

Interakce léků užívaných k terapii hyperaktivního močového měchýře

Michal Prokeš, Josef Suchopár

DrugAgency, a. s. Praha

Spotřeby léků užívaných pro léčbu hyperaktivního močového měchýře (OAB) v ČR za posledních 10 let výrazně stouply a nepochybně stoupá i počet potenciálních lékových interakcí těchto léků. Tento přehledový článek shrnuje současné poznatky o zmíněné problematice tak, aby ošetřujícím lékařům poskytli informace potřebné pro optimální farmakoterapii OAB, ke které patří i individuální výběr léků s ohledem na stav pacienta i na léky, které současně pacient užívá na jiná onemocnění.

Klíčová slova: lékové interakce, anticholinergika, agonisté adrenergických β_3 receptorů.

Drug-drug interactions of drugs for treatment of overactive bladder

The consumption of drugs used for the treatment of overactive bladder (OAB) in the Czech Republic has increased significantly over the past 10 years, and the number of potential drug interactions of these drugs is undoubtedly also increasing. This review article summarizes the current knowledge on this issue in order to provide treating physicians with the information necessary for optimal pharmacotherapy of OAB, which includes individual selection of drugs with regard to the patient's condition and drugs that are being used for other diseases.

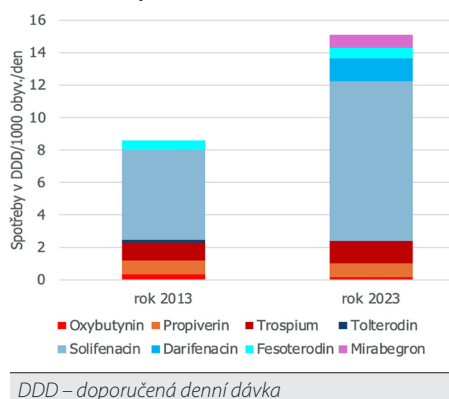
Key words: drug-drug interaction, anticholinergics, adrenergic β_3 receptors agonists.

Úvod

Dolní močové cesty (DMC), tedy močový měchýř a močová trubice, mají dvě základní funkce: jímací a vyprazdňovací. Jakákoli porucha těchto funkcí je označována jako dysfunkce dolních močových cest (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms), jak uvádí Brodák et al. (2018) (1). Nejčastějšími příčinami potíží bývá hyperaktivní močový měchýř (Overactive Bladder, OAB) a benigní hyperplazie prostaty (BHP). K terapii OAB se užívají především anticholinergika, která jsou účinná, avšak ne všichni pacienti je snášejí. Místo nich je možno podávat léky ze skupiny sympatomimetik, které působí agonisticky na adrenergických β_3 receptorech a které žádné anticholinergní účinky nemají. Již delší dobu je v ČR dostupný mirabegron, nyní je registrován i vibegron (Obgems®). Odlišný mechanismus účinku těchto léků může představovat výhodnější alternativu léčby OAB, avšak může přinášet

šet jiné nežádoucí účinky i interakce. Spotřeby léků k terapii OAB v roce 2013 a 2023 v ČR jsou znázorněny v grafu 1 (zdroj: data SÚKL). Červeně a oranžově jsou zbarveny spotřeby neselektivních anticholinergik, modrými odstíny jsou znázorněny spotřeby selektivních anticholinergik a fialově mirabegron.

Graf 1. Nárůst spotřeby léků užívaných k terapii OAB v ČR (zdroj: SÚKL)



DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(1):44-51

<https://doi.org/10.36290/far.2025.016>

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 2. 4. 2025

MUDr. Michal Prokeš

iva.proksova@centrum.cz

Farmakodynamické interakce anticholinergik

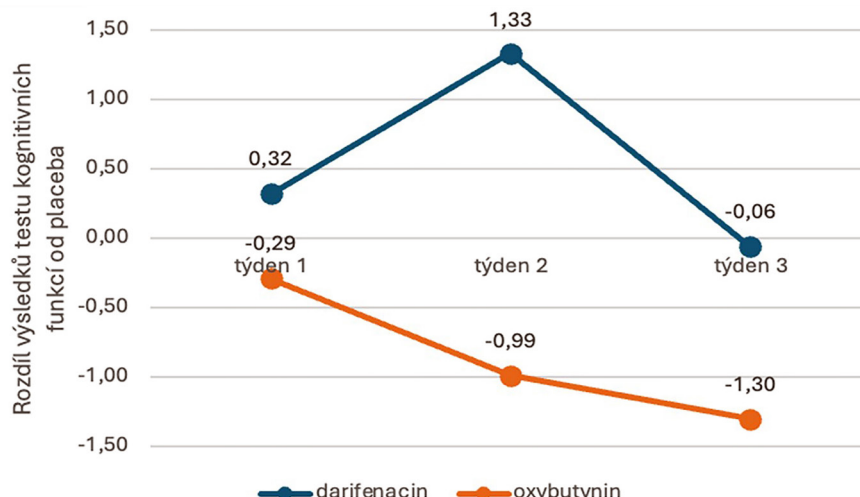
Tyto interakce jsou v zásadě dvojího druhu: jednak adice anticholinergního působení, kdy se obáváme zejména vzniku kognitivního deficitu a plíživého rozvoje demence u seniorů, a jednak adice či potenciace prodloužení QT intervalu, které lékaře upozorní na zvyšující se riziko vzniku potenciálně fatální arytmie torsade de pointes (pokud je ovšem EKG porušeno). Zajímavé přitom je, že zhoršení kognitivního deficitu podle většiny níže uvedených studií významně narušuje schopnost pacientů správně užívat léky.

Adice nežádoucích účinků anticholinergního charakteru

Anticholinergika užívaná k terapii OAB (A-OAB) působí především na muskarinových receptorech. Zvyšují kapacitu močového měchýře, snižují přitom frekvenci mikce a urgentní nucení na moč. Nežádoucí účinky anticholinergik lze rozdělit jednak na periferní, jako je sucho v ústech, zácpa, poruchy zraku, bolesti hlavy a další, a dále na centrální, jako je delirium a poruchy paměti. U pacientů s glaukomem s úzkým úhlem může dojít k výraznému zvýšení nitroočního tlaku, proto jsou anticholinergika u pacientů s nekompenzovaným glaukomem kontraindikována a u pacientů s glaukomem korigovaným je třeba zvláštní opatrnosti. Anticholinergika se selektivním působením na M_3 receptory (antimuskarinika 2. generace) bývají lépe tolerována (tolterodin, solifenacin, darifenacin a fesoterodin), i když ne všechny studie toto potvrzují (2), tolerance těchto léků závisí též na lékové formě a na věku pacientů. Bylo prokázáno, že podáváním jiných léčiv s anticholinergním působením dochází k adici těchto nežádoucích účinků. Bylo vytvořeno několik různých škál, které anticholinergika třídí podle síly jejich účinku (3). Jednou ze škál je ACB Scale, viz Boustani et al. (2008) (4), která anticholinergika rozděluje podle typu důkazů, které o jejich působení existují:

