkach terapeutycznych, nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże, ze względu na to, że pacjenci z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT nie byli włączeni do tych badań, działanie mirabegronu tych pacjentów nie jest znane. Należy zachować ostrożność stosując mirabegron u tych pacjentów.

Pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego i pacjenci przyjmujący antymuskarynowe produkty lecznicze stosowane w OAB

Po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów przyjmujących mirabegron, w grupie pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. *Bladder Outlet Obstruction*, BOO) i u pacjentów przyjmujących antymuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB, zgłaszano zatrzymanie moczu. Kontrolowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzone u pacjentów z BOO nie wykazało zwiększenia występowania zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących mirabegron. Tym niemniej, należy zachować ostrożność stosując mirabegron u pacjentów z istotnym klinicznie BOO. Należy również zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u pacjentów przyjmujących antymuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane pochodzące z badań *in vitro*

Istnieje wiele szlaków transportu i metabolizmu mirabegronu. Mirabegron jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylocholinoesterazy, urydyno-difosfo-glukuronozylotransferazy (UGT), transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp) oraz nośników kationów organicznych (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Badania mirabegronu z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych ludzkich enzymów cytochromu P450 wykazały, że mirabegron jest umiarkowanym i zmiennym w czasie inhibitorem CYP2D6 i słabym inhibitorem CYP3A. W dużych stężeniach mirabegron hamował transport produktów leczniczych z udziałem glikoproteiny P.

Dane pochodzące z badań *in vivo*

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na parametry farmakokinetyczne mirabegronu oraz wpływ mirabegronu na parametry farmakokinetyczne innych produktów leczniczych, oceniano w badaniach z zastosowaniem dawek pojedynczych oraz dawek wielokrotnych. Większość interakcji z innymi produktami leczniczymi oceniano stosując dawkę 100 mg mirabegronu w postaci tabletek w technologii OCAS (doustny system kontrolowanego wchłaniania). W badaniach dotyczących interakcji mirabegronu z metoprololem i metforminą zastosowano dawkę 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR).

Poza działaniem mirabegronu hamującym metabolizm substratów CYP2D6, nie należy spodziewać się innych, klinicznie istotnych interakcji mirabegronu z produktami leczniczymi, które hamują, indukują lub są substratem jednego z izoenzymów lub białek transportujących cytochromu P450(CYP).

Wpływ inhibitorów enzymu
U zdrowych ochotników ekspozycja na mirabegron (AUC) zwiększała się 1,8 razy w obecności silnego inhibitora CYP3A/P-gp, ketokonazolu. Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania mirabegronu z inhibitorami CYP3A i (lub) P-gp. Jednkże u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR od 30 ml/min/1,73 m2 pc. do 89 ml/min/1,73 m2 pc.) lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, takie jak itrakonazol, ketokonazol, ritonawir i klarytromycyna, zalecana dawka dobowa wynosi 25 mg mirabegronu raz na dobę (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 ml/min/1,73 m^2 pc. do 29 ml/min/1,73 m^2 pc.) lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ induktorów enzymu
Substancje, które indukują CYP3A lub P-gp zmniejszają stężenie mirabegronu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną w terapeutycznych dawkach lub innymi induktorami CYP3A lub P-gp.

Polimorfizm CYP2D6
Polimorfizm genetyczny cytochromu CYP2D6 ma nieznaczny wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron (patrz punkt 5.2). Nie przypuszcza się, aby zachodziły interakcje mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie przeprowadzono badań takich interakcji. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6 lub w przypadku stosowania u pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Wpływ mirabegronu na substraty CYP2D6
U zdrowych ochotników hamujący wpływ mirabegronu na CYP2D6 jest umiarkowany a aktywność

enzymu CYP2D6 wraca do wartości wyjściowych w ciągu 15 dni po zaprzestaniu stosowania mirabegronu. Podanie wielokrotnej dawki mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę zwiększało o 90% C_{max} i o 229% AUC pojedynczej dawki metoprololu. Wielokrotne podanie mirabegronu raz dziennie zwiększało o 79% C_{max} i o 241% AUC pojedynczej dawki dezypraminy.

Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym i metabolizowanymi w znacznym stopniu z udziałem CYP2D6, takimi jak tioridazyna, leki przeciwarytmiczne klasy 1C (np. flekainid, propafenon) i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, dezypramina). Należy zachować ostrożność również w przypadku, gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z substratami CYP2D6, których dawkę ustala się indywidualnie.

Wpływ mirabegronu na nośniki
Mirabegron jest słabym inhibitorem P-gp. U zdrowych ochotników mirabegron zwiększał C_{max} i AUC digoksyny, substratu P-gp, odpowiednio o 29% i 27%. U pacjentów, którzy rozpoczynają jednoczesne stosowanie mirabegronu i digoksyny, należy zastosować najmniejszą początkową dawkę digoksyny. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy w celu dostosowania jej dawki tak, aby uzyskać pożądany efekt kliniczny. Należy mieć na uwadze potencjalne działanie mirabegronu hamujące P-gp w przypadku, gdy ten produkt leczniczy jest stosowany jednocześnie z wrażliwymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran.

Inne interakcje
Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji w przypadku, gdy mirabegron był stosowany w terapeutycznych dawkach jednocześnie z solifenacyną, tamsulosyną, warfaryną, metforminą lub ze złożonymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i lewonorgestrel. Nie zaleca się dostosowania dawki.

