REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mirabegron Accord 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
Mirabegron Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Mirabegron Accord 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine mirabegron 25 mg.

Mirabegron Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine mirabegron 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Mirabegron Accord 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
Comprimate cu eliberare prelungită biconvexe, alungite, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiuni de aproximativ 6 × 13 mm, marcate cu „I” pe o față și netede pe cealaltă față.

Mirabegron Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
Comprimate cu eliberare prelungită biconvexe, alungite, de culoare galben deschis, cu dimensiuni de aproximativ 6 × 13 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Vezică urinară hiperactivă la adulți

Mirabegron comprimate cu eliberare prelungită sunt indicate pentru tratamentul simptomatic al imperiozităţii micţionale, al frecvenţei micţionale crescute și/sau al incontinenţei prin imperiozitate micţională care pot surveni la pacienții adulți cu sindrom de vezică urinară hiperactivă.

Hiperactivitate neurogenă a mușchiului detrusor la copii și adolescenți

Mirabegron comprimate cu eliberare prelungită sunt indicate pentru tratamentul hiperactivității neurogene a detrusorului (HND) la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Vezică urinară hiperactivă

Adulți (inclusiv pacienți vârstnici)
Doza recomandată este de 50 mg o dată pe zi.

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți

Copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani cu HND li se poate administra Mirabegron Accord comprimate cu eliberare prelungită sau mirabegron sub formă de granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită în funcție de greutatea corporală a pacientului. Comprimatele cu eliberare prelungită pot fi administrate pacienților cu o greutate de 35 kg sau mai mult. Pentru pacienții care au greutatea sub 35 kg, trebuie utilizate alte medicamente care conțin mirabegron disponibile pe piață decât Mirabegron Accord.

Doza inițială recomandată de Mirabegron Accord comprimate cu eliberare prelungită este de 25 mg, o dată pe zi, cu alimente. Dacă este necesar, după 4 până la 8 săptămâni, doza poate fi crescută până la maxim 50 mg o dată pe zi, cu alimente. În timpul tratamentului de lungă durată, pacienții trebuie evaluați periodic pentru continuarea tratamentului și pentru eventualele ajustări ale dozei, cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă este indicat.

Doze omise

Pacienții trebuie instruiți să-și administreze orice doză omisă dacă nu au trecut mai mult de 12 ore de la momentul dozei omise. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, doza omisă poate fi sărită, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică
Mirabegron Accord nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST) (rata de filtrare glomerulară estimată (eRFG) < 15 ml/minut/1,73 m2), pacienți care necesită hemodializă sau pacienți 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 adulți cu sindrom de vezică urinară hiperactivă și cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Tabelul 1: Recomandări privind dozele zilnice la pacienții adulți cu sindrom de vezică urinară hiperactivă și cu insuficiență renală sau hepatică

Parametru	Clasificare	Doză (mg)
Insuficiență renală(1)	Ușoară/moderată*	50
	Severă**	25
	IRST	Nerecomandat
Insuficiență hepatică(2)	Ușoară*	50
	Moderată**	25
	Severă	Nerecomandat

(1) Ușoară/moderată: eRFG între 30 și 89 ml/min/1,73 m2; Severă: eRFG între 15 și 29 ml/min/1,73 m2; IRST: eRFG < 15 ml/min/1,73 m2.
(2) Ușoară: clasa A Child-Pugh; Moderată: clasa B Child-Pugh; Severă: clasa C Child-Pugh.
* La pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară în cazul administrării concomitente a inhibitorilor potenți de CYP3A, doza recomandată este de cel mult 25 mg.
** Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții cu

insuficiență hepatică moderată cărora li se administrează concomitent inhibitori potenți de CYP3A.

Tabelul 2: Recomandări privind dozele zilnice la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului, cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, cu insuficiență renală sau hepatică și cu o greutate de 35 kg sau mai mult

Parametru	Clasificare	Doza inițială (mg)	Doza maximă (mg)
Insuficiență renală(1)	Ușoară/moderată*	25	50
	Severă**	25	25
	IRST	Nerecomandat	
Insuficiență hepatică(2)	Ușoară*	25	50
	Moderată**	25	25
	Severă	Nerecomandat	

(1) Ușoară/moderată: eRFG între 30 și 89 ml/min/1,73 m^2; Severă: eRFG între 15 și 29 ml/min/1,73 m^2; IRST: eRFG < 15 ml/min/1,73 m^2. Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată.

