

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Iretig 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține mirabegron 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Iretig 50 mg comprimate

Comprimate alungite, biconvexe, de culoare galben deschis, de aproximativ 6 x 13 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul simptomatic al imperiozității micționale, al frecvenței micționale crescute și/sau al incontinenței prin imperiozitate micțională care pot surveni la pacienții adulți cu sindrom de vezică hiperactivă (SVH).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (inclusiv pacienți vârstnici)

Doza recomandată este de 50 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Mirabegron nu a fost studiat la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/minut/1,73 m² sau pacienți care necesită hemodializă) sau cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și, astfel, nu este recomandată pentru utilizare la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

În următorul tabel este prezentată doza zilnică recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, în absența sau prezența tratamentului cu inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)

Tabelul 1: Dozele zilnice recomandate pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică,

în absența și prezența inhibitorilor potenți de CYP3A

		Inhibitori potenți ai CYP3A ⁽³⁾	
		Fără inhibitor	Cu inhibitor
Insuficiență renală ⁽¹⁾	Ușoară	50 mg	25 mg
	Moderată	50 mg	25 mg
	Severă	25 mg	Nu se recomandă
Insuficiență hepatică ⁽²⁾	Ușoară	50 mg	25 mg
	Moderată	25 mg	Nu se recomandă

⁽¹⁾ Ușoară: RFG: 60 – 89 ml/minut și 1,73 m²; moderată: RFG: 30 – 59 ml/minut și 1,73 m²; severă: RFG: 15 – 29 ml/minut și 1,73 m².

⁽²⁾ Ușoară: clasa A Child-Pugh; Moderată: clasa B Child-Pugh.

⁽³⁾ Inhibitori potenți ai CYP3A. Vezi pct. 4.5

Sexul

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea mirabegron la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele se administrează cu lichide, se înghit întregi și nu trebuie mestecate, fragmentate sau zdrobite. Iretig se poate administra cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipertensiune arterială severă, necontrolată, definită ca tensiune arterială sistolică ≥ 180 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică ≥ 110 mm Hg.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Mirabegron nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/minut și 1,73 m² sau pacienți care necesită hemodializă) și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la aceste grupe de pacienți. Există date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG 15 până la 29 ml/minut și 1,73 m²); pe baza rezultatelor unui studiu de farmacocinetică (vezi pct. 5.2), la acest grup de pacienți se recomandă scăderea dozei la 25 de mg. La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG 15 până la 29 ml/minut și 1,73 m²) nu se recomandă utilizarea concomitentă a acestui medicament cu inhibitori potenți ai izoenzimelor CYP3A (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Mirabegron nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la acest grup de pacienți. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) nu este recomandată utilizarea concomitentă a acestui medicament cu inhibitori potenți ai izoenzimelor CYP3A (vezi pct. 4.5).

Hipertensiune arterială

Mirabegron poate crește tensiunea arterială. Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul și, periodic, în timpul tratamentului cu mirabegron, în special la pacienții cu hipertensiune arterială.

Există date limitate la pacienții cu hipertensiune arterială stadiul II (tensiunea arterială sistolică ≥ 160 mm Hg sau tensiunea arterială diastolică ≥ 100 mm Hg).

Pacienți cu interval QT prelungit congenital sau dobândit

La dozele terapeutice administrate în studiile clinice, mirabegron nu a determinat o prelungire a intervalului QT relevantă clinic (vezi pct. 5.1). Având în vedere că pacienții cu antecedente cunoscute de prelungire a intervalului QT sau cei cărora li se administrează medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT nu au fost incluși în aceste studii clinice, nu se cunoaște efectul mirabegron la acești pacienți. Se recomandă prudență atunci când se administrează mirabegron la acești pacienți.

Pacienți cu obstrucție subvezicală și pacienți în tratament cu medicamente antimuscarinice pentru SVH

După punerea medicamentului pe piață, la pacienții în tratament cu mirabegron a fost raportată retenție urinară în cazurile cu obstrucție subvezicală și la pacienții în tratament cu medicamente antimuscarinice pentru SVH. Un studiu clinic controlat, de evaluare a siguranței la pacienții cu obstrucție subvezicală, nu a demonstrat creșterea retenției urinare la pacienții în tratament cu mirabegron; totuși, mirabegron trebuie administrat cu precauție la pacienții cu obstrucție subvezicală semnificativă. Acest medicament trebuie administrat cu precauție și la pacienții tratați cu medicamente antimuscarinice pentru sindrom de vezică urinară hiperactivă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații obținute la utilizarea *in vitro*

Transportul și metabolizarea mirabegron se realizează pe căi multiple. Mirabegron este substrat pentru citocromul P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterază, uridindifosfo-glucuronozil-transferază (UGT), transportorul glicoproteină-P (P-gp) de eflux și transportorii de influx de tip cationi organici (OCT) OCT1, OCT2 și OCT3. Studiile asupra mirabegron în care s-au folosit microzomi hepatici umani și enzime CYP recombinante umane au arătat că mirabegron este un inhibitor moderat și dependent de timp al CYP2D6 și un inhibitor slab al CYP3A. La concentrații mari, mirabegron inhibă transportul medicamentelor mediat de P-gp.