Zwiększenie ekspozycji na mirabegron w związku z interakcjami z innymi produktami leczniczymi może być związane ze zwiększeniem częstości uderzeń serca (pulsu).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Mirabegron Teva u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania mirabegronu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Mirabegorn Teva nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Mirabegron przenika do mleka gryzoni, z tego względu przewiduje się jego obecność w mleku ludzkim (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu mirabegronu na wytwarzanie mleka u ludzi, jego obecności w mleku ludzkim lub wpływu na dziecko karmione piersią.

Nie należy stosować produktu leczniczego Mirabegron Teva w okresie karmienia piersią.

Płodność
Zastosowanie mirabegronu u zwierząt nie wpływało na ich płodność (patrz punkt 5.3). Nie ustalono wpływu mirabegronu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Mirabegron Teva nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania mirabegronu oceniano u 8433 dorosłych pacjentów z OAB, z których 5648 otrzymało co najmniej jedną dawkę mirabegronu w ramach programu klinicznego II/III fazy, a 622 pacjentów otrzymywało mirabegron przez co najmniej 1 rok (365 dni). W trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, 88% pacjentów ukończyło leczenie tym produktem leczniczym, a 4% pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Większość działań niepożądanych wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez dorosłych pacjentów, którym podawano mirabegron w dawce 50 mg, w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, były tachykardia i zakażenia układu moczowego. Tachykardia występowała z częstością 1,2 % u pacjentów otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg. Tachykardia prowadziła do zaprzestania leczenia u 0,1% pacjentów otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego występowały z częstością 2,9% u pacjentów otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego nie prowadziły do zaprzestania leczenia u żadnego z pacjentów otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg. Ciężkie działania niepożądane obejmowały migotanie przedsionków (0,2%).

Działania niepożądane obserwowane w trakcie trwającego rok (długotrwałego) badania klinicznego kontrolowanego substancją czynną (antagonista receptorów muskarynowych) były podobnego rodzaju i o podobnym nasileniu, jak działania niepożądane zgłaszane w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania mirabegronu u dorosłych pacjentów z OAB w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	Zakażenie pochwy Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia psychiczne					Bezsenność* Stan dezorientacji*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Zawroty głowy*				
Zaburzenia oka			Obrzęk powiek		
Zaburzenia serca	Tachykardia	Kołatanie serca Migotanie przedsionków			
Zaburzenia naczyniowe				Przełom nadciśnieniowy*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności* Zaparcia* Biegunka*	Niestrawność Zapalenie żołądka	Obrzęk warg		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności GGT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności AlAT			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka Wysypka Wysypka plamista Wysypka grudkowa Świąd	Alergiczne zapalenie naczyń Plamica Obrzęk naczynioruchowy*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Obrzęk stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu*		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Świąd sromu i pochwy			
Badania diagnostyczne		Wzrost ciśnienia tętniczego			

*obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania mirabegronu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniono u 86 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego w 52-tygodniowym, otwartym, kontrolowanym odniesieniem do wartości początkowych wieloośrodkowym badaniu klinicznym stopniowego zwiększania dawki. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były: zakażenie dróg moczowych, zaparcia i nudności.

U dzieci i młodzieży z NDO nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo mirabegronu w potaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniano u 26 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do poniżej 18 lat z nadreaktywnością pęcherza moczowego w 12-tygodniowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, z sekwencyjnym zwiększaniem dawki. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dzieci i młodzieży były zapalenie nosogardła, zmęczenie i wahania nastroju.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Mirabegron podawano zdrowym, dorosłym ochotnikom w dawkach pojedynczych do 400 mg. Po zastosowaniu takiej dawki zgłaszane działania niepożądane obejmowały kołatanie serca (u 1 na 6 ochotników) oraz przyspieszenie tętna powyżej 100 uderzeń na minutę (u 3 na 6 ochotników). Wielokrotne podawanie mirabegronu zdrowym, dorosłym ochotnikom w dawkach do 300 mg na dobę przez 10 dni, powodowało przyspieszenie tętna oraz wzrost ciśnienia skurczowego krwi.

W przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie

przedawkowania zaleca się monitorowanie tętna, ciśnienia krwi oraz EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki urologiczne, spazmolityki, kod ATC: G04BD12.

Mechanizm działania

Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów β3-adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętość pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów ß3-adrenergicznych w pęcherzu moczowym.

W fazie gromadzenia moczu, gdy mocz zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów ß-adrenergicznych znajdujących się w mięśniówce pęcherza i w konsekwencji, do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich pęcherza.
W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów ß3-adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów ß3-adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.

Działanie farmakodynamiczne

Parametry urodynamiczne
Mirabegron w dawkach 50 mg i 100 mg podawanych raz na dobę przez 12 tygodni u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *Lower urinary tract symptoms, LUTS*) oraz przeszkodą podpęcherzową (ang. *Bladder outlet obstruction, BOO*), nie wpływał na parametry cystometryczne oraz był bezpieczny i dobrze tolerowany. Wpływ mirabegronu na maksymalny przepływ cewkowy i ciśnienie wypieracza przy maksymalnym przepływie cewkowym oceniano w badaniu urodynamicznym, do którego włączono 200 pacjentów płci męskiej z LUTS i BOO. Podawanie mirabegronu w dawkach 50 mg i 100 mg raz na dobę przez 12 tygodni, nie miało negatywnego wpływu na maksymalny przepływ cewkowy ani na ciśnienie wypieracza w momencie maksymalnego przepływu cewkowego. W badaniu tym u pacjentów płci męskiej z LUTS/BOO, średnia wartość zmiany (SE) objętości moczu zalegającego po mikcji od początku badania do zakończenia leczenia wynosiła (w mililitrach) 0,55 (10,702); 17,89 (10,190); 30,77 (10,598) odpowiednio w grupie otrzymującej placebo oraz mirabegron 50 mg i mirabegron 100 mg.