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

* La pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară în cazul administrării concomitente a inhibitorilor potenți de CYP3A, doza recomandată nu poate depăși doza inițială.

** Nu este recomandată administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții cu insuficiență hepatică moderată cărora li se administrează concomitent inhibitori potenți de CYP3A.

Sexul
Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Copii şi adolescenţi

Vezică urinară hiperactivă
Siguranța și eficacitatea mirabegron la copii cu vârsta sub 18 ani, care suferă de sindrom de vezică urinară hiperactivă nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului
Siguranța și eficacitatea mirabegron la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Vezică urinară hiperactivă la adulți
Comprimatele se administrează cu lichide, se înghit întregi și nu trebuie mestecate, fragmentate sau zdrobite. Se poate administra cu sau fără alimente.

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți
Comprimatele cu eliberare prelungită se administrează cu lichide, se înghit întregi și nu trebuie mestecate, fragmentate sau zdrobite, deoarece poate avea un impact asupra caracteristicilor sale. Mirabegron Accord trebuie administrat cu alimente.

4.3 Contraindicaţii

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Mirabegron Accord nu a fost studiat la pacienții cu IRST (eRFG < 15 ml/minut și 1,73 m^2) sau pacienți care necesită hemodializă și de aceea nu este recomandată pentru utilizare la aceste grupe de pacienți. Există date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (eRFG de 15 - 29 ml/minut și 1,73 m^2); pe baza rezultatelor unui studiu de farmacocinetică (vezi pct. 5.2), la acest grup de pacienți se recomandă o doză de 25 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență renală severă (eRFG de 15 – 29 ml/minut și 1,73 m^2) nu se recomandă utilizarea concomitentă a acestui medicament cu inhibitori potenți de izoenzime CYP3A (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Mirabegron Accord nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și de aceea nu este recomandată 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 de izoenzime CYP3A (vezi pct. 4.5).

Hipertensiune arterială

Vezică urinară hiperactivă la adulți

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 mmHg sau tensiunea arterială diastolică ≥ 100 mmHg).

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți
Mirabegron poate crește tensiunea arterială la copii și adolescenți. Creșterile tensiunii arteriale pot fi mai mari la copii (cu vârsta între 3 și mai puțin de 12 ani) decât la adolescenți (cu vârsta între 12 și mai puțin de 18 ani). Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul și, periodic, în timpul tratamentului cu mirabegron.

Pacienți cu interval QT prelungit congenital sau dobândit

La dozele terapeutice administrate în studiile clinice, Mirabegron Accord 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 sindrom de vezică hiperactivă

După punerea produsului 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 sindrom de vezică hiperactivă. 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 cu medicație antimuscarinică pentru tratamentul sindromului de vezică urinară hiperactivă.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Informații obținute la utilizarea *in vitro*

Transportul și metabolizarea mirabegronului 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 recombinate 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 multiple. Majoritatea interacțiunilor medicamentoase au fost studiate utilizând o doză de 100 mg de mirabegron administrată sub forma unor comprimate administrate oral 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 metabolismului 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 (eRFG de 30 – 89 ml/minut și 1,73 m^2) sau insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) în cazul administrării concomitente a inhibitorilor potenți de CYP3A, precum itraconazol, ketoconazol, ritonavir și claritromicină, doza recomandată este de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Nu este recomandată administrarea de mirabegron la pacienții cu insuficiență renală severă (eRFG de 15 – 29 ml/minut și 1,73 m^2) 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 anticipează și nu s-a studiat interacțiunea dintre mirabegron și inhibitorii cunoscuți de CYP2D6. Nu este necesară nicio ajustare de doză pentru mirabegron atunci când se administrează împreună cu inhibitori ai CYP2D6 sau la pacienții care metabolizează slab 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

Cmax și cu 229% a ASC pentru o singură doză de metoprolol. Administrarea mai multor doze zilnice unice de mirabegron a fost urmată de o creștere cu 79% a Cmax și cu 241% a ASC pentru o singură doză 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 antidepresive triciclice (de exemplu imipramina, desipramina). De asemenea, se recomandă prudență dacă mirabegron este administrat concomitent cu substraturi de 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 Cmax 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.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6. Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Datele provenite din utilizarea mirabegron la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei 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 alăptării.

