

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta obsahuje mirabegronum 25 mg.

Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta obsahuje mirabegronum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Betmiga 25 mg tablety:

Oválná, hnědá tableta s vyraženým logem společnosti a „325“ na jedné straně.

Betmiga 50 mg tablety:

Oválná, žlutá tableta s vyraženým logem společnosti a „355“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Hyperaktivní močový měchýř u dospělých

Přípravek Betmiga tablety s prodlouženým uvolňováním je indikován k symptomatické léčbě urgency, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB).

Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace

Přípravek Betmiga tablety s prodlouženým uvolňováním je indikován k léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru (NDO) u pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hyperaktivní močový měchýř

*Dospělí (včetně starších pacientů)*

Doporučená dávka je 50 mg jednou denně

Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace

Pediatrickým pacientům ve věku od 3 do méně než 18 let s NDO může být podáván přípravek Betmiga tablety s prodlouženým uvolňováním nebo přípravek Betmiga granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním na základě tělesné hmotnosti pacienta. Tablety s prodlouženým uvolňováním mohou být podávány pacientům s hmotností 35 kg nebo více; granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním se doporučují pro pacienty s hmotností nižší než 35 kg.

Pacienti užívající dávku 6 ml perorální suspenze mohou být převedeni na tablety s 25 mg mirabegronu a pacienti užívající 10 ml suspenze na tablety s 50 mg mirabegronu.

Doporučená počáteční dávka přípravku Betmiga tablety s prodlouženým uvolňováním je 25 mg jednou denně s jídlem. V případě potřeby lze po 4 až 8 týdnech dávku zvýšit na maximální dávku 50 mg jednou denně s jídlem. Během dlouhodobé léčby má u takovýchto pacientů být pravidelně přehodnoceno další pokračování léčby a případná úprava dávky, a to alespoň jednou ročně nebo častěji, pokud je to indikováno.

Pacienti mají být poučeni, aby užili jakoukoli zmeškanou dávku léku, pokud od zmeškané dávky neuplynulo více než 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, lze zmeškanou dávku vynechat a další dávku užít v obvyklou dobu.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) (odhad glomerulární filtrace eGFR (estimated glomerular filtration rate)  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo pacientů vyžadujících hemodialýzu nebo pacientů se závažným poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u těchto skupin pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Následující tabulka uvádí doporučené denní dávkování u dospělých pacientů s OAB s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

**Tabulka 1: Denní doporučené dávkování u dospělých pacientů s OAB s poruchou funkce ledvin nebo jater**

Parametr	Klasifikace	Dávka (mg)
Porucha funkce ledvin <sup>(1)</sup>	mírná / středně závažná*	50
	závažná**	25
	ESRD	nedoporučuje se
Porucha funkce jater <sup>(2)</sup>	mírná*	50
	středně závažná**	25
	závažná	nedoporučuje se

1. Mírná / středně závažná: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
  2. Mírná: Child-Pugh třída A; Středně závažná: Child-Pugh třída B; Závažná: Child-Pugh třída C.
- \* U pacientů s mírným až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo mírnou poruchou funkce jater souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A se nedoporučuje dávka větší než 25 mg.
- \*\* Nedoporučuje se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo středně závažnou poruchou funkce jater souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A.

Následující tabulka uvádí doporučené denní dávkování u pediatrických pacientů s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin nebo jater, o hmotnosti 35 kg nebo více (viz body 4.4 a 5.2).

**Tabulka 2: Denní doporučené dávkování u pediatrických pacientů s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin nebo jater, o hmotnosti 35 kg nebo více**

Parametr	Klasifikace	Počáteční dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
Porucha funkce ledvin <sup>(1)</sup>	mírná / středně závažná*	25	50
	závažná**	25	25
	ESRD	nedoporučuje se	
Porucha funkce jater <sup>(2)</sup>	mírná*	25	50
	středně závažná**	25	25
	závažná	nedoporučuje se	

1. Mírná / středně závažná: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.
  2. Mírná: Child-Pugh třída A; Středně závažná: Child-Pugh třída B; Závažná: Child-Pugh třída C.
- \* U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo mírnou poruchou funkce jater souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A se nedoporučuje dávka větší než počáteční dávka.
- \*\* Nedoporučuje se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo středně závažnou poruchou funkce jater souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A.