Informații obținute la utilizarea *in vivo*

Interacțiuni medicamentoase

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii mirabegron și efectul mirabegron asupra farmacocineticii altor medicamente au fost evaluate în studii în care au fost utilizate doze unice și repetate. Majoritatea interacțiunilor medicamentoase au fost studiate utilizând o doză de 100 mg de mirabegron, administrată sub formă de comprimate cu utilizare orală cu rată de absorbție controlată (OCAS - oral controlled absorption system). Studiile de interacțiune între mirabegron și metoprolol și mirabegron și metformin au utilizat mirabegron cu eliberare imediată (IR) 160 mg.

Nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase relevante din punct de vedere clinic între mirabegron și medicamentele care inhibă, induc sau sunt un substrat pentru una dintre izoenzimele CYP sau transportori, cu excepția efectului inhibitor al mirabegron asupra metabolizării substraturilor CYP2D6.

Efectul inhibitorilor enzimatici

Expunerea la mirabegron (ASC) a crescut de 1,8 ori la voluntarii sănătoși în prezența ketoconazolului, un inhibitor puternic al CYP3A/P-gp. Atunci când mirabegron se administrează concomitent cu inhibitorii CYP3A și/sau P-gp nu este necesară ajustarea dozelor. Totuși, la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată (RFG 30 – 89 ml/minut și 1,73 m²) sau insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) în cazul administrării concomitente a inhibitorilor potenți ai CYP3A, precum itraconazol, ketoconazol, ritonavir și claritromicină, doza recomandată este de 25 mg, o dată pe zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2).

Nu este recomandată administrarea mirabegron la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG 15 – 29 ml/minut și 1,73 m²) sau la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), cărora li se administrează concomitent inhibitori potenți de CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Efectul inductorilor enzimatici

Substanțele inductoare ale CYP3A sau P-gp scad concentrația plasmatică a mirabegron. Nu este necesară ajustarea dozelor de mirabegron atunci când se administrează concomitent cu rifampicină sau alți inductori ai CYP3A sau P-gp la doze terapeutice.

Polimorfismul CYP2D6

Polimorfismul genetic al CYP2D6 are un impact minim asupra expunerii plasmatice medii la mirabegron (vezi pct. 5.2). Nu se așteaptă și nu s-a studiat interacțiunea dintre mirabegron și inhibitorii cunoscuți ai CYP2D6. Nu este necesară nicio ajustare de doză pentru mirabegron atunci când se administrează concomitent cu inhibitori ai CYP2D6 sau la pacienții metabolizatori lenti prin intermediul CYP2D6.

Efectul mirabegron asupra substraturilor CYP2D6

La voluntarii sănătoși, potența inhibitorie pe care mirabegron o are față de CYP2D6 este moderată, iar activitatea CYP2D6 se reface într-un interval de 15 zile după întreruperea administrării de mirabegron. Administrarea mai multor doze zilnice unice de mirabegron IR a fost urmată de o creștere cu 90% a C_{max} și cu 229% a ASC în cazul utilizării unei doze unice de metoprolol. Administrarea mai multor doze zilnice unice de mirabegron a fost urmată de o creștere cu 79% a C_{max} și cu 241% a ASC în cazul utilizării unei doze unice de desipramină.

Se recomandă prudență dacă mirabegron se administrează concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust și care sunt metabolizate în mod semnificativ prin sistemul CYP2D6, precum tioridazina, antiaritmice din clasa 1C (de exemplu flecainidă, propafenon) și antidepressive triciclice (de exemplu imipramină, desipramină). De asemenea, se recomandă prudență dacă mirabegron este administrat concomitent cu substraturi ale CYP2D6, ale căror doze sunt ajustate individual.

Efectul mirabegron asupra transportorilor

Mirabegron este un inhibitor slab al P-gp. La voluntarii sănătoși, mirabegron a determinat creșterea cu 29% și, respectiv, cu 27% a valorilor C_{max} și ASC ale digoxinei, substrat al P-gp. La pacienții la care se inițiază un tratament care implică administrarea concomitentă de mirabegron și digoxină, trebuie prescrisă inițial cea mai mică doză de digoxină. În vederea obținerii efectelor clinice dorite, pentru creșterea dozei de digoxină trebuie monitorizate și utilizate concentrațiile serice de digoxină. Potențialul de inhibare a P-gp de către mirabegron trebuie avut în vedere atunci când acest medicament este administrat concomitent cu substraturi sensibile ale P-gp, de exemplu cu dabigatran.

Alte interacțiuni

Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic atunci când mirabegron a fost administrat concomitent cu solifenacin, tamsulosin, warfarină, metformin sau medicamente contraceptive orale combinate care conțin etinilestradiol și levonorgestrel, în doze terapeutice. Nu este recomandată ajustarea dozei.