Mirabegron Accord 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 efectul mirabegron asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Mirabegron Accord nu are nicio influenţă, sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Siguranța în administrarea mirabegron a fost evaluată la 8433 pacienți adulți cu vezică urinară hiperactivă, dintre care la 5 648 s-a administrat cel puțin o doză de mirabegron în timpul studiilor clinice de fază 2/3 și 622 pacienți la care s-a administrat mirabegron pentru cel puțin 1 an (365 de zile). În cele trei studii de fază 3, cu design 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 pentru pacienții adulți tratați cu mirabegron 50 mg în timpul celor trei studii cu design dublu-orb, controlate cu placebo, 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 cele trei studii de fază 3, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul de mai jos arată frecvenţa apariţiei reacţiilor adverse raportate pentru mirabegron la adulți cu vezică urinară hiperactivă în timpul tratamentului în cadrul celor trei studii de fază 3, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 la <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1 000 la <1/100); rare (≥1/10 000 la <1/1 000); foarte rare (<1/10 000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme şi 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 gastro-intestinale	Greață* Constipație* Diaree*	Dispepsie Gastrită	Edem al buzelor		
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor GGT Creștere a valorilor AST Creștere a valorilor ALT			
Afecțiuni cutanate şi ale țesutului subcutanat		Urticarie Erupție cutanată Erupție cutanată maculară Erupție cutanată papulară Prurit	Vasculită leucocitoclastică Purpură Angioedem*		
Tulburări musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv		Edem articular			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară*		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Prurit vulvovaginal			
Investigații diagnostice		Creștere a tensiunii arteriale			

*observat în timpul experienței de după punerea pe piață

Copii și adolescenți

Siguranța mirabegron comprimate și suspensie orală a fost evaluată la 86 de pacienți copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului, cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, în cadrul unui studiu de titrare a dozelor multicentric, deschis, controlat prin valori de referință, de

52 săptămâni. Cel mai frecvent raportate reacții adverse observate la copii și adolescenți au fost infecția tractului urinar, constipația și greața.

La pacienții copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului nu au fost raportate reacții adverse severe la medicament.

Siguranța mirabegron comprimate și suspensie orală a fost evaluată la 26 de pacienți copii și adolescenți cu vezică urinară hiperactivă, cu vârsta cuprinsă între 5 și mai puțin de 18 ani, în cadrul unui studiu de titrare secvențială a dozelor multicentric, dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, controlat cu placebo, de 12 săptămâni. Cel mai frecvent raportate reacții adverse observate la copii și adolescenți au fost rinofaringita, oboseala și schimbările de dispoziție.

În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți este similar cu cel observat la adulți.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi 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 adulți sănătoși, mirabegron a fost administrat în doze unice de până la 400 mg. La această doză, evenimentele adverse raportate au inclus palpitații (1 din 6 subiecți) și creșterea pulsului mai mult de 100 bătăi pe minut (bpm) (3 din 6 subiecți). Dozele multiple de mirabegron până la 300 mg pe zi administrate pentru 10 zile au demonstrat creșterea pulsului și a tensiunii arteriale sistolice atunci când s-au administrat la voluntarii adulți sănătoși.

Tratamentul supradozajului trebuie să fie simptomatic și de susținere. În cazul unei supradoze, se recomandă monitorizarea pulsului, tensiunii arteriale și ECG.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune

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 adenozin-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 urinei, 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 creşterile 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
Mirabegtron 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 (LUTS) 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 condițiile 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 (LUTS) 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 (LUTS)/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
Mirabegtron 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 moxifloxacină a fost utilizată drept control pozitiv. Fiecare valoare a dozei de mirabegron și moxifloxacină a fost evaluată în grupe de tratament separate, fiecare incluzând un subgrup de control – placebo (design încrucișat, 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 femei 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 adulți cu sindrom de vezică hiperactivă
În trei studii de fază 3 cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni la pacienți cu sindrom de vezică hiperactivă (vârsta medie de 59 ani) la care s-a administrat Mirabegtron 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 mmHg sau mai puțin pentru tensiunea arterială sistolică/diastolică (TAS/TAD). Modificările frecvenței cardiace și tensiunii arteriale au fost reversibile la întreruperea tratamentului.

Efecte asupra tensiunii arteriale la copii și adolescenți cu HND
Mirabegron poate crește tensiunea arterială la copii și adolescenți. Creșterile tensiunii arteriale pot fi mai mari la copii (cu vârsta între 3 și mai puțin de 12 ani) decât la adolescenți (cu vârsta între 12 și mai puțin de 18 ani). Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul și, periodic, în timpul tratamentului cu mirabegron.