Wpływ na odstęp QT
Mirabegron w dawkach 50 mg lub 100 mg nie wpływał na długość odstępu QT indywidualnie skorygowanego względem częstości pracy serca (odstęp QTcI), zarówno w analizach uwzględniających

płeć pacjenta, jak i w analizach dla grupy ogólnej.

W badaniu, którego celem była dokładna ocena wpływu na odstęp QT (badanie TQT) (n = 164 zdrowych ochotników płci męskiej oraz n = 153 zdrowych ochotników płci żeńskiej, ze średnią wieku 33 lata) oceniano wpływ, jaki wywiera wielokrotne, doustne podawanie mirabegronu w dawce zalecanej (50 mg raz na dobę) oraz w dawkach supraterapeutycznych (100 mg i 200 mg raz na dobę), na odstęp QTcI. Ekspozycja po podaniu dawek supraterapeutycznych była w przybliżeniu odpowiednio 2,6- i 6,5-krotnie większa od ekspozycji po podaniu dawki terapeutycznej. Próbę kontrolną pozytywną stanowiła pojedyncza dawka 400 mg moksyfloksacyny. Każdy poziom dawkowania mirabegronu oraz moksyfloksacyny poddawano ocenie w osobnych grupach, z kontrolą placebo (badanie metodą grup równoległych w układzie naprzemiennym). Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg i 100 mg, górna granica jednostronnego 95% CI dla odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych, dla największej średniej różnicy w stosunku do placebo, w odpowiednich punktach czasowych. U kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg, średnia różnica długości odstępu QTcI w stosunku do placebo, po 5 godzinach od otrzymania dawki wynosiła 3,67 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 5,72 ms). U mężczyzn, różnica ta wynosiła 2,89 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 4,90 ms). Dla dawki mirabegronu 200 mg, długość odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych w przypadku mężczyzn, podczas gdy u kobiet górna granica jednostronnego 95% CI przekroczyła 10 ms pomiędzy 0,5 a 6 godziną po podaniu dawki, z maksymalną różnicą w stosunku do placebo w 5 godzinie od podania dawki, gdzie średnia wartość wynosiła 10,42 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 13,44 ms). Wyniki dla QTcF i QTcIf były zgodne z wartościami QTcI.

W omawianym badaniu TQT, mirabegron powodował widoczne w EKG przyspieszenie akcji serca, w sposób zależny od dawki, w badanym zakresie dawkowania od 50 mg do 200 mg. Maksymalna różnica szybkości akcji serca w stosunku do placebo wahała się od 6,7 uderzeń na minutę – w przypadku podawania mirabegronu 50 mg, do 17,3 uderzeń na minutę – w przypadku podawania mirabegronu 200 mg u zdrowych ochotników.

Wpływ na szybkość akcji serca i ciśnienie krwi u dorosłych pacjentów z OAB
U pacjentów z OAB (średni wiek 59 lat), otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg raz na dobę w ramach trzech, trwających 12 tygodni, badań klinicznych III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, obserwowano zwiększenie średniej różnicy szybkości akcji serca w stosunku do placebo o około 1 uderzenie na minutę, oraz wzrost ciśnienia skurczowego i (lub) rozkurczowego o około 1 mm Hg lub mniej. Zmiany szybkości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży z NDO
Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi może być większy u dzieci (w wieku od 3 do mniej niż 12 lat) niż u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat). Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia.

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe (ang. *intraocular pressure*, IOP)
Mirabegron w dawce 100 mg raz na dobę nie powodował wzrostu IOP u zdrowych, dorosłych ochotników po 56 dniach leczenia. W badaniu klinicznym I fazy, w którym oceniano wpływ mirabegronu na IOP u 310 zdrowych ochotników, za pomocą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna, dawka mirabegronu 100 mg była nie gorsza niż placebo dla pierwszorzędowego punktu końcowego badania, jakim była różnica wartości zmiany IOP od początku badania do 56. dnia badania, uśredniona dla wszystkich uczestników. Górna granica obustronnego 95 % CI wartości różnicy pomiędzy mirabegronem 100 mg a placebo wynosiła 0,3 mm Hg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych
Skuteczność kliniczną mirabegronu oceniano w trzech, trwających 12 tygodni, randomizowanych

badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów leczonych z powodu pęcherza nadreaktywnego, z objawami parcia naglącego i częstomoczu, z naglącym nietrzymaniem moczu lub bez naglącego nietrzymania moczu. Do badania włączono kobiety (72%) i mężczyzn (28%), o średnim wieku 59 lat (zakres od 18 do 95 lat). Badaną populację w 48 % stanowili pacjenci nigdy wcześniej nieleczeni produktami antymuskarynowymi, a w około 52 % pacjenci, u których wcześniej stosowano antymuskarynowe produkty lecznicze. W jednym badaniu, grupę kontrolną otrzymującą substancję czynną (tolterodyna w postaci o przedłużonym uwalnianiu) stanowiło 495 pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej stanowiły: (1) zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, oraz (2) zmiana średniej liczby mikcji na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, wyznaczonej na podstawie 3-dniowych raportów z dziennika pacjenta. Rezultatem stosowania mirabegronu była statystycznie istotnie większa poprawa w stosunku do placebo, zarówno pod względem równoważnych pierwszorzędowych punktów końcowych, jak i drugorzędowych punktów końcowych (patrz tabela 3 i 4).