1. existují důkazy pouze *in vitro* (například oxazepam),
2. existují též důkazy pro klinicky významné periferní anticholinergní působení u lidí; nejčastěji bývá pozorován tento efekt u karbamazepinu (5),

Graf 2. Zhoršení kognitivních funkcí (zjištěné testem na zapamatování obličejů a příslušných jmen) při podávání oxybutyninu, nikoliv však darifenacinu, oproti hodnotám testu při podání placeba, podle Kay et al. (2006) (6)



Denní dávky: 1. týden: darifenacin 7,5 mg, oxybutynin ER 10 mg; 2. týden: darifenacin 7,5 mg, oxybutynin ER 15 mg; 3. týden: darifenacin 15 mg, oxybutynin 20 mg

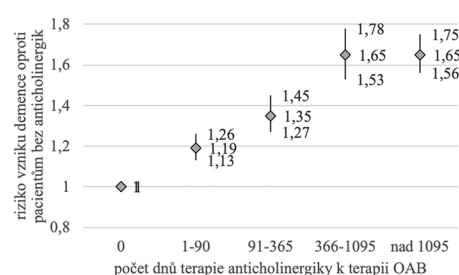
3. existují důkazy nejen pro periferní, ale i centrální anticholinergní působení u lidí (deliria, demence), kam jsou zařazována i A-OAB.

Zatímco výhody selektivních A-OAB před neselektivními v oblastech periferního působení jsou dobře známy, je otázkou, zda to platí i pro jejich centrální působení? Ve studii Kay et al. (2006) (6) byl porovnáván vliv podávání selektivního a neselektivního anticholinergika užívaného k terapii OAB u 50 zdravých dobrovolníků ve věku 60 roků. Tito byli rozděleni do tří skupin a po 3 týdny užívali jednak darifenacin ($n = 40$) v denních dávkách 7,5 mg až 15,0 mg, nebo oxybutynin ve formě s prodlouženým uvolňováním v denních dávkách 10, poté 15 a nakonec 20 mg ($n = 44$), nebo bylo podáváno placebo ($n = 50$). Dobrovolníci opakovaně podstupovali vyšetření s pomocí baterie testů ke zjišťování krátkodobé paměti nebo oddálené paměti, vizuální paměti a psychomotorických schopností, z nichž za nejdůležitější byl považován test na zapamatování obličejů a příslušných jmen. Zatímco u pacientů se selektivním darifenacinem došlo oproti placebo ke zcela zanedbatelnému snížení o 0,06 bodů ($p = 0,908$), u pacientů s neselektivním oxybutyninem došlo ve třetím týdnu v testu zapamatování obličejů a jmen k signifikantně horším výsledkům než u pacientů s darifenacinem o 1,30 bodů

($p = 0,011$) a oproti pacientům s placebem o 1,24 bodů ($p = 0,022$). Dalším důležitým zjištěním bylo, že pacienti s oxybutyninem si nebyli vědomi, že jsou jejich kognitivní funkce oslabeny, což může být osudné pro řidiče motorových vozidel.

Snížení kognitivních funkcí při krátkodobém podávání neselektivního oxybutyninu prokázané studií Kay et al. (2006) (6) je pozoruhodné, nicméně pro praxi jsou důležitější výsledky delšího sledování, neboť léky pro terapii OAB se obvykle podávají kontinuálně po řadu let. Pro středně silná a silná anticholinergika byl tento vztah prokázán ve studii Richardson et al. (2018) (5) a též v britské studii Coupland et al. (2019) (7), která byla uskutečněná nad databází praktických lékařů QResearch database. V separátní analýze prokázáno i zvýšení demence u A-OAB, viz graf 3.

Graf 3. Závislost rizika vzniku demence při podávání anticholinergik k terapii OAB oproti pacientům, kteří anticholinergika neužívali; referenčním obdobím je čas před zahájením terapie OAB („počet dnů terapie: 0“), kdy riziko je rovno 1, podle Coupland et al. (2019) (7)



Také recentní souhrnná práce autorů Rube et al. (2023) (8) ukazuje, že převážná většina studií zařazuje A-OAB mezi léky se silným anticholinergním účinkem, a to jak oxybutynin, tak i tolterodin, solifenacin, darifenacin i fesoterodin. Ve studii Bishara et al. (2021) (9) bylo u seniorů podávání tolterodinu nebo oxybutyninu po dobu 2 let spojeno s poklesem kognitivních funkcí, avšak podávání darifenacinu, fesoterodinu, solifenacinu nebo trospia nikoliv. V jiné studii Matta et al. (2022) (10) však podávání solifenacinu i darifenacinu bylo spojeno s vyšším rizikem demence než u pacientů užívajících mirabegron, a to jak v intervalu do 6 měsíců, tak do 1 roku od zahájení podávání takových léků.

Prodloužení QT intervalu

Ve studii autorů Özmen et al. (2015) (11) byla popsána kazuistika 84letého pacienta s diabetes mellitus 2. typu, který byl léčen metforminem v denních dávkách 2000 mg denně a atorvastatinem 10 mg. Pro močovou inkontinenci byla zahájena terapie solifenacinem v dávkách 10 mg denně. Po 15 dnech současného podávání musel být pacient hospitalizován pro výskyt krátkodobých synkop, při přijetí došlo k náhlému bezvědomí. Diagnostikována byla setrvaná komorová tachykardie, kterou bylo nutno zrušit kardioverzí. Poté byl zaznamenán sinusový rytmus s QTc 548 ms (výrazné prodloužení). V následujících 4 hodinách se opakovaly ataky komorové tachykardie, bylo nutno zavést trvalou kardiostimulaci, po ukončení terapie solifenacinem se stav postupně upravil a interval QTc se zkrátil na 420 ms. Další podobnou kazuistiku publikoval Asajima et al. (2008) (12): u 81leté ženy léčené amiodaronem bylo zahájeno podávání solifenacinu 5 mg denně, po 14 dnech žena dvakrát upadla do bezvědomí. Interval QTc byl prodloužen z původních 360 ms na 580 ms a byla zachycena arytmie torsade de pointes, kterou bylo nutno zrušit kardioverzí. Podávání solifenacinu bylo ukončeno a poté k žádné podobné epizodě nedošlo.