#### *Pohlaví*

V závislosti na pohlaví není třeba žádná úprava dávky.

#### *Pediatrická populace*

#### Hyperaktivní močový měchýř

Bezpečnost a účinnost mirabegronu u dětí mladších 18 let s OAB nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Neurogení hyperaktivita detruzoru

Bezpečnost a účinnost mirabegronu u dětí mladších 3 let nebyly dosud stanoveny.

## Způsob podání

### *Hyperaktivní močový měchýř u dospělých*

Tableta se zapíjí tekutinami, polyká se celá a nesmí se žvýkat, dělit nebo drtit. Může být užívána s jídlem nebo nezávisle na jídle.

### *Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace*

Tableta se zapíjí tekutinami, polyká se celá a nesmí se žvýkat, dělit nebo drtit. Má se užívat s jídlem.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná nekontrolovaná hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak  $\geq 180$  mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mm Hg.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Porucha funkce ledvin

Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v konečném stadiu poruchy funkce ledvin (eGFR  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo pacientů vyžadujících hemodialýzu, a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie (viz bod 5.2) se u této populace doporučuje dávka 25 mg jednou denně. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

### Porucha funkce jater

Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

### Hypertenze

#### *Hyperaktivní močový měchýř u dospělých*

Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté během léčby mirabegronem pravidelně sledován, zejména u pacientů s hypertenzí. U pacientů s hypertenzí 2. stupně (systolický krevní tlak  $\geq 160$  mmHg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 100$  mmHg) je k dispozici omezené množství údajů.

#### *Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrické populace*

Mirabegron může u pediatrických pacientů zvýšit krevní tlak. Zvýšení krevního tlaku může být větší u dětí (ve věku od 3 do méně než 12 let) než u dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let). Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté během léčby mirabegronem pravidelně sledován.

### Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu

Při používání přípravku Betmiga v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích (viz bod 5.1) prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně, vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu, nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

## Pacienti s obstrukcí výtoku z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB

Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena močová retence u pacientů se subvezikální obstrukcí dolních močových cest (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u pacientů s BOO léčených přípravkem Betmiga nebylo prokázáno zvýšení močové retence, nicméně, přípravek Betmiga má být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Přípravek Betmiga má být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Údaje *in vitro*

Mirabegron je transportován a metabolizován více cestami. Mirabegron je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterázy, uridin difosfo-glukuronosyltransferázy (UGT), efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp) a influxních organických kationových transportérů (OCT) OCT1, OCT2, a OCT3.

Studie mirabegronu využívající lidské jaterní mikrozomy a rekombinantní lidské CYP enzymy ukázaly, že mirabegron je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Mirabegron při vysokých koncentracích inhiboval transport léku zprostředkovaný P-gp.

#### Údaje *in vivo*

##### *Lékové interakce*

Účinek současně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku mirabegronu a účinek mirabegronu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků byl zkoumán ve studiích po jednorázovém podání dávky a po opakovaném podávání dávky. Většina lékových interakcí byla studována pomocí dávky 100 mg mirabegronu podaného ve formě tablet se systémem kontrolované absorpce po perorálním podání (Oral Controlled Absorption System, OCAS). Studie interakce mirabegronu s metoprololem a metforminem používaly mirabegron s okamžitým uvolňováním (IR) 160 mg.

Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, indukují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů CYP nebo přenašečů se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6.

##### *Účinek enzymatických inhibitorů*

U zdravých dobrovolníků se expozice mirabegronu (AUC) zvýšila 1,8násobně v přítomnosti silného inhibitoru CYP3A/P-gp ketokonazolu. Pokud se přípravek Betmiga kombinuje s inhibitory CYP3A a/nebo P-gp, není nutná žádná úprava dávky. Avšak u pacientů s mírným až středně závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo s mírnou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A, jako je itraconazol, ketokonazol, ritoin 4.2). Betmiga se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child Pugh třída B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz body 4.2 a 4.4).

##### *Účinek enzymatických induktorů*

Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu. Při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných induktorů CYP3A nebo P-gp není třeba žádná úprava dávky mirabegronu.