Creșterea expunerii la mirabegron ca urmare a interacțiunilor medicamentoase poate fi asociată cu creșteri ale frecvenței pulsului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Iretig nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea mirabegron la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au

evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Acest medicament nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Mirabegron se excretă în lapte la rozătoare și, de aceea, se anticipează prezența în laptele uman (vezi pct. 5.3). Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea impactului mirabegron asupra formării laptelui la om, prezenței în laptele uman sau efectele asupra sugarului alăptat la sân.

Iretig nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au evidențiat efecte determinate de tratamentul cu mirabegron asupra fertilității la animale (vezi pct. 5.3). Nu a fost stabilit efectului mirabegron asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Iretig nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța în administrarea mirabegron a fost evaluată la 8433 de pacienți cu vezică urinară hiperactivă, dintre care la 5648 s-a administrat cel puțin o doză de mirabegron în timpul studiilor clinice de fază II/III și 622 de pacienți la care s-a administrat mirabegron pentru cel puțin 1 an (365 de zile). În cele trei studii de fază III, cu protocol dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni, 88% dintre pacienți au terminat tratamentul cu acest medicament, iar 4% dintre pacienți au oprit tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de severitate ușoară spre moderată.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu mirabegron 50 mg în timpul celor trei studii cu protocol dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni sunt tahicardia și infecțiile de tract urinar. Frecvența tahicardiei a fost de 1,2% la pacienții la care s-a administrat mirabegron 50 mg. Tahicardia a dus la întreruperea tratamentului la 0,1% dintre pacienții la care s-a administrat mirabegron 50 mg. Frecvența infecțiilor de tract urinar a fost de 2,9% la pacienții la care s-a administrat mirabegron 50 mg. Niciunul dintre pacienții la care s-a administrat mirabegron 50 mg nu a avut infecții de tract urinar care să determine întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse grave au inclus fibrilația atrială (0,2%).

Reacțiile adverse observate în timpul studiului cu durată de 1 an (studiu pe termen lung), controlat activ (antagonist muscarinic) au fost similare ca tip și severitate cu cele observate în studiile cu protocol dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul de mai jos arată frecvența apariției reacțiilor adverse raportate pentru mirabegron în timpul tratamentului în trei studii clinice placebo controlate, cu protocol dublu-orb, cu durată de 12 săptămâni.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție de tract urinar	Infecție vaginală Cistită			
Tulburări psihice					Insomnie* Stare de confuzie*
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee* Amețeli*				
Tulburări oculare			Edem palpebral		
Tulburări cardiace	Tahicardie	Palpitații Fibrilație atrială			
Tulburări vasculare				Puseu de hipertensiune arterială*	
Tulburări gastrointestinal	Greață* Constipație* Diaree*	Dispepsie Gastrită	Edem al buzelor		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie Erupție cutanată Erupție cutanată maculară Erupție cutanată papulară Prurit	Vasculită leucocitoclastică Purpură Angioedem*		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Tumefiere articulară			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară*		
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Prurit vulvovaginal			

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice		Creștere a tensiunii arteriale Creștere a valorilor GGT Creștere a valorilor AST Creștere a valorilor ALT			

*observat în timpul experienței de după punerea pe piață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La voluntarii sănătoși, mirabegron a fost administrat în doze unice de până la 400 mg. La această doză, reacțiile adverse raportate au inclus palpitații (1 din 6 subiecți) și creștere a frecvenței pulsului mai mult de 100 bătăi pe minut (bpm) (3 din 6 subiecți). Dozele repetate de mirabegron de până la 300 mg pe zi, administrate la voluntari sănătoși timp de 10 zile au demonstrat creștere a frecvenței pulsului și a tensiunii arteriale sistolice.

Tratamentul supradozajului trebuie să fie simptomatic și de susținere. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pulsului, tensiunii arteriale și ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru frecvența urinară și incontinență, codul ATC: G04BD12.

Mecanism de acțiune

Mirabegron este un agonist potent și selectiv al receptorilor beta 3-adrenergici. Mirabegron a determinat relaxarea mușchilor netezi de la nivelul vezicii urinare la șobolani și în culturile din țesuturi umane, creșterea concentrațiilor de adenosin-monofosfat ciclic (AMPC) la nivelul țesutului vezical la șobolani și a avut un efect relaxant asupra vezicii urinare la șobolani folosiți drept modele funcționale ale vezicii urinare. Mirabegron a determinat creșterea volumului mediu evacuat la o micțiune și scăderea frecvenței contracțiilor care nu duc la golirea vezicii, fără afectarea presiunii de evacuare sau a volumului urinar rezidual la șobolani care prezentau hiperactivitate vezicală. La maimuță,

mirabegron a scăzut frecvența de evacuare a vezicii urinare. Aceste rezultate indică faptul că mirabegron crește funcția de stocare (umplere) a vezicii urinare prin stimularea receptorilor beta 3-adrenergici din vezica urinară.