Držitel rozhodnutí o registraci **solifenacinu** doporučuje opatrnost při podávání dalších léků prodloužujících QT interval, neboť při takové kombinaci může (velmi vzácně) dojít k výskytu potenciálně fatální komorové arytmie torsade de pointes (TdP). Dalšími rizikovými

faktory pro vznik TdP jsou zejména hypokalemie, bradykardie a poškození srdečního svalu. Prodloužení QT intervalu, respektive vznik TdP, se může vyskytnout v zásadě v každém věku zhruba u třetiny pacientů zpravidla při kumulaci rizikových faktorů. Podobné doporučení uvádí i držitel registračního rozhodnutí pro Toviaz (fesoterodin), i když tento, na rozdíl od solifenacinu, není uveden v seznamu léků prodloužujících interval QT na portálu DrugBank® (13) ani na seznamu léků, které mohou vyvolat arytmiu TdP na portálu CredibleMeds® (14). Riziko vzniku TdP je u solifenacinu podmíněno ještě přítomností dalších rizik pro vznik arytmie TdP u dotyčného pacienta. Podrobnější informace k této problematice jsou uvedeny v publikaci Suchopár et al. (2023) (15). Ve studiích s oxybutyninem autorů Hussain et al., (1996) (16) i s darifenacinem autorů Serra et al. (2005) (17) bylo prokázáno, že tyto léky interval QT neprodloužují a prodloužení QT nebylo pozorováno ani při podávání trospia, viz Breuel et al. (1993) (18). V dalších dvou studiích autorů Donath et al., 2011 (19) u 24 zdravých žen a 25 mužů s ischemickou chorobou srdeční (ICHs), kteří jevíli EKG známky po prodělaném transmuralním infarktu myokardu, nebyl zjištěn vliv propiverinu na délku QTc intervalu,

a to ani po podání jednorázové dávky propiverinu 30 mg, ani při podávání opakovaných dávek 15 mg propiverinu 3krát denně po dobu 6 nebo 13 dnů.

Farmakokinetické interakce anticholinergik užívaných u OAB

Tabulka 1 ukazuje míru citlivosti jednotlivých A-OAB vůči inhibitorům, respektive induktorům CYP3A4, CYP2D6 a vybraným transportérům.

Výčet nejčastěji se vyskytujících inhibitorů zmíněných enzymů a transportéru P-gp je uveden v tabulce 2.

Z tabulky 1 vyplývá, že nejzávažnější interakce s inhibitory CYP3A4 lze očekávat u darifenacinu, což bylo potvrzeno v klinických studiích, jejichž výsledky jsou uvedeny v grafu 4. Pro propiverin nebyly dosud výsledky podobné studie publikovány. Údaje v grafu 4 ukazují zvýšení AUC u všech zkoumaných A-OAB kromě trospia, které tímto způsobem neinteraguje. U ostatních A-OAB bylo zvýšení AUC způsobeno současným podáváním silných inhibitorů CYP3A4: V případě oxybutyninu byl ve studii Lukkari et al. (1997) (21) podáván itraconazol 200 mg denně, u ostatních A-OAB byl podáván ketokonazol zpravidla

Tab. 1. Citlivost anticholinergik užívaných k terapii OAB k působení inhibitorů různých enzymů a P-gp, podle Suchopár et al. (2020) (20)

Léčivá látka	Název*	Substrát			Prodloužení intervalu QT
		CYP3A4	CYP2D6	P-gp	
Oxybutynin	Uroxal	++	–	–	–
Propiverin	Mictonorm	++	–	+	–
Solifenacin	Vesicare	+++	–	–	+
Trospium**	Spasmed	–	+	?	–
Darifenacin	Emsalex	+++	+	++	–
Fesoterodin***	Toviaz	++	++	–	(+)

*Název přípravku, který měl v roce 2023 nejvyšší spotřebou

**Trospium chlorid je metabolizován pouze v malé míře, a proto se nepředpokládá výskyt klinicky významných farmakokinetických interakcí na isoenzymech P-450

***Fesoterodin je proléčivo, které je rychle hydrolyzováno na vlastní účinnou látku 5-hydroxymethyl-tolterodin, který je substrátem CYP2D6 a CYP3A4

Tab. 2. Příklady inhibitorů CYP3A4, CYP2D6 a P-glykoproteinu

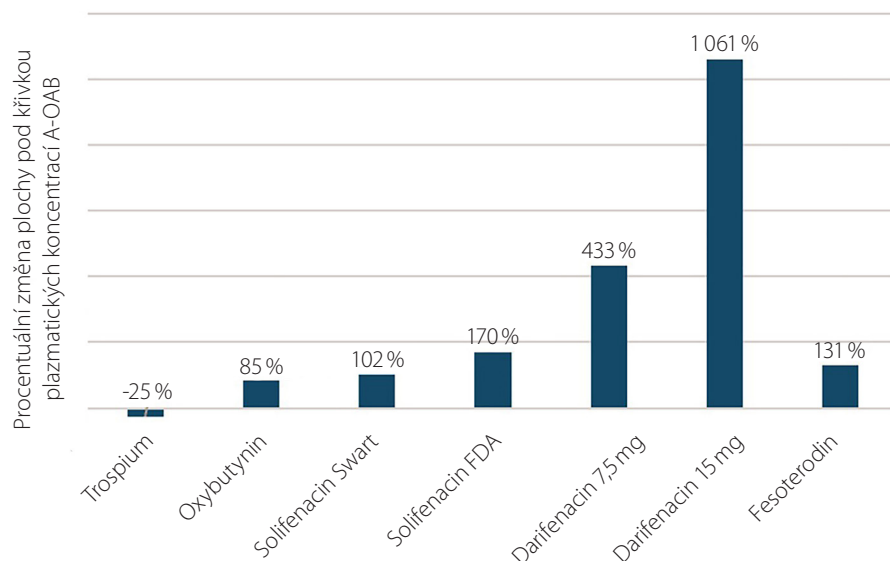
	Silné (vysoce účinné)	Středně silné	Slabé
Inhibitory CYP3A4	klarithromycin, itraconazol, posakonazol, ritonavir, grapefruitová šťáva*	verapamil, diltiazem, doxycyklin, flukonazol, ciprofloxacín, fluvoxamin, grapefruitová šťáva*	amiodaron, roxithromycin
Inhibitory CYP2D6	paroxetin, fluoxetin, bupropion	amiodaron, dronedaron, propafenon, mirabegron, darifenacin	venlafaxin, felodipin, ropinirol
Inhibitory P-glykoproteinu	dronedaron, itraconazol, ketokonazol, ciklosporin	verapamil, karvedilol, ranolazin, spironolakton, amiodaron, propafenon	atorvastatin, diltiazem, felodipin, omeprazol, simvastatin

*grapefruitová šťáva: intenzita interakce závisí kromě jiného i na konkrétním kultivaru grapefruitu

v denních dávkách 400 mg. Výjimkou byla studie Swart et al. (2006) (22), kde dávky ketokonazolu činily 200 mg denně (což je zřejmě příčinou rozdílu mezi vzestupem darifenacinu ve studii Swart a ve studii FDA, kde denní dávka ketokonazolu byla 400 mg). Trosipium nepodléhá metabolizaci CYP3A4, ale není vyloučeno, že je substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Bylo spekulováno, že by klarithromycin, který je středně silným inhibitorem P-gp, mohl v gastrointestinálním traktu snížit eflux trosipia zpět do lumen střeva a zvýšit tak jeho plazmatické koncentrace. Ve studii Abebe et al. (2019) (23) u 12 zdravých dobrovolníků však jednorázové podání 500 mg klarithromycinu spolu s 30 mg trosipia vedlo nikoli ke zvýšení, ale ke **snížení** AUC trosipia o 25 % (-56 až +1 na 90% hladině spolehlivosti) a snížení C_{max} trosipia o 36 % (-55 až -11 na 90% hladině spolehlivosti). Při intravenózní aplikaci klarithromycinu neovlivnil AUC ani C_{max} trosipia podaného též intravenózně, došlo pouze ke statisticky významnému zvýšení distribučního objemu trosipia zhruba o 27 %. Autoři přisuzují pokles biologické dostupnosti trosipia při perorální aplikaci s klarithromycinem k urychlení střevní pasáže (klarithromycin totiž, podobně jako jiné makrolidy, působí jako prokinetikum) a považují zmíněnou interakci za klinicky nevýznamnou.