##### *Polymorfismus CYP2D6*

Genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu (viz bod 5.2). Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

### *Účinek mirabegronu na substráty CYP2D6*

U zdravých dobrovolníků je inhibiční potenciál mirabegronu vůči CYP2D6 mírný a aktivita CYP2D6 se obnovuje během 15 dnů po ukončení užívání mirabegronu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 90 % zvýšení  $C_{\max}$  a 229 % zvýšení AUC jedné dávky metoprololu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 79 % zvýšení  $C_{\max}$  a 241 % zvýšení AUC jedné dávky desipraminu.

Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6, jako jsou thioridazin, antiarytmika typu 1C (např. flekainid, propafenon) a tricyklická antidepresiva (např. imipramin, desipramin). Zvýšení opatrnosti je doporučováno při současném podávání substrátů CYP2D6, u kterých je dávkování titrováno individuálně.

### *Účinek mirabegronu na transportéry*

Mirabegron je slabý inhibitor P-gp. U zdravých dobrovolníků mirabegron zvýšil u substrátu P-gp digoxinu  $C_{\max}$  o 29 % a AUC o 27 %. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci přípravku Betmiga a digoxinu, má být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Při kombinaci přípravku Betmiga se substráty citlivými k P-gp např. dabigatran, má být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem.

### *Jiné interakce*

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce při současném podávání mirabegronu s terapeutickými dávkami solifenacinu, tamsulosinu, warfarinu, metforminu nebo v kombinaci s perorálně podávanými kontraceptivy obsahujícími ethinylestradiol a levonorgestrel. Žádná úprava dávkování se nedoporučuje.

Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením pulzové frekvence.

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Betmiga se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Těhotenství

Údaje o podávání mirabegronu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání léčivého přípravku Betmiga se v těhotenství nedoporučuje.

### Kojení

Mirabegron se vylučuje do mléka hlodavců, a proto se předpokládá, že bude přítomný v lidském mateřském mléce (viz bod 5.3). Nebyly provedeny žádné studie, které by posoudily vliv mirabegronu na tvorbu mléka u lidí, jeho přítomnost v lidském mateřském mléce nebo jeho účinky na kojené dítě. V období kojení nemá být přípravek Betmiga podáván.

### Fertilita

Nebyly zjištěny žádné s léčbou související účinky mirabegronu na fertilitu zvířat (viz bod 5.3). Vliv mirabegronu na lidskou fertilitu nebyl stanoven.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Mirabegron nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Betmiga byla hodnocena u 8 433 dospělých pacientů s OAB, z nichž 5 648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo přípravek Betmiga nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušila léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti.

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů léčených přípravkem Betmiga 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %).

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorocní (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu u dospělých s OAB ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.



Třída systémových orgánů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce močových cest	Vaginální infekce Cystitida			
Psychiatrické poruchy					Insomnie* Stav zmatenosti*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy* Závrat*				
Poruchy oka			Edém očního víčka		
Srdeční poruchy	Tachykardie	Palpitace Fibrilace síní			
Cévní poruchy				Hypertenze í krize	
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost* Zácpa* Průjem*	Dyspepsie Gastritida	Edém rtů		
Porucha jater a žlučových cest		Zvýšení GGT Zvýšení AST Zvýšení ALT			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka Vyrážka Makulózní vyrážka Papulózní vyrážka Svědění	Leukocytoklastická vaskulitida Purpura Angioedém*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Otékání kloubů			
Poruchy ledvin a močových cest			Močová retence*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vulvovaginální pruritus			
Vyšetření		Zvýšený krevní tlak			

\* Na základě zkušeností z postmarketingového sledování

### Pediatrická populace

Bezpečnost mirabegronu ve formě tablet a perorální suspenze byla hodnocena u 86 pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let s NDO v 52týdenní, otevřené, podle výchozího stavu kontrolované multicentrické studii s titrací dávky. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly infekce močových cest, zácpa a nevolnost.

U pediatrických pacientů s NDO nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky.