Efectul asupra presiunii intraoculare (PIO)
Mirabegron 100 mg o dată pe zi nu a determinat creșterea PIO la subiecții adulți sănătoși după 56 de zile de tratament. Într-un studiu de fază 1 care a evaluat efectul Mirabegtron asupra PIO folosind tonometria cu aplanație Goldmann la 310 subiecți sănătoși, doza de 100 mg de mirabegron a fost noninferioară 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 şi siguranţă clinică

Vezică urinară hiperactivă la pacienți adulți
Eficacitatea mirabegron a fost evaluată în trei studii randomizate de fază 3, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, 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 primare 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 3 și 4).

Tabel 3: Rezultatele pentru obiectivele primare privind eficacitatea și obiective secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile combinate la adulți

Parametrul	Date cumulate din studiile 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% IÎ)	--	-0.40 (-0,58; -0,21)

Valoarea p	--	<0,001‡
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* (IÎ 95%)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
Valoarea p	--	<0,001‡
Volumul urinar mediu (ml) eliminat per micțiune (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1328	1322
Volumul mediu la momentul inițial	159,2	159,0
Modificarea medie față de momentul inițial*	9,4	21,4
Modificarea medie față de placebo* (IÎ 95%)	--	11,9 (8,3; 15,5)
Valoarea p	--	<0,001‡
Nivelul mediu de imperiozitate micțională (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1325	1323
Nivelul mediu la momentul inițial	2,39	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,15	-0,26
Modificarea medie față de placebo* (IÎ 95%)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
Valoarea p	--	<0,001‡
Numărul mediu de episoade de incontinență prin imperiozitate micțională în 24 de ore (FASI) (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* (IÎ 95%)	--	-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* (IÎ 95%)	--	-0.64 (-0,89; -0,39)
Valoarea p	--	<0,001‡
Parametrul	**Date cumulate din studiile 046, 047, 074**	
	Placebo	**Mirabegron 50 mg**

Satisfacția oferită de tratament – scala vizuală analogă (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1195	1189
Nivelul mediu de satisfacție la momentul inițial	4,87	4,82
Modificarea medie față de momentul inițial*	1,25	2,01
Modificarea medie față de placebo* (95% IÎ)	--	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.
IÎ: intervalul de încredere

Tabelul 4: Rezultatele pentru obiectivele primare privind eficacitatea și obiective secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile 046, 047 și 074 la adulți

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
Volumul 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
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
Nivelul 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 incontinenţă prin imperiozitate micţională 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 micţională 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
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
Gradul mediu de satisfacție 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 design 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 pe următoarele dimensiuni ale calității vieții în legătură cu starea de sănătate: satisfacția cu tratamentul și neplăcerea cauzată de simptome.

Eficacitatea la pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă cu sau fără tratament antimuscarinic anterior
Eficacitatea a fost demonstrată la pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă cu sau fără tratament antimuscarinic anterior. În plus, mirabegron s-a dovedit eficace la pacienții care au întrerupt anterior tratamentul antimuscarinic pentru sindromul de vezică hiperactivă din cauza efectului insuficient (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele pentru obiectivele primare privind eficacitatea la pacienții adulți cu sindrom de vezică hiperactivă și tratament antimuscarinic anterior

	Studii combinate (046, 047, 074)		**Studiul 046**		
Parametrul	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Tolterodină ER 4 mg**
Pacienți cu sindrom de vezică hiperactivă și 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

Diferența medie față de placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Interval de încredere de 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
Diferența medie față de placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Interval de încredere de 95%	--	(-1,01, 0,47)	--	(-1,12, 0,25)	(-0,64; 0,23)
	Studii combinate (046, 047, 074)		**Studiul 046**		
Parametrul	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Tolterodină ER 4 mg**
Pacienți cu sindrom de vezică hiperactivă și 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
Diferența medie față de placebo*	--	-0,70	--	-0.76	-0,06
Interval de încredere de 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
Diferența medie față de placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Interval de încredere de 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.