V ČR držitelé registračního rozhodnutí pro přípravky obsahující A-OAB zpravidla na interakci se silnými inhibitory CYP3A4 upozorňují (oxybutynin), nebo při takové kombinaci doporučují snížit prvou dávku na polovinu a pak titrovat (propiverin), nepřekračovat základní dávku (solifenacin), nebo je současné podávání kontraindikováno (darifenacin). Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Toviaz® (fesoterodin) v ČR při současném podávání silných inhibitorů CYP3A4 doporučuje nepřekračovat základní dávku fesoterodinu 4 mg denně, ale při mírné renální insuficienci současné podávání nedoporučuje a při střední a závažné renální insuficienci je kontraindikuje. Při závažné renální insuficienci je s fesoterodinem nedoporučeno i současné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 (Tab. 2). Dotyčný držitel rozhodnutí upozorňuje, že zvláště citliví na interakce s inhibitory CYP3A4 mohou být pomalí metabolizátoři CYP2D6, u kterých bylo pozorováno zvýšení

Graf 4. Vliv silných inhibitorů CYP3A4 na plochu pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) anticholinergik užívaných k léčbě OAB. Zdroje údajů: trosipium – Abebe et al. (2019) (23); oxybutynin – Lukkari et al. (1997) (21); solifenacin – Swart et al. (2006) (22); solifenacin – FDA (24), darifenacin – FDA, Vesicare® (24) a Enablex® (25); fesoterodin – Malhorta et al. (2009) (26); grafem jsou znázorněny hodnoty dosažené u rychlých metabolizátorů CYP2D6, u pomalých metabolizátorů činil vzestup AUC fesoterodinu o 146 %



AUC a C_{max} aktivního metabolitu fesoterodinu 2násobně, respektive 1,7násobně (aniž by byl současně podáván inhibitor CYP3A4). Současné podávání silného inhibitoru CYP2D6 může u těchto pacientů vést ke zvýšené expozici a nežádoucím účinkům. Snížení dávky na 4 mg může být nezbytné.

Kromě inhibitorů CYP3A4 interagují s léky k terapii OAB také **induktory CYP3A4**, mezi které patří karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, z novějších léků pak apalutamid nebo enzalutamid, dále třezalka tečkovaná a některé další byliny, jejichž souběžné podávání urychluje metabolizaci léků – substrátů CYP3A4. Cílené studie s léky OAB s výše zmíněnými induktory nebyly dosud provedeny, ale například v jedné studii rifampicin (vzorový induktor CYP3A4) podávaný v dávkách 600 mg denně snížil AUC **fesoterodinu** o 75 %, viz Malhotra et al. (2009) (26). Proto již při jejich několikadenním podávání lze předpokládat klinicky významné snížení plazmatických koncentrací, a tedy i účinnosti terapie OAB zejména u **darifenacinu** a zřejmě též i **solifenacinu**.

Na závěr této kapitoly třeba upozornit, že **darifenacin** je středně silný inhibitor CYP2D6 a že může způsobit vzestup substrátů této oxidázy. V dosud nepublikované studii č. 1009, viz FDA, přípravek Enablex® s obsahem darifenacinu (25), u 14 zdravých dobrovolníků vlivem darifenacinu došlo ke zvýšení plochy

pod křivkou **imipraminu** o **70 %** (42–103 % na 90% hladině spolehlivosti) a ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 57 % (31–89 % na 90% hladině spolehlivosti). Dále došlo ke zvýšení pod křivkou hlavního metabolitu imipraminu **desipraminu** o **263 %** (187–359 % na 90% hladině spolehlivosti) a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 253 % (184–347 % na 90% hladině spolehlivosti). Z výše uvedeného vyplývá, že při současném podávání obou léků je třeba zvýšené opatrnosti pro riziko vzniku nežádoucích účinků imipraminu. Navíc oba léky mají anticholinergní působení antimuskarinového typu (27). Totéž platí i pro jiná tricyklická antidepresiva (například amitriptylin) a také pro paroxetin, ke zvýšení plazmatických koncentrací by mohlo dojít i u mirtazapinu, venlafaxinu, metoprololu, nebivololu a dalších substrátů CYP2D6.

Lékové interakce agonistů adrenergních β_3 receptorů

Lékové interakce mirabegronu

Mirabegron je selektivní sympatomimetikum působící agonisticky na adrenergní β_3 receptory. Podle SmPC přípravku Betmiga® (mirabegron) mezi časté nežádoucí účinky patří proto tachykardie, bolest hlavy a závrať a mezi méně časté palpitace a fibrilace síní.

Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky uvádí držitel rozhodnutí o registraci hypertenzní krizi. Při předávkování (nebo při zvýšení plazmatických koncentrací lékovou interakcí) lze kromě tachykardie očekávat i zvýšení krevního tlaku. Tyto účinky by mohly interferovat s léky snižujícími tepovou frekvenci (β -blokátory, verapamil, diltiazem) i s jinými léky snižujícími krevní tlak (TK).

Farmakodynamické interakce mirabegronu

V metaanalýze 16 studií autoři Rosa et al. (2016) (28) prokázali, že výskyt i závažnost kardiiovaskulárních nežádoucích účinků mirabegronu podávaného v terapeutických dávkách u běžné populace je akceptovatelná a že je srovnatelná s kardiiovaskulární bezpečností anticholinergik, která bývají indikována u OAB jako léky první volby. Důležitým zjištěním bylo, že **současné podávání β -blokátorů** negativně **neovlivnilo účinek mirabegronu** vyjádřený snížením počtu epizod inkontinence ani snížením počtu močení. Přitom v jednotlivých studiích 11–18 % pacientů léčených β -blokátory užívalo β -blokátory neselektivní.