Celkově je bezpečnostní profil u dětí a dospívajících podobný jako u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

### **4.9 Předávkování**

Mirabegron byl podáván zdravým dospělým dobrovolníkům v jednotlivých dávkách až do 400 mg. Při této dávce hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly palpitace (1 ze 6 subjektů) a zvýšenou pulzovou frekvenci přesahující 100 úderů za minutu (bpm) (3 ze 6 subjektů). Opakované dávky mirabegronu až do 300 mg denně po dobu 10 dnů se při podání zdravým dospělým dobrovolníkům projeví zvýšením pulzové frekvence a systolického krevního tlaku.

Léčba předávkování má být symptomatická a podpůrná. V případě předávkování se doporučuje sledovat pulzovou frekvenci, krevní tlak a EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva k terapii zvýšeného častého močení a inkontinence  
ATC kód: G04BD12.

#### Mechanismus účinku

Mirabegron je účinný a selektivní agonista beta 3-adrenoreceptorů. Mirabegron prokázal uvolnění hladkého svalstva močového měchýře v potkaní a lidské izolované tkáni, zvýšení koncentrace cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) ve tkáni močového měchýře potkanů a prokázal relaxační účinek na potkaních funkčních modelech močového měchýře. Mirabegron zvýšil průměrný objem vyloučené moči za jedno močení a snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by měl vliv na mikční tlak, nebo močové reziduum na potkaních modelech hyperaktivity močového měchýře. U opičího modelu vykázal mirabegron snížení častého močení. Tyto výsledky naznačují, že mirabegron zlepšuje jímající funkci zadržování moči tím, že stimuluje beta 3-adrenoreceptory v močovém měchýři.

Během jímající fáze, kdy se moč hromadí v močovém měchýři, převládá stimulace sympatických nervů. Noradrenalin se uvolňuje z nervových zakončení, což vede převážně k aktivaci beta-adrenoreceptorů ve svalstvu močového měchýře, a tedy k uvolnění hladkého svalstva močového měchýře. Během mikční fáze je močový měchýř ovládan převážně parasympatickou nervovou soustavou. Acetylcholin uvolněný z pánevních nervových zakončení stimuluje cholinergní receptory M2 a M3, čímž navozuje kontrakci močového měchýře. Aktivace dráhy M2 také inhibuje nárůst cAMP vyvolaný prostřednictvím beta 3-adrenoreceptorů. Proto by stimulace beta 3-adrenoreceptorů neměla zasahovat do procesu močení. To bylo potvrzeno u potkanů s částečnou obstrukcí močové trubice, kde mirabegron snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by ovlivnil objem vyloučené moči za jedno močení, mikční tlak nebo reziduální objem moči.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Urodynamika*

Přípravek Betmiga v dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů u mužů s příznaky dolních cest močových (LUTS) a se subvezikální obstrukcí dolních močových cest (BOO) neprokázal žádný vliv na parametry cystometrie a byl bezpečný a dobře snášen. Účinky mirabegronu na maximální průtok a tlak detruzoru při maximálním proudu moči byly hodnoceny v této urodynamické studii zahrnující 200 mužských pacientů s LUTS a BOO. Podávání mirabegronu v dávkách 50 mg a

100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů nemělo nežádoucí účinek na maximální průtok nebo tlak detruzoru při maximálním proudu moči. V této studii u mužských pacientů s LUTS / BOO činila upravená průměrná (SE) změna v reziduálním objemu po vymočení (v ml) od výchozího stavu do ukončení léčby 0,55 (10,702) pro placebo skupinu, 17,89 (10,190) pro skupinu léčenou mirabegronem 50 mg a 30,77 (10,598) pro skupinu léčenou mirabegronem 100 mg.

#### *Vliv na QT interval*

Přípravek Betmiga v dávkách 50 mg nebo 100 mg neměl žádný vliv na QT interval individuálně korigovaný na srdeční frekvenci (QTcI interval) při hodnocení buď podle pohlaví, nebo podle celkové skupiny.