Tabela 3: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (zbiorcza analiza danych z badań u dorosłych pacjentów)

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)	
	Placebo	**Mirabegron 50 mg**
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	878	862
Wartość średnia na początku badania	2,73	2,71
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	-1,10	-1,49
Średnia różnica w stosunku do placebo*(95 % CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	1328	1324
Wartość średnia na początku badania	11,58	11,70
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania*	-1,20	-1,75
Średnia różnica w stosunku do placebo*(95 % CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1328	1322
Wartość średnia na początku badania	159,2	159,0
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	9,4	21,4
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1325	1323
Wartość średnia na początku badania	2,39	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	-0,15	-0,26
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnia liczba epizodów naglącego nietrzymania moczu z parcia na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)		

n	858	834
Wartość średnia na początku badania	2,42	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	-0,98	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnia ilość epizodów parcia naglącego stopnia 3 lub 4 na dobę (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1324	1320
Wartość średnia na początku badania	5,61	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	-1,29	-1,93
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Wartość p	--	<0,001‡
Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1195	1189
Wartość średnia na początku badania	4,87	4,82
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	1,25	2,01
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Wartość p	--	<0,001†

Analiza zbiorcza obejmuje badania: 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).
* Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i badania.
† Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność *(ang. multiplicity adjustment)*.
‡ Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność *(ang. multiplicity adjustment)*.
FAS: Pełna analizowana grupa (*ang. Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.
FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.
CI: przedział ufności

Tabela 4: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (badania 046, 047 i 074 u dorosłych pacjentów)

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Wartość średnia na początku badania	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38

Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Wartość p	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Wartość średnia na początku badania	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Wartość p	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Wartość średnia na początku badania	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% przedział ufności	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)

Wartość p	--	<0,001‡	<0,001†	--	0,001‡	--	<0,001‡
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	473	432	425	413	426

Parametr	**Badanie 046**			**Badanie 047**		**Badanie 074**	
	Placebo	**Mirabegron 50 mg**	**Tolterodyna ER 4 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**
Wartość średnia na początku badania	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% przedział ufności	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Wartość p	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	<0,001§
Średnia liczba epizodów naglącego nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Wartość średnia na początku badania	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% przedział ufności	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Wartość p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§

Parametr	**Badanie 046**			**Badanie 047**		**Badanie 074**	
	Placebo	**Mirabegron 50 mg**	**Ttolterodyna ER 4 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**
Średnia liczba epizodów parcia naglącego stopnia 3 lub 4 na dobę (FAS) (Drugorzędowy)							

N	479	470	472	432	424	413	426
Wartość średnia na początku badania	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% przedział ufności	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Wartość p	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)							
N	428	414	425	390	387	377	388
Wartość średnia na początku badania	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania *	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% przedział ufności	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Wartość p	--	0,001†	0,008†	--	<0,001†	--	<0,001†

* Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i regionu geograficznego.
† Statystycznie znacząco wyższa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność *(*ang. *multiplicity adjustment)*.
‡ Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność *(*ang. *multiplicity adjustment)*.
§ Statystycznie nieistotna większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 z korektą uwzględniająca liczebność *(*ang. *multiplicity adjustment)*.
FAS: Pełna analizowana grupa (ang. *Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.
FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Mirabegron w dawce 50 mg raz na dobę wykazywał skuteczność w pierwszym mierzonym

punkcie czasowym - w 4. tygodniu, i pozostawał skuteczny przez cały, 12-tygodniowy okres leczenia. Randomizowane, długotrwałe badanie z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, wykazało skuteczność kliniczną mirabegronu przez cały okres leczenia trwającego 1 rok.

Subiektywne odczucie poprawy w ocenie jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia
W trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, leczenie objawów OAB mirabegronem podawanym raz na dobę, powodowało statystycznie istotną poprawę w porównaniu do placebo, pod względem następujących kryteriów pomiaru jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia: zadowolenie z leczenia oraz uciążliwość objawów.

Skuteczność kliniczna w zależności od stosowanego wcześniej (lub nie) leczenia antymuskarynowego OAB
Skuteczność kliniczną wykazano u pacjentów niezależnie od tego, czy stosowali już wcześniej terapię antymuskarynową OAB. Dodatkowo, wykazano skuteczność kliniczną mirabegronu u pacjentów, u których wcześniej zaprzestano leczenia OAB produktami antymuskarynowymi, ze względu na niezadowalające efekty leczenia (patrz tabela 4).

Tabela 5: Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w przypadku dorosłych pacjentów stosujących wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)		Badanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg
Pacjenci, u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi					
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Wartość średnia na początku badania	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % przedział ufności	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Wartość średnia na początku badania	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % przedział ufności	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacjenci, u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi i którzy przerwali leczenie ze względu na niezadowalające efekty leczenia					

Średnia liczba epizodów naglącego nietrzymania moczu na dobę (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Wartość średnia na początku badania	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % przedział ufności	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Wartość średnia na początku badania	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % przedział ufności	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Analiza zbiorcza obejmuje badania 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

* średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci, badania, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku analizy zbiorczej i średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem wartości z początku badania, płci, regionu geograficznego, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku badania 046.