Demence při kombinaci mirabegronu a **A-OAB**: Ve studii autorů Park et al. (2024) (29) nad Korejskou národní databází zdravotního pojištění bylo v letech 2015–2020 zaznamenáno 671 974 nových uživatelů samotných β agonistů určených k terapii OAB (mirabegron), 1 943 414 nových uživatelů samotných anticholinergik určených k terapii OAB a 837 317 nových uživatelů kombinace mirabegronu a anticholinergik. Riziko vzniku demence bylo kalkulováno oproti uživatelům samotného mirabegronu a u uživatelů **samotných A-OAB** činilo **1,213** (1,195–1,232 na 95% hladině spolehlivosti) a u uživatelů **kombinace** anticholinergika s mirabegronem činilo **1,345** (1,323–1,366 na 95% hladině spolehlivosti), rozdíl činil 0,132. Nejčastěji podávaným A-OAB byl solifenacin, jehož podíl u samostatně podávaných A-OAB činil 43 % a A-OAB v kombinaci v mirabegronem 56 %. Z jednotlivých anticholinergik bylo zvýšení rizika demence zjištěno při podávání **solifenacinu, tolterodinu, fesoterodinu a propiverinu**, a to jak samostatně, tak při současném podávání s mirabegronem. Je třeba mít na paměti, že při monoterapii léky ze skupiny A-OAB dochází

k demenci 1,23krát (1,12–1,35 na 95% hladině spolehlivosti) častěji než při monoterapii β agonisty, jak zjistili Welk et al. (2020) (41) a nedávno ve studii LIFE potvrdili Okita et al. (2025) (42), kde riziko činilo 1,22 (1,15–1,30 na 95% hladině spolehlivosti). Ve studii Trbovich et al. (2021) (43) u 20 seniorů s poškozením míchy a dysfunkcí dolních močových cest změna terapie z A-OAB na mirabegron způsobila zlepšení krátkodobé i dlouhodobé paměti a bylo pozorováno i zlepšení funkce dolních močových cest. Upřednostňování β agonistů před A-OAB u pacientů ohrožených demencí je tedy oprávněné.

Prodloužení QT intervalu: Ve studii autorů Malik et al. (2012) (30) bylo pozorováno klinicky významné prodloužení QTc pouze při podávání mirabegronu 200 mg denně (tedy čtyřnásobek běžné dávky) u žen, u mužů byla pozorována jen určitá tendence k takovému prodloužení. Ve studii MILAI autorů Yamaguchi et al. (2015) (31) byl u 223 pacientů s OAC prokázán aditivní terapeutický účinek mirabegronu a solifenacinu, vzácně bylo pozorováno prodloužení QTc. Během 16 týdnů došlo k prodloužení QTcF (korekce délky QT podle Fridericia) nad 450 ms u 5 pacientů a prodloužení QTcF o více než 30 ms u 3 pacientů. Prodloužení QTcF nad 480 ms ani o více než 60 ms nebylo pozorováno. Ve studii autorů Katoh et al. (2019) (32) u 647 pacientů s OAB, kteří užívali mirabegron v denních dávkách 50 mg a u kterých bylo zahájeno současné podávání A-OAB, bylo během 1 roku sledování zjištěno prodloužení QTcF u 9 z nich, z toho u 8 z nich se jednalo o nežádoucí účinek související s farmakoterapií: 1 z nich užíval současně s mirabegronem solifenacin (0,6 % pacientů), 2 propiverin (1,2 % pacientů), 4 imidafenacin (2,5 % pacientů) a 1 tolterodin (0,6 % pacientů). Nejvyšší hodnota prodloužení QTcF činila 495 ms u pacienta s mirabegronem a tolterodinem. Webový portál CredibleMeds® (13),

který je referenčním zdrojem pro informace o schopnosti léků vyvolávat arytmiu torsade de pointes, zařazuje **mirabegron** mezi léky, u kterých existuje podezření na takové riziko. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Betmiga® (mirabegron) v ČR též upozorňuje na možnost **prodloužení QT intervalu** a doporučuje opatrnost u pacientů, u kterých již v minulosti bylo takové prodloužení zaregistrováno.

Farmakokinetické interakce mirabegronu, kdy je tento obětí interakce

Mirabegron je substrátem CYP3A4, CYP2D6, OATP1A2 a P-gp. Inhibitory zmíněných enzymů a P-gp by mohly zvyšovat a induktory snižovat plazmatické koncentrace mirabegronu. Naopak inhibice transportního systému OATP1A2 povede ke snížení plazmatických koncentrací mirabegronu, neboť zmíněný transportér usnadňuje vstup mirabegronu ze střeva do organismu. Protože mezi inhibitory OATP1A2 patří i černý nebo zelený čaj, jablečný mošt a grapefruitová šťáva, je třeba pacienty užívající mirabegron upozornit, že jej mají zapíjet pouze čistou vodou (15).

Interakce s inhibitory/induktory CYP3A4

Ve studii Lee et al. (2013) (33) byly publikovány následující dvě studie s mirabegronem. **V první studii** u 24 zdravých dobrovolníků byl po dobu 9 dnů podáván **ketokonazol** (inhibitor CYP3A4 a P-gp) v denních dávkách 400 mg, před zahájením podávání ketokonazolu a spolu s jeho poslední dávkou byla podána jednorázová dávka mirabegronu ve výši 100 mg. **Ve druhé studii** u 24 zdravých dobrovolníků byl po dobu 11 dnů podáván **rifampicin** (induktor CYP3A4 a P-gp) v denních dávkách 600 mg, spolu s jeho 8. dávkou byla podána jednorázová dávka mirabegronu ve výši 100 mg. Výsledky obou studií jsou uvedeny v tabulce 3.

Tab. 3. Vliv ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A4) a rifampicinu (silný induktor CYP3A4 a P-gp) na farmakokinetické vlastnosti jednorázově podaného mirabegronu, podle Lee et al. (2013) (33). Čísla vyjadřují, kolik procent činil rozdíl hodnot při podání samotného mirabegronu a mirabegronu s interagujícím lékem

	Změna plochy pod křivkou mirabegronu	Změna maximálních plazmatických koncentrací mirabegronu
Ketokonazol 400 mg denně	+80,9 % (62,6 až 102,2 %)	+45,0 % (22,5 až 71,5 %)
Rifampicin 600 mg denně	-43,6 % (-35,1 až -50,9 %)	-34,7 % (-14,4 až -50,2 %)

Farmakokinetickým modelováním dospěli Konishi et al. (2019) (34) k závěru, že flukonazol zvyšuje AUC mirabegronu o 74 %. V další studii Konishi et al. (2019) (35) vypočetli, že itrakonazol by u pacientů se závažným renálním selháním mohl zvýšit AUC mirabegronu zhruba na čtyřnásobek oproti pacientům bez renálního selhání, kteří itrakonazol neužívali.

Interakce s inhibitory CYP2C6

Žádné studie s inhibitory CYP2D6 dosud nebyly publikovány. Ve studii výše zmíněných autorů (33) byl mirabegron podán v jednorázové dávce 160 mg osmi rychlým a osmi pomalým metabolizátorům CYP2D6. U pomalých metabolizátorů bylo AUC mirabegronu vyšší pouze o 19 % a C_{max} o 14 % než u rychlých metabolizátorů CYP2D6. Z toho je možno usuzovat, že inhibitory CYP2D6 budou zvyšovat plazmatické koncentrace mirabegronu jen klinicky nevýznamným způsobem.