V provedené QT studii (TQT) (n=164 zdravých dobrovolníků a n=153 zdravých dobrovolnic s průměrným věkem 33 let) byl hodnocen vliv opakovaného perorálního podání mirabegronu v indikované dávce (50 mg jednou denně) a dvou supratherapeutických dávek (100 a 200 mg jednou denně) na QTcI interval. Supratherapeutické dávky představují přibližně 2,6násobek, resp. 6,5násobek expozice léčebné dávky. Jako pozitivní kontrola byla použita jedna dávka 400 mg moxifloxacinu. Každá výše dávky mirabegronu a moxifloxacinu byla hodnocena v samostatných léčebných skupinách, přičemž každá zahrnovala kontrolu placebem (paralelní, zkrřížené uspořádání). U mužů i u žen, kterým byl podáván mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg, nepřesáhla horní mez jednostranného, 95 % intervalu spolehlivosti 10 ms v žádném časovém okamžiku pro největší časově odpovídající průměrný rozdíl oproti placebo v QTcI intervalu. U žen, kterým byl podáván mirabegron v dávce 50 mg, byl průměrný rozdíl v QTcI intervalu oproti placebo 5 hodin po podání dávky 3,67 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 5,72 ms). U mužů činil rozdíl 2,89 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 4,90 ms). Při dávce mirabegronu 200 mg nepřesáhl u mužů QTcI interval 10 ms v žádném časovém okamžiku, zatímco u žen horní mez jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti překročila 10 ms mezi 0,5–6 hod, s maximálním rozdílem oproti placebo v 5 hodině, kdy průměrný účinek byl 10,42 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 13,44 ms). Výsledky pro QTcF a QTcIf byly konzistentní s QTcI.

V této TQT studii zvyšoval mirabegron srdeční frekvenci na EKG v závislosti na dávce, v rozpětí zkoumané dávky od 50 mg do 200 mg. Maximální průměrný rozdíl oproti placebo v srdeční frekvenci byl v rozmezí od 6,7 úderů za minutu (bpm) s mirabegronem 50 mg až do 17,3 bpm s mirabegronem 200 mg u zdravých jedinců.

#### *Účinky na pulzovou frekvenci a krevní tlak u dospělých pacientů s OAB*

U pacientů s OAB (průměrný věk 59 let), kteří dostávali přípravek Betmiga v dávce 50 mg jednou denně, byl ve třech 12-ti týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 pozorován nárůst průměrného rozdílu oproti placebo přibližně o 1 bpm u pulzové frekvence a přibližně o 1 mm Hg nebo méně u systolického krevního tlaku / diastolického krevního tlaku (SBP / DBP). Změny pulzové frekvence a krevního tlaku jsou reverzibilní po ukončení léčby.

#### *Účinky na krevní tlak u pediatrických pacientů s NDO*

Mirabegron může u pediatrických pacientů zvýšit krevní tlak. Zvýšení krevního tlaku může být větší u dětí (ve věku od 3 do méně než 12 let) než u dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let). Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté během léčby mirabegronem pravidelně sledován.

#### *Účinek na nitrooční tlak (IOP)*

Mirabegron v dávce 100 mg jednou denně nezvýšil IOP u zdravých dospělých jedinců po 56 dnech léčby. Ve studii fáze 1, která hodnotila účinek přípravku Betmiga na IOP pomocí Goldmannovy aplanační tonometrie u 310 zdravých subjektů, nebyla dávka mirabegronu 100 mg horší než placebo u primárního cílového parametru - rozdílu léčby v průměrné změně IOP oproti výchozímu stavu do 56. dne u pacientů s průměrným IOP; horní mez oboustranného 95 % CI rozdílu léčby mezi mirabegronem 100 mg a placebem byla 0,3 mm Hg.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Hyperaktivita močového měchýře u dospělých pacientů*

Účinnost mirabegronu byla zkoumána ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, 12-ti týdenních studiích fáze 3, v léčbě hyperaktivního močového měchýře s příznaky urgencye a frekvence, s inkontinencí nebo bez inkontinence. Do studií byli zařazeni pacienti – ženy (72 %) a muži (28 %) v průměrném věku 59 let (rozpětí 18–95 let). Studovaná populace se skládala z přibližně 48 % pacientů dosud neléčených antimuskariniky, a také z přibližně 52 % pacientů dříve léčených antimuskariniky. V jedné studii dostávalo 495 pacientů aktivní kontrolu (tolterodin s prodlouženým uvolňováním).