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. *Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku ocenianego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Skuteczność mirabegronu w postaci zawiesiny doustnej i tabletek oceniono w 52-tygodniowym, otwartym, kontrolowanym odniesieniem do wartości początkowych, wieloośrodkowym badaniu stopniowego zwiększania dawki w leczeniu NDO u dzieci i młodzieży. U pacjentów rozpoznano NDO z mimowolnymi skurczami wypieracza ze wzrostem ciśnienia wypieracza o ponad 15 cm H2O oraz przeprowadzono czyste przerywane cewnikowanie (ang. clean intermittent catheterization, CIC). Pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymali tabletki, a pacjenci o masie ciała <35 kg (lub ≥35 kg, ale nietolerujący tabletek) otrzymali zawiesinę doustną. Wszystkim pacjentom mirabegron podawano doustnie raz na dobę, z posiłkiem. Dawkę początkową (PED25) wynoszącą 25 mg podawano w postaci tabletki lub jako zawiesinę doustną w ilości 3‑6 ml (zależnie od masy ciała pacjenta). Dawkę tę zwiększano do PED50, tabletka 50 mg lub 6‑11 ml (zależnie od masy ciała) zawiesiny doustnej. Okres stopniowego zwiększania dawki wynosił maksymalnie 8 tygodni, po czym następował okres podtrzymywania dawki przez co najmniej 52 tygodnie.

Mirabegron otrzymało łącznie 86 pacjentów w wieku od 3 do mniej niż 18 lat. Spośród nich 71 pacjentów zakończyło 24 tygodnie leczenia, a 70 ukończyło 52 tygodnie leczenia. Łącznie 68 pacjentów miało miarodajne pomiary urodynamiczne umożliwiające ocenę skuteczności. Badana populacja obejmowała 39 (45,3%) mężczyzn i 47 (54,7%) kobiet. Zoptymalizowana dawka podtrzymująca w tej populacji obejmowała 94% pacjentów, którym podawano dawkę maksymalną i 6% pacjentów przyjmujących dawkę początkową.

U dzieci i młodzieży z NDO włączonych do badania najczęściej występującymi (u ponad 10% wszystkich pacjentów) podstawowymi chorobami były: wrodzone wady ośrodkowego układu nerwowego (odpowiednio 54,5% oraz 48,4%), przepuklina oponowo-rdzeniowa (odpowiednio 27,3% oraz 19,4%) i rozszczep kręgosłupa (odpowiednio 10,9% oraz 12,9%). Wśród młodzieży 12,9% miało uraz rdzenia kręgowego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana maksymalnej pojemności cystometrycznej (ang. maximum cystometric capacity, MCC) po 24 tygodniach leczenia mirabegronem w stosunku do wartości początkowej. Poprawę pod względem MCC obserwowano we wszystkich grupach pacjentów (patrz tabela 6).

Tabela 6: Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności u dzieci i młodzieży z NDO

Parametr	**Dzieci w wieku od 3 do <12 lat (N=43)* Średnia (SD)**	**Młodzież w wieku od 12 do <18 lat (N=25)* Średnia (SD)**
Maksymalna pojemność cystometryczna (ml)		
Wartość początkowa	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Tydzień 24.	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% przedział ufności	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były wartości zmian w stosunku do wartości początkowej w podatności pęcherza moczowego, liczbie skurczów nadreaktywnego wypieracza, ciśnieniu wypieracza pod koniec napełniania pęcherza moczowego, objętości pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza, maksymalnej cewnikowanej objętości moczu na dobę i liczbie epizodów wycieku na dobę po 24 tygodniach leczenia mirabegronem (patrz tabela 7).

Tabela 7: Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności u dzieci i młodzieży z NDO

Parameter	Dzieci w wieku od 3 do <12 lat (N=43)* Średnia (SD)	Młodzież w wieku od 12 do <18 lat (N=25)* Średnia (SD)
Podatność pęcherza (ml/cm H_2O))†		
Wartość początkowa	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Tydzień 24.	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% przedział ufności	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Liczba skurczów nadreaktywnego wypieracza (>15 cm H_2O))†		
Wartość początkowa	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Tydzień 24.	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% przedział ufności	(-3.2, -0.4)	(-2,4, 0,9)
Ciśnienie wypieracza (cm H_2O) pod koniec napełniania pęcherza moczowego†		
Wartość początkowa	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Tydzień 24.	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% przedział ufności	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Objętość pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza (>15 cm H_2O)†		
Wartość początkowa	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Tydzień 24.	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% przedział ufności	(64,1; 122,1)	(53,8, 188,8)
Maksymalna cewnikowana objętość moczu na dobę (ml)†		
Wartość początkowa	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Tydzień 24.	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% przedział ufności	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Liczba epizodów wycieku na dobę†		
Wartość początkowa	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Tydzień 24.	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% przedział ufności	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

† Liczba pacjentów (dzieci/młodzieży) z danymi dostępnymi na początku badania i dla tygodnia 24; podatność pęcherza: N=33/21; liczba skurczów nadreaktywnego wypieracza: N=36/22; Ciśnienie wypieracza pod koniec napełniania pęcherza moczowego: N=36/22; objętość pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza: N=38/24; maksymalna cewnikowana objętość moczu na dobę: N=41/23; Liczba epizodów wycieku na dobę: N=26/21.

Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta lub lekarza w pediatrycznym kwestionariuszu nietrzymania moczu (ang. Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q) obejmowały akceptowalność, zmianę względem wartości początkowej, zmianę względem wartości początkowej w skali ogólnego wrażenia nasilenia w ocenie pacjenta (ang. Global Impression of Severity Scale, PGI-S) oraz ocenę ogólnego wrażenia zmiany w ocenie lekarza (ang. Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (patrz tabela 8).