Farmakokinetické interakce mirabegronu, kdy je tento perptrátorem interakce

Mirabegron může být též perptrátorem (pachatelem) lékových interakcí, neboť patří ke **středně silným inhibitorům CYP2D6**, což vysvětluje zvýšení plazmatických koncentrací řady léků, které jsou substráty CYP2D6: většina β -blokátorů (zejména metoprolol a nebivolol), tricyklická antidepresiva, antipsychotika nebo antitusikum dextromethorfan. Význam takových interakcí potvrzují studie uskutečněné mezi mirabegronem a metoprololem nebo desipraminem. V jedné ze studií autorů Krauwinkel et al. (2014) (36) u 12 zdravých dobrovolníků byl podáván mirabegron v dávkách 160 mg jednou denně po dobu 5 dnů, před zahájením podávání mirabegronu a s jeho poslední dávkou byl podán **metoprolol** v jednorázové dávce 100 mg. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací metoprololu o 229 %, ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 90 % a k prodloužení jeho eliminačního poločasu z 2,96 na 4,11 hodin. Podobný vzestup plazmatických koncentrací lze předpokládat i u dalšího β -blokátoru nebivololu. Jistě není třeba zdůrazňovat, že při takovém nárůstu plazmatických koncentrací hrozí bradykardie a hypotenze. V další studii týchž autorů mirabegron zvýšil plochu pod křivkou plazma-

tických koncentrací desipraminu, který je podobně jako ostatní **tricyklická antidepresiva** substrátem CYP2D6, při současném podávání došlo ke zvýšení plochy pod křivkou desipraminu o 241 % a jeho maximálních plazmatických koncentrací o 79 %, což je klinicky významné. U substrátů CYP2D6 lze při podávání s mirabegronem předpokládat zvýšení jejich plazmatických koncentrací a účinků (včetně nežádoucích), avšak u tramadolu (a také kodeinu) se předpokládá snížení jejich analgetického účinku, neboť tato analgetika jsou proléčiva, u kterých se prostřednictvím metabolizace cestou CYP2D6 tvoří aktivní metabolit s analgetickým působením (pokud je u dotyčného pacienta přítomna dostatečná aktivita CYP2D6). Ve studii Groen-Wijnberg et al. (2017) (37) mirabegron zvýšil AUC digoxinu o 27 % a C_{max} digoxinu o 29 % (mechanismem interakce je zřejmě slabá inhibice P-gp způsobená mirabegronem), nezměnil však farmakokinetické vlastnosti metforminu, warfarinu, ethinyl-estradiolu a levonorgestrelu. Metformin snížil AUC i C_{max} mirabegronu zanedbatelným způsobem o 21 %.

Jak bylo výše zmíněno, u některých pacientů s malou terapeutickou odpovědí na monoterapii OAB může být s výhodou podávána kombinace mirabegronu s některým z A-OAB. Při kombinaci se solifenacinem se vzácně může vyskytnout prodloužení QT intervalu (viz výše). Při kombinaci s fesoterodinem by teoreticky mohlo dojít ke klinicky významnému zvýšení plazmatických koncentrací fesoterodinu, neboť tento je substrátem CYP2D6 a mirabegron je inhibitor tohoto enzymu. Lin et al. (2019) (38) však prostřednictvím farmakokinetické modelace vypočetli, že při podání fesoterodinu v dávce 8 mg a mirabegronu 50 mg dojde ke zvýšení AUC a C_{max} fesoterodinu pouze o 22 %, respektive 19 %, což je klinicky nevýznamné. Kombinace mirabegronu s darifenacinem, které jsou oba středně silnými inhibitory CYP2D6, může způsobit klinicky významné zvýšení plazmatických koncentrací substrátů CYP2D6 (viz výše).

Lékové interakce vibegronu

V červenci 2024 bylo Evropskou lékovou agenturou (EMA) zaregistrováno další selektivní sympatomimetikum působící agonisticky na β_3 receptory, a to **vibegron** (přípravek

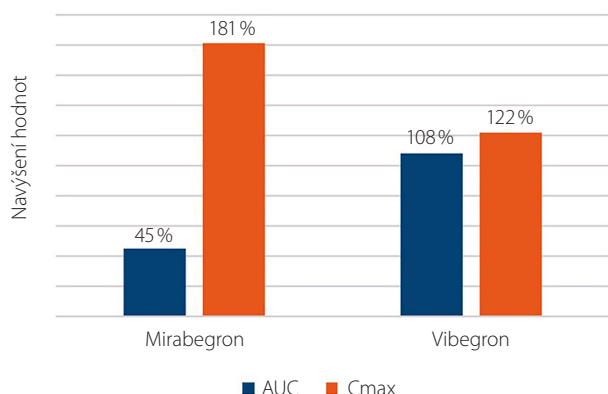
Obgemsa®). Informace o jednotlivých studiích interakcí vibegronu je možno čerpat z dokumentu FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) pro přípravek Gemtesa, který je volně přístupný (39), a ze SmPC přípravku Obgemsa® (vibegron) v ČR. Současné podávání vibegronu s metoprololem jako zástupcem β -blokátorů, nebo amlodipinem jako zástupcem vazodilatancií, nevedlo ke klinicky významnému snížení ani zvýšení systolického krevního tlaku (STK) ve srovnání se samotným metoprololem nebo samotným amlodipinem. Ve dvojité zaslepené studii u 52 zdravých dobrovolníků vibegron podaný v jednorázové dávce nepůsobil prodloužení QT intervalu v terapeutických ani v supratherapeutických dávkách, maximální podané dávky vibegronu v této studii činily 400 mg.

Farmakokinetické interakce vibegronu, kdy je tento obětí interakce

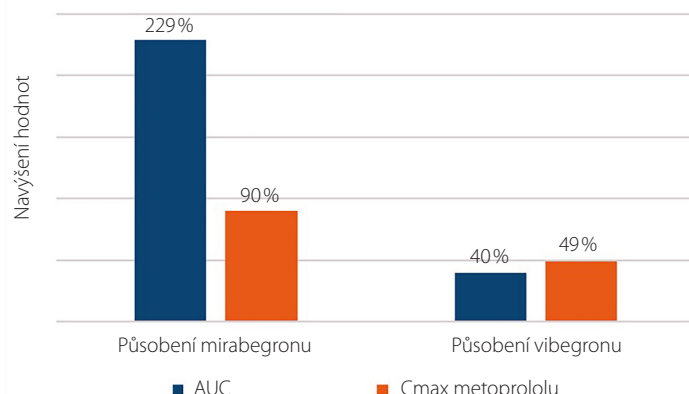
Ketokonazol je silný inhibitor CYP3A4 a P-gp. Z následujících dvou studií je zřejmé, že **vibegron je substrát CYP3A4**: Ve studii č. 015 u 10 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 16 dnů podáván ketokonazol v dávkách 200 mg 2krát denně, před zahájením jeho podávání a 2. den studie byl v jednorázové dávce 100 mg podán vibegron. Ketokonazol zvýšil plochu pod křivkou (AUC) vibegronu 2,08krát (1,66–2,61 na 90 % hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace vibegronu (C_{max}) 2,22krát (1,50–3,28 na 90 % hladině spolehlivosti). Eliminační poločas vibegronu nebyl ketokonazolem ovlivněn, bez ketokonazolu činil 77 hodin a s ketokonazolem 75 hodin. Graf 5 znázorňuje vliv ketokonazolu na AUC a C_{max} mirabegronu a vibegronu.