În timpul fazei de depozitare (umplere) a vezicii urinare, atunci când urina se acumulează în vezica urinară, predomină stimularea nervoasă simpatică. Noradrenalina este eliberată din terminațiile nervoase, determinând predominant activarea receptorilor beta-adrenergici din musculatura vezicală, și, astfel, relaxarea musculaturii netede vezicale. În timpul fazei de evacuare a urinii, vezica urinară se află predominant sub controlul sistemului nervos parasimpatic. Acetilcolina, eliberată din terminațiile nervoase de la nivelul pelvisului, stimulează receptorii colinergici M2 și M3, determinând contracția vezicală. De asemenea, activarea căii M2 inhibă creșterile de AMPc determinate de receptorii beta-3 adrenergici. Astfel, stimularea receptorilor beta 3-adrenergici nu ar trebui să interfereze cu procesul de evacuare urinară. Acest fapt s-a confirmat la șobolanii cu obstrucție uretrală parțială, la care mirabegron a scăzut frecvența contracțiilor care nu duc la golirea vezicii, fără să afecteze volumul de evacuare per micțiune, presiunea de evacuare sau volumul urinar rezidual.

Efecte farmacodinamice

Dinamică urinară

Mirabegron în doză de 50 mg sau 100 mg administrată o dată pe zi timp de 12 săptămâni la bărbați cu simptome la nivelul tractului urinar inferior (STUI) și obstrucție subvezicală nu a determinat niciun efect asupra parametrilor de cistometrie și a fost sigur și bine tolerat. Efectele mirabegron asupra fluxului urinar maxim și a presiunii mușchiului detrusor, în condiții de flux urinar maxim au fost evaluate în acest studiu de dinamică urinară care a inclus 200 de bărbați cu simptome de tract urinar inferior (STUI) și obstrucție subvezicală. Administrarea de mirabegron în doze de 50 mg și 100 mg o dată pe zi timp de 12 săptămâni nu a afectat negativ fluxul urinar maxim sau presiunea mușchiului detrusor la atingerea fluxului urinar maxim. În acest studiu efectuat la bărbați cu simptome de tract urinar inferior (STUI)/obstrucție subvezicală, modificarea medie ajustată (eroarea standard) de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a volumului rezidual post-evacuare (ml) a fost de 0,55 (10,702); 17,89 (10,190); 30,77 (10,598) pentru grupele la care s-a administrat placebo, mirabegron 50 mg și mirabegron 100 mg.

Efectul asupra intervalului QT

Mirabegron în doză de 50 mg sau 100 mg nu are niciun efect asupra intervalului QT corectat individual pentru frecvența cardiacă (intervalul QTcI), atunci când este evaluat în funcție de sex sau de grupul general.

Un studiu aprofundat privind intervalul QT (studiul TQT) (n = 164 bărbați voluntari sănătoși și n = 153 femei voluntare sănătoase cu o vârstă medie de 33 de ani) a evaluat efectul asupra intervalului QTcI al administrării repetate pe cale orală a mirabegron în doza indicată (50 mg o dată pe zi) și în două doze mai mari decât cele terapeutice (100 și 200 mg o dată pe zi). Dozele mai mari reprezintă expunerea de aproximativ de 2,6 și, respectiv, 6,5 ori mai mare decât doza terapeutică. O doză unică de 400 mg de moxifloxacin a fost utilizată drept control pozitiv. Fiecare valoare a dozei de mirabegron și moxifloxacin a fost evaluată în grupe de tratament separate, fiecare incluzând un subgrup de control – placebo (protocol încucișat, paralel). Atât bărbaților, cât și femeilor li s-au administrat doze de 50 mg și 100 mg de mirabegron, iar limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit nu a depășit 10 msec în niciun moment pentru cea mai mare diferență medie ajustată în funcție de timp față de placebo în ceea ce privește intervalul QTcI. La femeile la care s-a administrat mirabegron în doză de 50 mg, diferența medie față de placebo în ceea ce privește intervalul QTcI la 5 ore după administrarea dozei a fost de 3,67 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 5,72 msec). La bărbați, diferența a fost de 2,89 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 4,90 msec). Pentru doza de 200 mg de mirabegron, intervalul QTcI nu a depășit 10 msec în niciun moment la bărbați, în timp ce pentru femeile limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit nu a depășit 10 msec în intervalul 0,5–6 ore, cu o diferență maximă față de placebo la 5 ore, unde efectul mediu a fost de 10,42 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 13,44 msec). Rezultatele privind QTcF și QTcIf au fost concordante cu QTcI.

În acest studiu TQT, mirabegron a determinat creșterea frecvenței cardiace evaluată ECG într-un mod dependent de doză în intervalul de doze analizat, de la 50 mg la 200 mg. Diferența medie maximă față de placebo în ceea ce privește frecvența cardiacă a variat de la 6,7 bpm pentru mirabegron 50 mg până la 17,3 bpm pentru mirabegron 200 mg la subiecții sănătoși.