Tabela 8: Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta lub lekarza w kwestionariuszu u dzieci i młodzieży z NDO

Parametr	Children aged 3 to < 12 years (N=43)* Mean (SD)	Adolescents aged 12 to < 18 years (N=25)* Mean (SD)
Punktacja w pediatrycznym kwestionariuszu nietrzymania (PIN-Q)†		
Wartość początkowa	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Tydzień 24.	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% przedział ufności	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Punktacja skali całkowitego ogólnego wrażenia nasilenia w ocenie pacjenta (PGI-S)†		
Wartość początkowa	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Tydzień 24.	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% przedział ufności	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Ogólne wrażenie zmiany w ocenie lekarza (CGI-C) w tygodniu 24, N (%)†		
Bardzo znaczna poprawa	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Znaczna poprawa	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimalna poprawa	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Bez zmian	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimalne pogorszenie	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Znaczne pogorszenie	0	0
Bardzo znaczne pogorszenie	0	0

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

† Liczba pacjentów (dzieci/młodzieży) z danymi dostępnymi na początku badania i dla tygodnia 24.
Punktacja PIN-Q: n=24/21, całkowita punktacja PGI-S: n=25/22; całkowita punktacja CGI-

C w 24. tygodniu: n=41/24.

Dzieci i młodzież

Zespół pęcherza nadreaktywnego
Skuteczność mirabegronu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, w grupach równoległych, z sekwencyjnym zwiększaniem dawki w leczeniu OAB u dzieci (w wieku od 5 do poniżej 18 lat). Pacjenci o masie ciała ≥ 35 kg otrzymywali tabletki, a pacjenci o masie ciała < 35 kg (lub ≥ 35 kg, ale niezdolni do połykania tabletek) otrzymywali zawiesinę doustną. U wszystkich pacjentów mirabegron podawano doustnie raz dziennie z posiłkiem. Dawka początkowa wynosiła tabletkę 25 mg lub 3-6 ml zawiesiny doustnej (w zależności od masy ciała pacjenta). Dawkę tę zwiększano do tabletki 50 mg lub 6-11 ml zawiesiny doustnej (w zależności od masy ciała pacjenta). Zwiększenie dawki przeprowadzono po 4 tygodniach leczenia, chyba że badacz zdecydował inaczej.

Łącznie 23 dzieci (w wieku od 5 do poniżej 12 lat) i 3 nastolatków (w wieku od 12 do poniżej 18 lat) otrzymywało badany lek: 13 osób otrzymywało placebo, a 13 osób otrzymywało mirabegron. Dziesięcioro z 12 osób z grupy placebo i 9 z 11 osób z grupy mirabegronu ukończyło badanie w ciągu 12 tygodni leczenia.

Pierwotnym punktem końcowym skuteczności była zmiana średniej liczby mikcji w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia po 12 tygodniach leczenia i była ona oceniana wyłącznie u dzieci (w wieku od 5 do poniżej 12 lat). Ze względu na niewielką liczbę osób badanych, prawidłowa ocena punktów końcowych skuteczności nie była możliwa, a zaobserwowane wyniki były niejednoznaczne.

Skorygowana średnia LS (SEM) zmiana częstości oddawania moczu w ciągu 24 godzin od początku badania do 12. tygodnia/końca leczenia wyniosła -3,84 (0,89) u dzieci otrzymujących placebo i -1,62 (0,89) u dzieci otrzymujących mirabegron. Różnica średniej LS (SEM) między grupami leczonymi (placebo minus mirabegron) nie była statystycznie istotna: 2,22 (1,34) (90% CI: -0,15, 4,59; P = 0,121).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w „leczeniu idiopatycznej postaci pęcherza nadreaktywnego" (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dorośli
Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników mirabegron wchłania się, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) pomiędzy 3. a 4. godziną po podaniu. Całkowita biodostępność zwiększała się od 29% po podaniu dawki 25 mg do 35% po podaniu dawki 50 mg. Średnie wartości C_{max} i AUC wzrastały w tempie większym niż zwiększano dawkę, w pełnym zakresie dawkowania. W populacji ogólnej dorosłych mężczyzn i kobiet, dwukrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 100 mg, powodowało odpowiednio około 2,9- i 2,6-krotny wzrost wartości C_{max} i AUC_{tau}, podczas gdy czterokrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 200 mg, powodowało odpowiednio około 8,4- i 6,5-krotny wzrost wartości C_{max} i AUC_{tau}. Stężenie w stanie równowagi występuje po 7 dniach po rozpoczęciu podawania mirabegronu raz

na dobę. Ekspozycja na mirabegron w osoczu w stanie równowagi, osiągniętym w wyniku podawania mirabegronu raz na dobę, jest w przybliżeniu dwukrotnie większa w porównaniu do ekspozycji po podaniu dawki pojedynczej.

Dzieci i młodzież
Mediana T_{max} mirabegronu po podaniu doustnym pojedynczej dawki w postaci zawiesiny doustnej lub tabletek po posiłku, wynosiła 4-5 godzin. Analiza farmakokinetyczna populacji przewidywała, że mediana T_{max} mirabegronu w stanie stacjonarnym po podaniu go w postaci zawiesiny doustnej lub tabletek wyniesie 3-4 godziny.
Dostępność biologiczna postaci zawiesiny doustnej była mniejsza niż tabletki. Stosunek populacyjnej średniej ekspozycji (AUC_{tau}) zawiesiny doustnej do tabletki wynosi około 45%.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Dorośli
Zażycie tabletki 50 mg jednocześnie z posiłkiem wysokotłuszczowym powodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC mirabegronu odpowiednio o 45% i 17%. Posiłek niskotłuszczowy powodował zmniejszenie wartości C_{max} i AUC mirabegronu odpowiednio o 75% i 51%. W badaniach klinicznych III fazy mirabegron podawano niezależnie od jedzenia, wykazując jego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. Z tego względu mirabegron, w zalecanych dawkach, można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dzieci i młodzież
Model farmakokinetyczny populacji przewidywał, że AUC_{tau} w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujący mirabegron po posiłku wyniesie 44,7% AUC_{tau} w stosunku to takiej samej dawki podanej na czczo. Wartość ta jest spójna z wynikami AUC_{inf} obserwowanymi w badaniach dotyczących wpływu posiłku po podaniu pojedynczej dawki mirabegronu. W badaniu pediatrycznym 3. fazy mirabegron podawano z posiłkiem i wykazano zarówno bezpieczeństwo jego stosowania, jak i skuteczność. Zalecenia dotyczące dawkowania opierają się na ekspozycji spodziewanej w stanie po posiłku. Dlatego dzieci i młodzież powinni przyjmować zalecaną dawkę mirabegronu z posiłkiem.