Diltiazem je středně silný inhibitor CYP3A4 a P-gp. V téže studii u 12 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 16 dnů podáván diltiazem první den v 1 dávce 240 mg ve formě s prodlouženým uvolňováním a poté 3krát denně 60 mg ve formě bez prodlouženého uvolňování. Před zahájením podávání diltiazemu a 2. den studie byl v jednorázové dávce 100 mg podán vibegron. Diltiazem zvýšil plochu pod křivkou vibegronu 1,63krát (1,41–1,85 na 90 % hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace vibegronu 1,68krát (1,41–1,99 na 90 % hladině spolehlivosti). Eliminační poločas vibegronu

Graf 5. Vliv silného inhibitoru CYP3A4 (ketokonazol) na plochu pod křivkou (AUC) a maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) mirabegronu a vibegronu



Graf 6. Vliv mirabegronu a vibegronu na plochu pod křivkou (AUC) a maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) metoprololu, který je substrátem CYP2D6



nebyl diltiazemem ovlivněn, bez diltiazemu činil 73 hodin a s diltiazemem 80 hodin.

Rifampicin je silný induktor CYP3A4 a induktor řady dalších oxidáz i transportérů. Je pozoruhodné, že ve studii s rifampicinem nedošlo k žádným změnám AUC vibegronu, ale C_{max} bylo zvýšeno o 86 %. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Obgemsa® (vibegron) v ČR z toho usuzuje, že podávání induktorů CYP3A4 klinicky významně neovlivňuje farmakokinetické vlastnosti vibegronu.

Tolterodin: Ve studii 007 u zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 7 dnů podáván tolterodin s prodlouženým uvolňováním v dávkách 4 mg denně s placebem nebo s vibegronem v denních dávkách 100 mg (n = 12), respektive 150 mg (n = 12), přičemž doporučená dávka vibegronu je 75 mg denně. Tolterodin statisticky ani klinicky významně neovlivnil farmakokinetické vlastnosti vibegronu.

Farmakokinetické interakce vibegronu, kdy je tento perptrátorem interakce

Tolterodin je substrát CYP3A4. Vibegron v dávkách 100 mg denně nezpůsobil žádné změny farmakokinetiky tolterodinu, vibegron v dávkách 150 mg denně zvýšil AUC tolterodinu 1,23krát (1,11–1,35 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace tolterodinu 1,37krát (1,20–1,57 na 90% hladině spolehlivosti), což je klinicky zanedbatelné.

Digoxin je substrát P-gp. Ve studii 024 u 18 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví, z nichž 17 studii dokončilo, byl po dobu 6 dnů podáván **vibegron** první den v 1 dávce 150 mg a poté v 1 dávce 100 mg denně. Před zahájením podávání vibegronu a 2. den studie byl v jednorázové dávce 0,25 mg podán digoxin. Vibegron zvýšil plo-

chu pod křivkou digoxinu 1,11krát (1,03–1,19 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace digoxinu 1,21krát (1,09–1,35 na 90% hladině spolehlivosti). Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Obgemsa® (vibegron) v ČR v SmPC uvádí, že při současném podávání obou léků je třeba k dosažení požadovaného klinického účinku digoxinu monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Autoři tohoto článku sice s SmPC nechťejí polemizovat, avšak domnívají se, že lékař s patřičnou zkušeností s titrací dávek digoxinu podle klinických příznaků by u většiny pacientů vystačil i bez takové monitorace.

Metoprolol sukcinát je substrát CYP2D6. Ve studii 1002, ve které u 24 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 15 dnů podáván vibegron v denních dávkách 75 mg, před zahájením jeho podávání a 7. den jeho podávání byl vždy podán metoprolol sukcinát v jednorázové dávce 100 mg. Vibegron zvýšil plochu pod křivkou metoprololu 1,40krát (1,29–1,52 na 90% hladině spolehlivosti) a zvýšil maximální plazmatické koncentrace metoprololu 1,49krát (1,35–1,65 na 90% hladině spolehlivosti). Počas metoprololu nebyl vibegronem ovlivněn (9,49 h metoprolol samotný a 10,88 h metoprolol s vibegronem). Interakce byla vyhodnocena jako klinicky nezávažná. Ve studii 010 u 13 (9M/4F) pacientů ve věku 42–68 let s hypertenzí užívajících metoprolol ve formě s prodlouženým uvolňováním v individuálně vytitrovaných dávkách 25–100 mg nebyl zjištěn žádný vliv vibegronu v denních dávkách 100 mg podávaného po dobu 7 dnů na antihypertenzní účinek metoprololu. Graf 6 znázorňuje různý vliv mirabegronu a vibegronu na AUC a C_{max} metoprololu.

V podobných studiích bylo prokázáno, že vibegron klinicky významně neovlivňuje farmakokinetiku **warfarinu**, **ethinylestradiolu** ani **levonorgestrelu**.

Z grafu 6 je patrné, že vibegron je slabší inhibitor CYP2D6 než mirabegron a že menší měrou ovlivňuje metabolizaci substrátů CYP2D6. To je pro praxi důležité, neboť užívání substrátů CYP2D6 u pacientů užívajících mirabegron je běžné i v případech, kdy se jedná o závažnou lékovou interakci, jak vyplývá z americké studie Ritchey et al. (2023) (40). V této studii nad databází receptů IQVIA PharMetrics® Plus (USA) bylo zjištěno, že ze 106 120 dospělých pacientů užívajících mirabegron celkem 68,5 % z nich současně po určitou dobu užívalo alespoň 1 lék, který je substrátem CYP2D6. Přitom u 60,5 % pacientů dotýčný substrát vykazoval anticholinergní působení a u 53,6 % pacientů bylo o dotýčném substrátu známo, že prodlužuje QT interval. Celkem 16,5 % pacientů s mirabegronem užívalo substrát CYP2D6, přestože taková kombinace byla kontraindikovaná nebo ji FDA označila symbolem „black warning“. Mezi nejčastěji kombinovanými substráty CYP2D6 byl metoprolol (17,3 % pacientů) a tramadol (11,7 % pacientů). V souvislosti s tím je vhodné upozornit, že citlivými substráty CYP2D6 jsou i jiné v ČR běžně užívané léky, například tri-cyklická antidepresiva, mirtazapin, venlafaxin, risperidon, nebivolol, karvedilol a fesoterodin. Lze předpokládat, že podobně jako ve výše zmíněné americké studii se „suboptimální preskripce“ vyskytuje i v ČR, a proto doporučujeme, aby lékaři rozhodovali o farmakoterapii pacientů užívajících OAB i s ohledem na rizika uvedená v tomto článku.