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți
Eficacitatea mirabegron comprimate și suspensie orală a fost evaluată în cadrul unui studiu de titrare a dozelor multicentric, deschis, controlat prin valori de referință, de 52 săptămâni, pentru tratarea hiperactivității neurogene a detrusorului la copii și adolescenți. Pacienții aveau diagnostic de hiperactivitate neurogenă a detrusorului cu contracții involuntare ale mușchiului detrusor, cu o creștere a presiunii detrusorului mai mare de 15 cm H2O, fiind supuși unei cateterizări intermitente curate (CIC). Pacienților cu greutatea ≥ 35 kg li s-au administrat comprimate, iar pacienților cu greutatea < 35 kg (sau ≥ 35 kg, dar incapabili să înghită comprimate) li s-a administrat suspensie orală. În cazul tuturor pacienților, mirabegron a fost administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente. Doza inițială a fost un comprimat de 25 mg sau între 3 și 6 ml de suspensie orală (în funcție de greutatea corporală a pacientului). Titrul acestei doze a fost crescut la un comprimat de 50 mg, respectiv 6 – 11 ml de suspensie orală (în funcție de greutatea corporală). Perioada de titrare a dozei a fost de maximum 8 săptămâni, fiind urmată de o perioadă de menținere a dozei de cel puțin 52 săptămâni.

În total, mirabegron a fost administrat unui număr de 86 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani. Dintre aceștia, 71 pacienți au terminat tratamentul până în săptămâna 24, iar 70 pacienți au terminat un tratament de 52 săptămâni. În total, 68 pacienți au înregistrat măsurători de dinamică urinară valide în vederea evaluării eficacității. Populația de studiu a inclus 39 (45,3%) pacienți de sex masculin și 47 (54,7%) pacienți de sex feminin. Doza de menținere optimizată în cadrul populației de studiu a constat în doza maximă la 94% dintre pacienți și în doza inițială la 6% dintre pacienți.

Cele mai frecvente (la peste 10% din toți pacienții) afecțiuni medicale de fond asociate cu hiperactivitatea neurogenă a detrusorului la copiii și adolescenții incluși în studiu au fost anomalia congenitală a sistemului nervos central (54,5% și, respectiv, 48,4%), meningomielocelul (27,3% și, respectiv, 19,4%) și spina bifida (10,9% și, respectiv, 12,9%). În cazul adolescenților, 12,9% au avut o leziune la nivelul coloanei vertebrale.

Obiectivul primar privind eficacitatea a fost reprezentat de modificarea de la momentul inițial a capacității cistometrice maxime (CCM) după 24 săptămâni de tratament cu mirabegron. S-au observat îmbunătățiri ale CCM la toate grupele de pacienți (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Obiectiv primar privind eficacitatea la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Parametru	**Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)**	**Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)**
Capacitate cistometrică maximă (ml)		
Momentul inițial	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Săptămâna 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Modificarea față de momentul inițial	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
Interval de încredere 95%	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.

Obiectivele secundare privind eficacitatea au fost reprezentate de modificarea de la momentul inițial a complianței vezicale, numărul de contracții ale detrusorului hiperactiv, presiunea detrusorului la finalul umplerii vezicii urinare, volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a mușchiului

detrusor, volumul maxim de urină cateterizat pe zi și numărul de episoade de scurgere pe zi după 24 de săptămâni de tratament cu mirabegron (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Obiective secundare de eficacitate la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Parametru	Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)
Complianța vezicală (ml/cm H_2O)†		
Momentul inițial	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Săptămâna 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Modificarea față de momentul inițial	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
Interval de încredere 95%	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Număr de contracții ale detrusorului hiperactiv (> 15 cm H_2O)†		
Momentul inițial	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Săptămâna 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Modificarea față de momentul inițial	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
Interval de încredere 95%	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Presiunea mușchiului detrusor (cm H_2O) la finalul umplerii vezicii urinare†		
Momentul inițial	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Săptămâna 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Modificarea față de momentul inițial	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
Interval de încredere 95%	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a detrusorului (> 15 cm H_2O)†		
Momentul inițial	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Săptămâna 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Modificarea față de momentul inițial	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
Interval de încredere 95%	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Volum maxim de urină cateterizat pe zi (ml)†		
Momentul inițial	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Săptămâna 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Modificarea față de momentul inițial	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
Interval de încredere 95%	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Număr de episoade de scurgere pe zi†		
Momentul inițial	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Săptămâna 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Modificarea față de momentul inițial	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
Interval de încredere 95%	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.
† Numărul de pacienți (copii/adolescenți) cu date disponibile la momentul inițial și în săptămâna 24; Complianță vezicală: n=33/21; Număr de contracții ale detrusorului hiperactiv: n=36/22; Presiunea detrusorului la finalul umplerii vezicii: n=36/22; Volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a detrusorului: n=38/24; Volumul maxim de urină cateterizat pe zi: n=41/23; Numărul de episoade de

scurgere pe zi: n=26/21.

