

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 kardiovaskulárních nežádoucích účinků mirabegronu podávaného v terapeutických dávkách u běžné populace je akceptovatelná a že je srovnatelná s kardiovaskulární 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 3 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 3 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 3 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 %)