LITERATURA

1. Brodák M. Léčiva používaná k terapii dysfunkcí dolních močových cest, in: Suchopár J et al. Compendium. Léčiva používaná v podmínkách ČR. 2018:677-690.
2. Oefelein MG. Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder. *Drug Saf* 2011;34(9):733-754.
3. Prokeš M, Suchopár J. Anticholinergní léčiva a kumulace jejich nežádoucích účinků u seniorů. *Med. Praxi*. 2020;17(3):182-189.
4. Boustani MA, Campbell NL, Munger S, et al. Impact of anticholinergics: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-320.
5. Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018;361:k1315.
6. Kay G, Crook T, Rekeď L, et al. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* 2006;50(2):317-326.
7. Coupland CA, Trevor-Hill, Dening T, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia. A nested case-control study. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1084-1093.
8. Rube TE, Scorseville A, Londo E, et al. Development of the Swedish anticholinergic burden scale (Swe-ABS). *Drugs*. 2023;83(4):315-340.
9. Bishara D, Perera G, Harwood D, et al. Centrally Acting Anticholinergic Drugs Used for Urinary Conditions Associated with Worse Outcomes in Dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(12):2547-2552.
10. Matta R, Gomes T, Juurlink D, et al. Receipt of Overactive Bladder Drugs and Incident Dementia: A Population-based Case-control Study. *Eur Urol Focus*. 2022;8(5):1433-1440.
11. Özmen N, Yiginer Ö, Ün H, Bıkcı B. Frequently occurring torsades de pointes attacks in an old patient on solifenacin therapy and management strategy. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(4):342-3.
12. Asajima H, Sekiguchi Y, Matsushima S, et al. QT prolongation and torsade de pointes associated with solifenacin in an 81-year-old woman. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(6):896-897.
13. DrugBank®. DB06702 [Internet]. [cited 2025 Feb 26]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/vstup.26.2.2025>.
14. Woosley RL, Heise CW, Gallo T, et al. QTdrugs List [Internet]. CredibleMeds®, Tucson, AZ, AZCERT; Available from: www.CredibleMeds.org [cited 2025 Feb 25].
15. Suchopár J, et al. Lékové interakce v urologii – na co si dát pozor. *Urol. Praxi*. 2020;21(2):80-86.
16. Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(1):73-75.
17. Serra DB, Affrime MB, Bedigian MP, et al. QT and QTc interval with standard and supratherapeutic doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(9):1038-1047.
18. Breuel HP, Mürtz G, Bondy S, et al. Safety and tolerance of trospium chloride in the high dose range. *Arzneimittelforschung*. 1993;43(4):461-464.
19. Donath F, Braeter M, Feustel C. The influence of propiverine hydrochloride on cardiac repolarization in healthy women and cardiac male patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(6):353-365.
20. Suchopár J, et al. Léky prodlužující QT interval, in: Suchopár J, et al. Lékové interakce. Obecné aspekty lékových interakcí, první díl B. DrugAgency® a.s. 2023:725-750.
21. Lukkari E, Juhakoski A, Aranko K, Neuvonen PJ. Itraconazole moderately increases serum concentrations of oxybutynin but does not affect those of the active metabolite. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(5):403-406.
22. Swart PJ, Krauwinkel WJJ, Smulders RA, et al. Pharmacokinetic effect of ketoconazole on solifenacin in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99(1):33-36.
23. Abebe BT, Weiss M, Modest C, et al. Effects of the P-Glycoprotein Inhibitor Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Trospium Chloride: A 4-Way Crossover Drug-Drug Interaction Study in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(10):1319-1330.
24. Astellas Pharma US, Inc. Vesicare® (solifenacin) – Full prescribing information [Internet]. 2020 May [cited 2025 Feb 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021518s0171bl.pdf.
25. AbbVie Inc. Enablex® (darifenacin) – Full prescribing information [Internet]. 2021 Jul [cited 2025 Feb 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021513s0171bl.pdf a Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-513_Enablex_biopharmr.pdf.
26. Malhotra B, Sachse R, Wood N. Evaluation of drug-drug interactions with fesoterodine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(6):551-560.
27. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15:31. <https://bmccgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-015-0029-9>.
28. Rosa GM, Ferrero S, Nitti VW, et al. Cardiovascular Safety of β 3-adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. *Eur Urol*. 2016;69(2):311-323.
29. Park JS, Choi SB, Jang WS, et al. Risks of Dementia After Treatment with an Anticholinergic, Beta-3 Agonist, or Combination of Both for an Overactive Bladder: A Korean National Cohort Study. *Eur Urol Focus*. 2024;10(2):306-314.
30. Malik M, van Gelderen EM, Lee JH, et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(6):696-706.
31. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al. Safety and efficacy of mirabegron as add-on therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int*. 2015;116(4):612-622.
32. Katoh T, Igawa Y, Yamaguchi O, et al. Cardiovascular safety of antimuscarinic add-on therapy in patients with overactive bladder who had a suboptimal response to mirabegron monotherapy: A post hoc analysis from the Japanese MILAI II study. *Low Urin Tract Symptoms*. 2020;12(1):68-80.
33. Lee J, Moy S, Meijer J, et al. Role of cytochrome p450 isoenzymes 3A and 2D6 in the in vivo metabolism of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist. *Clin Drug Investig*. 2013;33(6):429-440.
34. Konishi K, Minematsu T, Nagasaka Y, Tabata K. Physiologically-based pharmacokinetic modeling for mirabegron: a multi-elimination pathway mediated by cytochrome P450 3A4, uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7, and butyrylcholinesterase. *Xenobiotica*. 2019;49(8):912-921.
35. Konishi K, Minematsu T, Nagasaka Y, Tabata K. Application of a physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of mirabegron plasma concentrations in a population with severe renal impairment. *Biopharm Drug Dispos*. 2019;40(5-6):176-187.
36. Krauwinkel W, et al. The effect of mirabegron, a potent and selective β 3-adrenoceptor agonist, on the pharmacokinetics of CYP2D6 substrates desipramine and metoprolol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;39(1):43-52.
37. Groen-Wijnberg M, van Dijk J, Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetic Interactions Between Mirabegron and Metformin, Warfarin, Digoxin or Combined Oral Contraceptives. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(3):417-429.
38. Lin J, Goosen TC, Tse S, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Suggests Limited Drug-Drug Interaction for Fesoterodine When Coadministered With Mirabegron. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1505-1518.
39. U.S. Food and Drug Administration. Gemtesa® (vibegron) – clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) [Internet]. Urovent; 2020 Dec [cited 2025 Feb 25]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213006Orig1s000ClinPharmR.pdf.
40. Ritchey ME, Wang J, Young JC, et al. CYP2D6 Substrate Dispensing Among Patients Dispensed Mirabegron: An Administrative Claims Analysis. *Drugs Real World Outcomes*. 2023;10(1):119-129.
41. Welk B, McArthur E. Increased risk of dementia among patients with overactive bladder treated with an anticholinergic medication compared to a beta-3 agonist: a population-based cohort study. *BJU Int*. 2020;126(1):183-190.
42. Okita Y, Shimomura Y, Komukai S, et al. Risks of Dementia Associated With Anticholinergic Medication Compared to Beta-3 Agonist Among Older Patients With Overactive Bladder in Japan: The LIFE Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2025;40(1):e70036.
43. Trbovich M, Romo T, Polk M, et al. The treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction in persons with spinal cord injury: An open label, pilot study of anticholinergic agent vs. mirabegron to evaluate cognitive impact and efficacy. *Spinal Cord Ser Cases*. 2021;7(1):50.