Efecte asupra pulsului și tensiunii arteriale la pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă

În trei studii de fază III cu protocol dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni la pacienți cu sindrom de vezică hiperactivă (vârsta medie de 59 de ani) la care s-a administrat mirabegron 50 mg o dată pe zi, s-a observat o creștere cu diferența medie față de placebo de aproximativ 1 bpm pentru frecvența cardiacă și de aproximativ 1 mm Hg sau mai puțin pentru tensiunea arterială sistolică/diastolică (TAS/TAD). Modificările frecvenței cardiace și tensiunii arteriale au fost reversibile la întreruperea tratamentului.

Efectul asupra presiunii intraoculare (PIO)

Mirabegron 100 mg o dată pe zi nu a determinat creșterea PIO la subiecții sănătoși după 56 de zile de tratament. Într-un studiu de fază I care a evaluat efectul mirabegron asupra PIO folosind tonometria cu apelanție Goldmann la 310 subiecți sănătoși, doza de 100 mg de mirabegron a fost non-inferioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul primar referitor la diferența dintre tratamente în modificarea medie de la momentul inițial la ziua 56 a PIO medii a subiecților; limita superioară a intervalului de încredere bi-partit de 95% privind diferența între tratamentele cu mirabegron 100 mg și placebo a fost de 0,3 mmHg.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea mirabegron a fost evaluată în trei studii de fază 3, cu protocol dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni, privind tratamentul vezicii hiperactive cu simptome de imperiozitate micțională și frecvență micțională crescută, cu sau fără incontinență. Au fost incluși pacienți femei (72%) și bărbați (28%) cu o vârstă medie de 59 de ani (interval cuprins între 18 – 95 ani). Populația de studiu a cuprins aproximativ 48% de pacienți cărora nu li s-a administrat tratament antimuscarinic anterior, precum și aproximativ 52% de pacienți tratați anterior cu medicamente antimuscarinice. Într-un studiu, la 495 de pacienți s-a administrat tratament de control activ (tolterodină, forma farmaceutică cu eliberare prelungită).

Obiectivele de eficacitate primară au fost (1) modificarea de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a numărului mediu de episoade de incontinență în 24 de ore și (2) modificarea de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a numărului mediu de micțiuni în 24 de ore, bazat pe un jurnal de 3 zile de evaluare a micțiunilor. Mirabegron a demonstrat îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor, în comparație cu placebo, atât în ceea ce privește obiectivele primare, cât și cele secundare (vezi Tabelele 2 și 3).

Tabel 2: Rezultatele pentru obiectivele de eficacitate primare și obiectivele secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile combinate

Parametrul	Date cumulate studii (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv primar)		
n	878	862
Numărul mediu la momentul inițial	2,73	2,71
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,10	-1,49
Modificarea medie față de placebo† (95% Î)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Valoarea p	--	<0,001#

Parametrul	Date cumulate studii (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS) (Obiectiv primar)		
n	1328	1324
Numărul mediu la momentul inițial	11,58	11,70
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,20	-1,75
Modificarea medie față de placebo† (95% ÎI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Valoarea p	--	<0,001#
Volumul urinar mediu (ml) eliminat per micțiune (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1328	1322
Numărul mediu la momentul inițial	159 2	159,0
Modificarea medie față de momentul inițial†	9,4	21,4
Modificarea medie față de placebo† (95% ÎI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Valoarea p	--	<0,001#
Nivelul mediu de imperiozitate micțională (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1325	1323
Numărul mediu la momentul inițial	2,39	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,15	-0,26
Modificarea medie față de placebo† (95% ÎI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Valoarea p	--	<0,001#
Numărul mediu de episoade de incontinență prin imperiozitate micțională în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv secundar)		
n	858	834
Numărul mediu la momentul inițial	2,42	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,98	-1,38
Modificarea medie față de placebo† (95% ÎI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Valoarea p	--	<0,001#
Numărul mediu de episoade de imperiozitate micțională de grad 3 sau 4 în 24 ore (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1324	1320
Numărul mediu la momentul inițial	5,61	5,80
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,29	-1,93
Modificarea medie față de placebo† (95% ÎI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Valoarea p	--	<0,001#
Satisfacția oferită de tratament – scala vizuală analogă (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1195	1189
Numărul mediu la momentul inițial	4,87	4,82
Modificarea medie față de momentul inițial†	1,25	2,01
Modificarea medie față de placebo† (95% ÎI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Valoarea p	--	<0,001*

Studiile cumulate au cuprins studiile 046 (Europa/Australia), 047 (America de Nord [NA]) și 074 (Europa/NA).

†Media celor mai mici pătrate (metoda LSM) ajustată pentru momentul inițial, sex și studiu.

*Superioritate statistic semnificativă, în comparație cu placebo, la valoarea 0,05, fără ajustare pentru multiplicitate.

#Superioritate statistic semnificativă, în comparație cu placebo, la valoarea 0,05, cu ajustare pentru multiplicitate.

FAS: Set complet de analiză, toți pacienții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația de studiu în regim dublu-orb și care au avut cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnalul de la momentul inițial și cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnal, după momentul inițial.