Dystrybucja

Dorośli
Mirabegron ulega rozległej dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosi w przybliżeniu 1670 L. Mirabegron jest wiązany (w około 71%) przez białka osocza ludzkiego, i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albuminy i kwaśnej glikoproteiny α1. Mirabegron ulega dystrybucji do erytrocytów. W warunkach *in vitro* stężenie znakowanego węglem C^{14} mirabegronu w erytrocytach było około dwukrotnie większe niż jego stężenie w osoczu.

Dzieci i młodzież
Objętość dystrybucji mirabegronu była stosunkowo duża i zwiększała się wraz ze wzrostem masy ciała, zgodnie z zasadami allometrycznymi opartymi na analizie farmakokinetyki populacyjnej. Wiek, płeć i populacja pacjentów nie miały wpływu na objętość dystrybucji po uwzględnieniu potencjalnych różnic w masie ciała.

Metabolizm
Mirabegron jest metabolizowany na wielu szlakach metabolicznych, w tym na drodze dealkilacji, oksydacji, glukuronizacji (bezpośredniej), i hydrolizy grupy amidowej. Mirabegron stanowi główny składnik radioaktywny obecny w krążeniu obwodowym po podaniu pojedynczej dawki mirabegronu znakowanego węglem C^{14}. W osoczu ludzkim u dorosłych obserwowano dwa

główne metabolity: obydwa są glukuronidami powstałymi na drodze reakcji II fazy i stanowią 16% i 11% całkowitej ekspozycji na mirabegron. Metabolity te nie są czynne farmakologicznie.

Na podstawie badań *in vitro*, nie wydaje się prawdopodobne, aby mirabegron hamował metabolizm jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez następujące izoenzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, gdyż mirabegron, w klinicznie istotnych stężeniach, nie hamował aktywności tych enzymów. Mirabegron nie indukował CYP1A2 czy CYP3A. Przypuszcza się, że mirabegron nie powoduje klinicznie istotnego zahamowania transportu leków za pośrednictwem OCT.

Badania *in vitro* wskazywały na to, że CYP2D6 i CYP3A4 odgrywają rolę w metabolizmie oksydacyjnym mirabegronu, jednak wyniki testów *in vivo* wskazują na to, że izoenzymy te mają jedynie niewielkie znaczenie w procesie całkowitej eliminacji mirabegronu.
Badania *in vitro* oraz *ex vivo* wykazały, że oprócz CYP3A4 i CYP2D6, również butyrylocholinesteraza, UGT oraz prawdopodobnie dehydrogenaza alkoholowa, biorą udział w metabolizmie mirabegronu.

Polimorfizm CYP2D6
U zdrowych, dorosłych ochotników genotypowo słabo metabolizujących substraty CYP2D6 (surogat hamowania CYP2D6), średnie wartości C_{max} i AUC_{inf} dla pojedynczej dawki 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) były o 14% i o 19% większe niż u osób intensywnie metabolizujących, co wskazuje, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 ma niewielki wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron w osoczu. Nie przewiduje się interakcji mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie były one badane. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania mirabegronu stosowanego jednocześnie z inhibitorami CYP2D6 u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Eliminacja

Dorośli
Całkowity klirens osoczowy (CL_{tot}) wynosi około 57 L/godz. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 50 godzin. Klirens nerkowy (CL_R) wynosi około 13 L/godz., co stanowi około 25% klirensu całkowitego. Eliminacja nerkowa mirabegronu polega głównie na czynnym wydzielaniu cewkowym oraz przesączaniu kłębuszkowym. Wydzielanie z moczem postaci niezmienionej mirabegronu jest zależne od dawki i waha się od około 6% po podaniu dawki dobowej 25 mg, do 12,2% po podaniu dawki dobowej 100 mg. Po podaniu zdrowym ochotnikom 160 mg znakowanego węglem C^{14} mirabegronu, około 55% radioaktywności odzyskano z moczu a 34% z kału. Mirabegron w postaci niezmienionej stanowi 45% radioaktywności w moczu, co wskazuje na obecność jego metabolitów. Niezmieniona postać mirabegronu stanowi większość radioaktywności w kale.

Dzieci i młodzież
Przewidywano, że klirens mirabegronu będzie się zwiększał wraz ze wzrostem masy ciała pacjentów, zgodnie z zasadami allometrycznymi opartymi na analizie farmakokinetyki populacyjnej. Na parametr pozornego klirensu istotny wpływ miały dawka, postać farmaceutyczna i wpływ pokarmu na względną dostępność biologiczną. Wartości pozornego klirensu były bardzo zmienne, ale ogólnie podobne u dzieci i młodzieży mimo różnic masy ciała z powodu powyższych czynników wpływających na dostępność biologiczną.