Obiectivele evaluate în baza chestionarelor pentru pacienți și clinicieni au inclus acceptabilitatea, modificarea de la momentul inițial conform chestionarului pentru incontinență pediatrică (PIN-Q), modificarea de la momentul inițial conform scalei impresia globală a severității din perspectiva pacientului (PGI-S) și a impresiei globale a schimbării din perspectiva clinicianului (CGI-C) (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8: Obiective evaluate în baza chestionarelor pentru pacienți și clinicieni la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Parametru	Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)
Punctaj conform chestionarului de incontinență pediatrică (PIN-Q)†		
Momentul inițial	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Săptămâna 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Modificarea față de momentul inițial	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
Interval de încredere 95%	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
Punctaj total conform scalei de impresie globală a severității din perspectiva pacientului (PGI-S)†		
Momentul inițial	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Săptămâna 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Modificarea față de momentul inițial	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
Interval de încredere 95%	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
Total conform scalei de impresie globală a schimbării din perspectiva clinicianului (CGI-C) în săptămâna 24, N (%)†		
S-a îmbunătățit foarte mult	6 (14,6%)	10 (41,7%)
S-a îmbunătățit mult	24 (58,5%)	7 (29,2%)
S-a îmbunătățit în mică măsură	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Nicio schimbare	4 (9,8%)	1 (4,2%)
S-a înrăutățit în mică măsură	1 (2,4%)	1 (4,2%)
S-a înrăutățit mult	0	0
S-a înrăutățit foarte mult	0	0

***** N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.
† Numărul de pacienți (copii/adolescenți) cu date disponibile la momentul inițial și în săptămâna 24. Punctaj PIN-Q: n=24/21, Punctaj total PGI-S: n =25/22; Total CGI-C în săptămâna 24: n=41/24

Copii și adolescenți

Vezică urinară hiperactivă
Eficacitatea mirabegron comprimate și suspensie orală a fost evaluată în cadrul unui studiu de titrare secvențială a dozelor multicentric, dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele, controlat cu placebo, de 12 săptămâni pentru tratamentul vezicii urinare hiperactive la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 5 și mai puțin de 18 ani). Pacienților cu greutatea ≥ 35 kg li s-au administrat comprimate, iar pacienților cu greutatea < 35 kg (sau ≥ 35 kg, dar incapabili să înghită comprimate) li s-a administrat suspensie orală. În cazul tuturor pacienților, mirabegron a fost administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente. Doza inițială a fost un comprimat de 25 mg sau între 3 și 6 ml de suspensie orală (în funcție de greutatea corporală a pacientului). Titrul acestei doze a fost crescut la comprimat de 50 mg, respectiv 6 – 11 ml de suspensie orală (în funcție de greutatea corporală a pacientului). Titrarea la doza mai mare a fost efectuată după 4 săptămâni de tratament, cu excepția

cazului în care investigatorul a decis altceva.

În total, medicamentul de studiu a fost administrat unui număr de 23 de copii (cu vârsta cuprinsă între 5 și mai puțin de 12 ani) și 3 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și mai puțin de 18 ani). La 13 subiecți s-a administrat placebo și la 13 subiecți s-a administrat mirabegron. Zece din cei 12 subiecți din grupul placebo și 9 din 11 subiecți din grupul mirabegron au finalizat studiul după 12 săptămâni de tratament.

Obiectivul primar privind eficacitatea a fost reprezentat de modificarea de la momentul inițial a numărului mediu de micțiuni în 24 de ore după 12 săptămâni și a fost evaluat doar la copii (cu vârsta cuprinsă între 5 și mai puțin de 12 ani). Din cauza numărului mic de subiecți, nu a fost posibilă o evaluare adecvată a obiectivelor privind eficacitatea, iar rezultatele observate au fost neconcludente.

Modificarea ajustată a mediei celor mai mici pătrate (eroarea standard a mediei, SEM) de la momentul inițial până la săptămâna 12/finalul tratamentului în ceea ce privește frecvența evenimentelor de micțiune în 24 de ore a fost de -3,84 (0,89) la copiii la care s-a administrat placebo și de -1,62 (0,89) la copiii la care s-a administrat mirabegron. Diferența între valorile modificării mediei celor mai mici pătrate (SEM) între grupurile de tratament (placebo minus mirabegron) nu a fost semnificativă statistic: 2,22 (1,34) (IÎ 90%: -0,15; 4,59; P = 0,121).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține mirabegron la toate subgrupele de copii și adolescenți în „Tratamentul vezicii urinare hiperactive idiopatice” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți)

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

Adulți

După administrarea pe cale orală a mirabegron la voluntari sănătoși, mirabegron este absorbit și atinge concentrații plasmatice maxime (Cmax) 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 adultă 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 ASCtau 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 ASCtau 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.