FAS-I: Subset al FAS, care conține în jurnalul inițial de evaluare, de asemenea, cel puțin un episod de incontinență.

ÎÎ: intervalul de încredere

Tabelul 3: Rezultatele pentru obiectivele de eficacitate primare și obiectivele secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile 046, 047 și 074

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv primar)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Numărul mediu la momentul inițial	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Interval de încredere 95%	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Valoarea p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS) (Obiectiv primar)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Numărul mediu la momentul inițial	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Interval de încredere 95%	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Valoarea p	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Volumul urinar mediu eliminat (ml) per micțiune (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Numărul mediu la momentul inițial	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Modificarea medie față de momentul inițial†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Modificarea medie față de placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Interval de încredere 95%	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
Valoarea p	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Nivelul mediu de imperiozitate micțională (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Numărul mediu la momentul inițial	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Interval de încredere 95%	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Valoarea p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Numărul mediu de episoade de incontinență prin imperiozitate micțională în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv secundar)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Numărul mediu la momentul inițial	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
Interval de încredere 95%	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Valoarea p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Numărul mediu de episoade de imperiozitate micțională de grad 3 sau 4 în 24 ore (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Numărul mediu la momentul inițial	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Interval de încredere 95%	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, 0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Valoarea p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Satisfacția oferită de tratament – scala vizuală analogă (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Numărul mediu la momentul inițial	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Modificarea medie față de momentul inițial†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Modificarea medie față de placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Interval de încredere 95%	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Valoarea p	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

†Media celor mai mici pătrate (metoda LSM) ajustată pentru momentul inițial, sex și regiune geografică.

*Superioritate statistic semnificativă, în comparație cu placebo, la nivelul 0,05, fără ajustare pentru multiplicitate.

#Superioritate statistic semnificativă, în comparație cu placebo, la valoarea 0,05, cu ajustare pentru multiplicitate.

‡Fără superioritate statistic semnificativă, în comparație cu placebo, la valoarea 0,05, cu ajustare pentru multiplicitate.

FAS: Set complet de analiză, toți pacienții randomizați la care s-a administrat cel puțin o doză din medicația de studiu în regim dublu-orb și care au avut cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnalul de la momentul inițial și cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnal, după momentul inițial.

FAS-I: Subset al FAS, care conține în jurnalul inițial de evaluare, de asemenea, cel puțin un episod de incontinență.

Mirabegron 50 mg administrat o dată pe zi a fost eficient la primul moment de evaluare din săptămâna 4, iar eficacitatea s-a menținut de-a lungul perioadei de tratament cu durată de 12 săptămâni. Studiul randomizat, controlat activ, pe termen lung a demonstrat că eficacitatea s-a menținut de-a lungul perioadei de tratament de 1 an.

Îmbunătățirea subiectivă a evaluării calității vieții în legătură cu starea de sănătate

În cele trei studii cu protocol dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni, tratamentul simptomelor sindromului de vezică hiperactivă cu mirabegron administrat o dată pe zi a determinat o îmbunătățire statistic semnificativă, față de placebo, a următorilor parametri ai calității vieții asociați cu starea de sănătate: satisfacție legată de tratament și neplăcere cauzată de simptome.

Eficacitatea la pacienții cu SVH cu sau fără tratament antimuscarinic anterior

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienții cu SVH cu sau fără tratament antimuscarinic anterior. În plus, mirabegron s-a dovedit eficient la pacienții care au întrerupt anterior tratamentul antimuscarinic pentru SVH, din cauza efectului insuficient (vezi Tabelul 4).

Tabel 4: Rezultatele pentru obiectivele primare de eficacitate pentru pacienții cu SVH și tratament antimuscarinic anterior

Parametrul	Studii combinate (046, 047, 074)		Studiul 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg
Pacienți cu SVH fără tratament antimuscarinic anterior					
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Numărul mediu de la momentul inițial	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Interval de încredere 95%	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Numărul mediu de la momentul inițial	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Interval de încredere 95%	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacienți cu SVH cu tratament antimuscarinic anterior care au întrerupt tratamentul din cauza efectului insuficient					
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Numărul mediu de la momentul inițial	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Interval de încredere 95%	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Numărul mediu de la momentul inițial	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Interval de încredere 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Studiile cumulate au cuprins studiile 046 (Europa / Australia), 047 (America de Nord [NA]) și 074 (Europa / NA).

† Media celor mai mici pătrate (metoda LSM) ajustată pentru momentul inițial, sex, studiu, subgrup și subgrup în funcție de interacțiunea terapeutică pentru studiile cumulate și media celor mai mici pătrate (metoda LSM) ajustată pentru momentul inițial, sex, regiune geografică, subgrup și subgrup în funcție

de interacțiunile terapeutice în studiul 046.

FAS: Set complet de analiză, toți pacienții randomizați la care s-a administrat cel puțin o doză din medicația de studiu în regim dublu-orb și care au avut cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnalul de la momentul inițial și cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnal, după momentul inițial.