Wiek

Dorośli

Wartości C_{max} i AUC mirabegronu oraz jego metabolitów, po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ochotnikom w podeszłym wieku (≥ 65 lat), były podobne do obserwowanych u młodszych ochotników (18 - 45 lat).

Dzieci i młodzież
U pacjentów w wieku od 3 do mniej niż 18 lat nie przewidywano, aby wiek miał jakikolwiek wpływ na kluczowe parametry farmakokinetyczne mirabegronu po uwzględnieniu różnic w masie ciała. Modele uwzględniające wiek nie powodowały znaczącej poprawy w modelu farmakokinetycznym dzieci i młodzieży, co wskazuje, że uwzględnienie masy ciała było wystarczające, aby uwzględnić różnice w farmakokinetyce mirabegronu związane z wiekiem.

Płeć

Dorośli
Wartości C_{max} i AUC są w przybliżeniu od 40% do 50% większe u kobiet niż u mężczyzn. Przyczyny różnic wartości C_{max} i AUC pomiędzy płciami przypisuje się różnicom w masie ciała i biodostępności.

Dzieci i młodzież
Płeć nie miała istotnego wpływu na farmakokinetykę mirabegronu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat.

Rasa

Rasa nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne mirabegronu u dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg mirabegronu dorosłym ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD wynosił od 60 do 89 ml/min/1,73 m^2 pc.), średnie wartości C_{max} i AUC mirabegronu były większe odpowiednio o 6% i 31%, w porównaniu z dorosłymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek. U dorosłych ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD od 30 do 59 ml/min/1,73 m^2 pc.), wartości C_{max} i AUC były większe odpowiednio o 23% i 66%. U dorosłych ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD od 15 do 29 ml/min/1,73 m^2 pc.), średnie wartości C_{max} i AUC były o 92% i 118% większe. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ESRD (eGFR< 15 ml/min/1,73 m^2 pc.lub pacjenci wymagający hemodializy).

Zaburzenia czynności wątroby
Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg mirabegronu dorosłym ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), średnie wartości C_{max} i AUC mirabegronu były większe o 9% i 19%, w porównaniu z dorosłymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby. U dorosłych ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 175% i 65%. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych zidentyfikowano narządy docelowe zagrożone działaniem toksycznym mirabegronu, co znalazło potwierdzenie w obserwacjach klinicznych. U szczurów

obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zmiany dotyczące hepatocytów (nekroza i zmniejszenie ilości cząsteczek glikogenu) oraz odnotowano zmniejszone stężenia leptyny w osoczu. U szczurów, królików, psów i małp obserwowano przyspieszenie akcji serca. Badania genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazały właściwości genotoksycznych lub karcynogennych mirabegronu *in vivo*.

Mirabegron nie miał zauważalnego wpływu na stężenia hormonów gonadotropowych lub płciowych. Ponadto, po podaniu dawek subletalnych (odpowiednik dawki dla człowieka równej 19-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *Maxiumum human recommended dose* – MHRD)) nie obserwowano wpływu na płodność. W badaniach rozwoju zarodkowo –płodowego na królikach obserwowano głównie wady wrodzone serca (rozszerzona aorta, kardiomegalia) przy ekspozycji układowej, która była 36 razy większa w porównaniu z MHRD. Ponadto, u królików zaobserwowano wady wrodzone płuc (brak dodatkowego płata płuca) oraz zwiększoną ilość poronień poimplantacyjnych przy ekspozycji układowej, która była 14 razy większa w porównaniu z MHRD, podczas gdy u szczurów obserwowano odwracalne działanie na kostnienie (faliste żebra, opóźnienie kostnienia, zmniejszona liczba osobników ze skostnieniem mostka, kości śródręcza lub śródstopia) przy ekspozycji układowej, która była 22 razy większa w porównaniu z MHRD. Obserwowane toksyczne działanie na zarodek i płód wystąpiło przy dawkach toksycznych dla matki. Wykazano, że wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego obserwowane u królików powstają w wyniku aktywacji receptora β_1- adrenergicznego.

Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u młodych szczurów był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. U młodych szczurów, którym podawano mirabegron doustnie przez 13 tygodni, stwierdzono podwyższony poziom enzymów wątrobowych i zwiększenie masy wątroby bez zmian histopatologicznych przy narażeniu ogólnoustrojowym około 12-krotnie wyższym od przewidywanego narażenia w organizmie ludzkim u dzieci. W badaniach bezpieczeństwa po wielokrotnym podaniu u młodych szczurów nie wykazano wpływu na rozwój fizyczny lub dojrzewanie płciowe. Podawanie mirabegronu od odsadzenia młodych szczurów do osiągnięcia przez nie dojrzałości płciowej nie miało wpływu na zdolność do kopulacji, płodność ani na rozwój zarodka i płodu. Podawanie mirabegronu zwiększało lipolizę i spożycie pokarmu oraz powodowało obniżenie masy ciała u młodych szczurów.

Badania farmakokinetyczne, przeprowadzone ze znakowanym radioaktynie mirabegronem wykazały, że postać macierzysta i (lub) jej metabolity przenikają do mleka u szczurów w ilości, która była w przybliżeniu 1,7 razy większa od stężenia w osoczu po 4 godzinach po podaniu dawki (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Makrogol 2 000 000
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza, typ 2208, K100
Hydroksypropyloceluloza
Butylohydroksytoluen (E 321)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:
Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/ OPA/Aluminium/PVC umieszczone w tekturowych pudełkach, zawierających 10, 30, 50, 90 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28816

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.01.2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.10.2026