Copii și adolescenți

Valoarea mediană a T_{max} pentru mirabegron ca urmare a administrării pe cale orală a unei singure doze de mirabegron comprimate sau suspensie orală la pacienții în stare de sațietate a fost de 4-5 ore. Analiza farmacocinetică asupra populației a proiectat o valoarea mediană T_{max} a mirabegron comprimate sau suspensie orală, în stare de echilibru, de 3-4 ore.

Biodisponibilitatea formei farmaceutice de suspensie orală este mai mică decât cea a comprimatului. Raportul expunerii medii în cadrul populației (ASCtau) dintre suspensia orală și comprimat este de aproximativ 45%.

Efectul alimentelor asupra absorbției

Adulți

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 valorile C_{max} și ASC de mirabegron cu 75% și, respectiv, 51%. În studiile de fază 3, 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 sau fără alimente.

Copii și adolescenți

Modelul farmacocinetic în cadrul populației a estimat că pacienții cărora li se administrează mirabegron în stare de sațietate vor avea o valoare ASCtau în stare de echilibru de 44,7% raportat la administrarea în condiții a jeun. Această valoare se corelează cu rezultatele ASCinf observate în studiile vizând efectele alimentare pentru doze unice de mirabegron. În studiul pediatric de fază 3, mirabegron a fost administrat cu alimente, demonstrând atât siguranță, cât și eficacitate. Recomandările de doze se bazează pe expunerea așteptată în stare de sațietate. Prin urmare, la pacienții copii și adolescenți, mirabegron trebuie administrat cu alimente, în doza recomandată.

Distribuție

Adulți

Mirabegron este distribuit extensiv. Volumul de distribuție la starea de echilibru (Vech) este de aproximativ 1 670 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 14C-mirabegron din eritrocite au fost de aproximativ 2 ori mai mari decât în plasmă.

Copii și adolescenți

Volumul de distribuție al mirabegron a fost relativ mare și a crescut direct proporțional cu greutatea corporală, în conformitate cu principiile alometrice, pe baza analizei farmacocinetice a populației. Vârsta, sexul și categoria de pacienți nu au avut niciun efect asupra volumului de distribuție după luarea în considerare a posibilelor diferențe de greutate corporală.

Metabolizare

Mirabegron este metabolizat prin căi multiple care implică dezalchilare, oxidare, glucoronidare (directă) și hidroliză amidică. Mirabegron este componenta circulatorie majoră după administrarea unei singure doze de 14C-mirabegron. La nivelul plasmei pacienților adulți au fost observați doi metaboliți principali; ambii sunt glucuronide de fază 2, 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 enzimatice 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 enzimatice CYP2D6 și CYP3A4 în metabolismul oxidativ al mirabegron, rezultatele studiilor *in vivo* indică faptul că aceste izoenzime 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 metabolismul mirabegron, în plus față de sistemele CYP3A4 și CYP2D6.

Polimorifismul CYP2D6
La subiecții adulți sănătoși, care din punct de vedere al genotipului metabolizează slab substraturile

CYP2D6 (utilizat ca surogat pentru inhibarea CYP2D6), valorile medii ale Cmax și ASCinf după administrarea unei doze unice de 160 mg mirabegron IR 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 de CYP2D6. Nu este necesară nicio ajustare de doză pentru mirabegron atunci când se administrează împreună cu inhibitori ai CYP2D6 sau la pacienții adulți care metabolizează slab CYP2D6.

Eliminare

Adulți

Clearance-ul total (CLtot) din plasmă este de aproximativ 57 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 50 de ore. Clearance-ul renal (CLR) 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 ^{14}C-mirabegron, aproximativ 55% din radioactivitate s-a eliminat în urină și 34% în fecale. Forma nemodificată de mirabegron a reprezentat 45% din radioactivitatea urinară, indicând prezența metaboliților. Forma nemodificată de mirabegron a reprezentat majoritatea radioactivității din fecale.