FAS-I: Subset al FAS, care conține în jurnalul inițial de evaluare, de asemenea, cel puțin un episod de incontinență.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu mirabegron la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în „Tratamentul vezicii hiperactive idiopatice” și „Tratamentul hiperactivității neurogene a mușchiului detrusor” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a mirabegron la voluntari sănătoși, mirabegron este absorbit și atinge concentrații plasmatice maxime (C_{max}) între 3 și 4 ore. Biodisponibilitatea absolută a crescut de la 29% la doza de 25 mg la 35% la doza de 50 mg. Valorile medii ale C_{max} și ASC au crescut mai mult decât proporțional cu doza, în intervalul de doze analizat. În populația generală de femei și bărbați, o creștere de două ori mai mare a dozei de la 50 mg la 100 mg mirabegron a determinat creșterea C_{max} și ASC_{tau} de aproximativ 2,9 și, respectiv, 2,6 ori, în timp ce o creștere de 4 ori mai mare a dozei, de la 50 mg la 200 mg de mirabegron a crescut valorile C_{max} și ASC_{tau} de aproximativ 8,4 și 6,5 ori. Concentrațiile platou sunt atinse într-un interval de 7 zile de la administrarea o singură dată pe zi a mirabegron. După administrarea o singură dată pe zi, expunerea plasmatică de mirabegron la starea de echilibru este de aproximativ două ori mai mare decât cea observată după administrarea unei singure doze.

Efectul alimentelor asupra absorbției

Administrarea concomitentă a unui comprimat de 50 mg cu alimente bogate în grăsimi a determinat scăderea valorilor C_{max} și ASC de mirabegron cu 45% și, respectiv, 17%. O masă săracă în grăsimi a determinat scăderea valorilor C_{max} și ASC de mirabegron cu 75% și, respectiv, 51%. În studiile de fază III, mirabegron a fost administrat cu și fără alimente și a demonstrat atât siguranță, cât și eficacitate. De aceea, mirabegron se poate administra în doza recomandată cu și fără alimente.

Distribuție

Mirabegron este distribuit extensiv. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) este de aproximativ 1670 l. Mirabegron este legat (aproximativ 71%) de proteinele plasmatice și prezintă o afinitate moderată pentru albumină și glicoproteina alfa-1 acidă. Mirabegron se distribuie în eritrocite. Concentrațiile *in vitro* de C^{14} -mirabegron din eritrocite au fost de aproximativ 2 ori mai mari decât în plasmă.

Metabolizare

Mirabegron este metabolizat prin căi multiple care implică dezalchilare, oxidare, glucuronoconjugare (direct) și hidroliză amidică. Mirabegron este componenta circulatorie majoră după administrarea unei singure doze de C^{14} -mirabegron. La nivelul plasmăi pacienților au fost observați doi metaboliți principali; ambii sunt glucuronoconjugați de faza a doua, care reprezintă 16% și 11% din expunerea totală. Acești metaboliți nu sunt farmacologic activi.

Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro*, este puțin probabil ca mirabegron să inhibe metabolizarea medicamentelor administrate concomitent, care sunt metabolizate de următoarele sisteme enzimatică P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2E1, deoarece mirabegron nu inhibă activitatea acestor enzime la concentrații relevante clinic. Mirabegron nu este inductor pentru CYP1A2 sau CYP3A. Se anticipează ca mirabegron să nu determine efecte relevante clinic ale inhibării transferului de medicamente mediat de transportorii organici cationici (OCT).

Deși studiile *in vitro* indică un rol al sistemelor enzimactice CYP2D6 și CYP3A4 în metabolizarea oxidativă a mirabegron, rezultatele studiilor *in vivo* indică faptul că aceste izoenzyme au un rol limitat în procesul general de eliminare. Studiile *in vitro* și *ex vivo* au indicat implicarea butirilcolinesterazei, UGT și, posibil, a alcool dehidrogenazei (ADH) în metabolizarea mirabegron, în plus față de sistemele CYP3A4 și CYP2D6.

Polimorfismul CYP2D6

La subiecții sănătoși, care din punct de vedere al genotipului sunt metabolizatori lenți ai substraturilor CYP2D6 (utilizat ca surogat pentru inhibarea CYP2D6), valorile medii ale C_{max} și ASC_{inf} după administrarea unei doze unice de 160 mg de mirabegron sub forma farmaceutică cu eliberare imediată au fost cu 14% și 19% mai mari decât la persoanele cu metabolizare extensivă, ceea ce indică faptul că polimorfismul genetic al CYP2D6 are un impact minim asupra expunerii plasmatice medii la mirabegron. Nu se anticipează și nu

s-a studiat interacțiunea dintre mirabegron și inhibitorii cunoscuți ai CYP2D6. Nu este necesară nicio ajustare de doză pentru mirabegron atunci când se administrează împreună cu inhibitori ai CYP2D6 sau la pacienții care sunt metabolizatori lenți prin intermediul CYP2D6.

Eliminare

Clerance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este de aproximativ 57 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 50 de ore. Clerance-ul renal (Cl_R) este de aproximativ 13 l/oră, ceea ce corespunde la aproximativ 25% din Cl_{tot} . Eliminarea renală a mirabegron este în principal prin secreție tubulară activă împreună cu filtrarea glomerulară. Excreția urinară de mirabegron nemodificat este dependentă de doză și variază de la aproximativ 6,0% după o doză zilnică de 25 mg la 12,2% după o doză zilnică de 100 mg. După administrarea la voluntarii sănătoși de 160 mg C^{14} -mirabegron, aproximativ 55% din radioactivitate s-a eliminat în urină și 34% în materiile fecale. Forma nemodificată de mirabegron a reprezentat 45% din radioactivitatea urinară, indicând prezența metaboliților. Forma nemodificată de mirabegron a reprezentat majoritatea radioactivității din materiile fecale.

Vârsta

C_{max} și ASC ale mirabegron și metaboliților săi după administrare repetată pe cale orală la voluntarii vârstnici (≥ 65 ani) au fost similare celor observate la voluntarii mai tineri (18 – 45 ani).

Sexul

C_{max} și ASC sunt cu aproximativ 40% până la 50% mai mari la femei decât la bărbați. Diferențele de sex în ceea ce privește C_{max} și ASC sunt atribuite diferențelor de greutate corporală și biodisponibilitate.

Rasa

Farmacocinetica mirabegron nu este influențată de rasă.

Insuficiență renală

După administrarea unei singure doze de mirabegron 100 mg la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (RFG estimată prin formula MDRD de 60 – 89 ml/minut și $1,73 m^2$), valorile medii ale C_{max} și ASC ale mirabegron au crescut cu 6% și 31%, față de voluntarii cu funcție renală normală. La voluntarii cu insuficiență renală moderată (RFG estimată prin formula MDRD de 30 – 59 ml/minut și $1,73 m^2$), valorile medii ale C_{max} și ASC au crescut cu 23% și, respectiv, 66%. La voluntarii cu insuficiență renală severă (RFG estimată prin formula MDRD de 15 – 29 ml/minut și $1,73 m^2$), valorile medii de C_{max} și ASC au fost cu 92% și 118% mai mari. Mirabegron nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/minut și $1,73 m^2$ sau pacienți care necesită hemodializă).

Insuficiență hepatică

După administrarea unei singure doze de mirabegron 100 mg la voluntarii cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), valorile medii ale C_{max} și ASC ale mirabegron au crescut cu 9% și 19%, față de voluntarii cu funcție hepatică normală. La voluntarii cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), valorile medii ale C_{max} și ASC au fost cu 175% și 65% mai mari. Mirabegron nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice au identificat organele țintă pentru toxicitate, datele fiind concordante cu observațiile clinice. La șobolani au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor enzimelor hepatice și modificări hepatocitare (necroză și scădere a particulelor de glicogen). S-a observat creșterea frecvenței cardiace la șobolani, iepuri, câini și maimuțe. Studiile de genotoxicitate și carcinogenitate au indicat lipsa potențialului genotoxic sau carcinogen *in vivo*.

La doze cu valori mai mici decât cele letale (echivalentul dozei umane a fost de 19 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om) nu s-au observat efecte asupra fertilității. Principalele rezultate ale studiilor asupra dezvoltării embrio-fetale la iepuri au arătat malformații cardiace (aortă dilatată, cardiomegalie) apărute la o expunere sistemică de 36 de ori mai mare decât cea observată la administrarea dozei maxime recomandate la om. În plus, anomalii pulmonare (absența lobului pulmonar accesoriu) și reacții crescute de pierdere a țesuturilor implantate au fost raportate la iepuri la o expunere sistemică de 14 ori mai mari decât cea observată la administrarea dozei maxime recomandate la om, în timp ce în studiile la șobolani au fost descrise efecte reversibile asupra procesului de osificare (coaste striate, osificare întârziată, număr scăzut de segmente sternale, metacarpie sau metatarsiene osificate) la o expunere sistemică de 22 ori mai mare decât expunerea la doza maximă recomandată la om. Toxicitatea embrio-fetală observată a apărut la doze asociate cu toxicitatea maternă. S-a dovedit că anomaliile cardiovasculare observate la iepuri au fost determinate de activarea receptorilor beta 1-adrenergici.

Studiile de farmacocinetică efectuate cu mirabegron marcat radioactiv au arătat că acest compus principal și/sau metaboliții săi se excretă în laptele femelelor de șobolani la valori care au fost de aproximativ 1,7 ori mai mari decât valorile plasmatică, la 4 ore de la administrare (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Macrogol 2000000

Celuloză microcristalină (E460)

Hipromeloză tip 2208, K100 (E464)

Hidroxipropilceluloză

Butilhidroxitoluen

Stearat de magneziu (E572)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film:

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/OPA-Al-PVC

Mărimi de ambalaj:

30, 90 sau 100 comprimate cu eliberare prelungită

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15686/2024/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024