Copii și adolescenți

S-a estimat o creștere a clearance-ului pentru mirabegron direct proporțională cu greutatea corporală, în conformitate cu principiile alometrice, pe baza analizei farmacocinetice a populației. Parametrul clearance-ului aparent a fost semnificativ afectat de doză, formă farmaceutică și efectele alimentare asupra biodisponibilității relative. Valorile clearance-ului aparent au variat considerabil, dar au fost, în general, similare la copii și adolescenți, în pofida diferențelor de greutate corporală, din cauza acestor efecte asupra biodisponibilității.

Vârsta

Adulți

Cmax și ASC de mirabegron și a metaboliților săi după administrări multiple pe cale orală la voluntarii în vârstă (≥ 65 ani) au fost similare celor observate la voluntarii mai tineri (18 – 45 ani).

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, nu s-a estimat niciun efect al vârstei asupra parametrilor farmacocinetici cheie pentru mirabegron, după luarea în considerare a diferențelor de greutate corporală. Modelele care au inclus vârsta nu au arătat îmbunătățiri semnificative ale modelului farmacocinetic pentru copii și adolescenți, ceea ce indică faptul că includerea greutății corporale a reprezentat o măsură suficientă pentru a aborda diferențele de farmacocinetică ale mirabegron cauzate de vârstă.

Sexul

Adulți

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.

Copii și adolescenți

Sexul nu are un efect semnificativ asupra farmacocineticii mirabegron la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani.

Rasa

Faramcocinetica mirabegron la adulți nu este influențată de rasă.

Insuficiență renală

După administrarea unei singure doze de mirabegtron 100 mg la voluntarii adulți cu insuficiență renală ușoară (eRFG prin formula MDRD de 60 – 89 ml/minut și 1,73 m^2), valorile medii ale C_{max} și ASC pentru mirabegron au crescut cu 6% și 31% față de voluntarii adulți cu funcție renală normală. La voluntarii adulți cu insuficiență renală moderată (eRFG prin formula MDRD de 30 – 59 ml/minut și 1,73 m^2), valorile medii ale Cmax și ASC au crescut cu 23% și, respectiv, 66%. La voluntarii adulți cu insuficiență renală severă (eRFG 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 IRST (eRFG < 15 ml/minut și 1,73 m^2) sau pacienți care necesită hemodializă.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei singure doze de mirabegtron 100 mg la voluntarii adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), valorile medii ale C_{max} și ASC pentru mirabegron au crescut cu 9% și 19% față de voluntarii adulți cu funcție hepatică normală. La voluntarii adulți 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 siguranţă

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 scăderea particulelor de glicogen), precum și diminuări ale nivelurilor plasmatice de leptină. S-a observat creșterea frecvenței cardiace la șobolani, iepuri, câini și maimuțe. Studiile de genotoxicitate și carcinogenicitate au indicat lipsa potențialului genotoxic sau carcinogenic in vivo.

Mirabegron nu a avut efecte perceptibile asupra nivelurilor de hormoni gonadotropici sau steroizi sexuali. În plus, 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 pentru 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 accesor) și reacții crescute de pierdere a țesuturilor implantate au fost raportate la iepuri pentru 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, metacarpiene sau metatarsiene osificate) pentru 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.

Profilul general de siguranță la puii de șobolan a fost comparabil cu cel observat la animalele adulte. Puii de șobolan la care a fost administrat mirabegron timp de 13 săptămâni au prezentat niveluri ridicate ale enzimelor hepatice, cu o creștere a greutății ficatului fără constatări histopatologice la o expunere sistemică de aproximativ 12 ori mai mare decât expunerea recomandată la om proiectată la copii. Studiile de siguranță cu doze repetate efectuate la puii de șobolan nu au indicat niciun efect asupra dezvoltării fizice sau maturizării sexuale. Administrarea mirabegron începând cu vârsta

înțărcării și până la vârsta maturității sexuale nu a avut niciun efect asupra capacității de procreare, fertilității sau dezvoltării embriofetale. Administrarea de mirabegron a sporit lipoliza și consumul de hrană și a determinat o reducere a creșterii greutății corporale la puii de șobolan.

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

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului
Macrogol 2 000 000
Celuloză microcristalină (E460)
Hipromeloză
Hidroxipropilceluloză (E463)
Butilhidroxitoluen
Stearat de magneziu (E572)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film
Pentru Mirabegron Accord 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
Alcool polivinilic (E1209)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3 350
Talc (E553b)

Pentru Mirabegron Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
Alcool polivinilic (E1209)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3 350
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blistere opace din OPA-Al-PVC /Al

Mărimi de ambalaj:

10, 30, 90, 100 comprimate cu eliberare prelungită,

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

17020/2026/01-04
17021/2026/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026