Koprimární cílové parametry účinnosti byly (1) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu epizod inkontinence za 24 hodin a (2) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu mikcí za 24 hodin, na základě 3denního mikčního deníku. Mirabegron prokázal statisticky významně větší zlepšení v porovnání s placebem u obou koprimárních cílových parametrů, jakož i u sekundárních cílových parametrů (viz tabulky 3 a 4).

**Tabulka 3: Koprimární a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro společné studie u dospělých**

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (koprimární)</b>		
n	878	862
Průměrný výchozí stav	2,73	2,71
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,10	-1,49
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimární)</b>		
n	1 328	1 324
Průměrný výchozí stav	11,58	11,70
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,20	-1,75
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 328	1 322
Průměrný výchozí stav	159,2	159,0
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	9,4	21,4
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrná hladina urgencye (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 325	1 323
Průměrný výchozí stav	2,39	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,15	-0,26
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)</b>		
n	858	834
Průměrný výchozí stav	2,42	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,98	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-hodnota	--	< 0,001‡

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 324	1 320
Průměrný výchozí stav	5,61	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,29	-1,93
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 195	1 189
Průměrný výchozí stav	4,87	4,82
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	1,25	2,01
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-hodnota	--	< 0,001†

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa / Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa / NA).

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a studie.

† Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

‡ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užili nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

CI: Interval spolehlivosti

**Tabulka 4: Koprímární a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro studie 046, 047 a 074 u dospělých**

Parametry	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS I) (koprimární)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Průměrný výchozí stav	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-hodnota	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimární)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Průměrný výchozí stav	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-hodnota	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
<b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Průměrný výchozí stav	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % interval spolehlivosti	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-hodnota	--	<0,001‡	<0,001†	--	0,001‡	--	<0,001‡
<b>Průměrná hladina urgence (FAS) (sekundární)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Průměrný výchozí stav	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-hodnota	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	<0,001§
<b>Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Průměrný výchozí stav	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-hodnota	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
<b>Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Průměrný výchozí stav	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59

Parametry	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-hodnota	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
<b>Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Průměrný výchozí stav	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % interval spolehlivosti	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-hodnota	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a zeměpisné oblasti.

† Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

‡ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

§ Nestatisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užili nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

Přípravek Betmiga 50 mg jednou denně byl účinný v prvním měřeném časovém bodu 4. týdne, a účinnost byla zachována po celou dobu 12týdenního období léčby. Randomizovaná, aktivně kontrolovaná, dlouhodobá studie prokázala, že účinnost byla zachována po celé 1leté období léčby.

#### *Subjektivní zlepšení v kvalitě života*

Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 vedla léčba příznaků OAB mirabegronem podávaným jednou denně ke statisticky významnému zlepšení oproti placebu u následujících měření kvality života: spokojenost s léčbou a obtěžující příznaky.

#### *Účinnost u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariniky nebo bez ní*

Účinnost byla prokázána u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariniky i bez předchozí léčby OAB antimuskariniky. Krom toho prokázal mirabegron účinnost u pacientů, kteří předtím přerušili léčbu OAB antimuskariniky kvůli nedostatečnému účinku (viz tabulka 5).



**Tabulka 5: Koprímární cílové parametry účinnosti u dospělých pacientů s předchozí OAB léčbou antimuskariniky**

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
<b>Pacienti s předchozí OAB léčbou antimuskariniky</b>					
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Průměrný výchozí stav	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% interval spolehlivosti	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Průměrný výchozí stav	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% interval spolehlivosti	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
<b>Pacienti s předchozí léčbou OAB antimuskariniky, kteří léčbu přerušili kvůli nedostatečnému účinku</b>					
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Průměrný výchozí stav	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% interval spolehlivosti	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Průměrný výchozí stav	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% interval spolehlivosti	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa / Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa / NA).

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví, studie, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro společné studie a průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a zeměpisné oblasti, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro studii 046.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užili nejméně 1 dávku dvojité zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podskupina FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

#### *Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrických pacientů*

Účinnost mirabegronu ve formě tablet a perorální suspenze byla hodnocena v 52týdenní, otevřené, podle výchozího stavu kontrolované multicentrické studii s titrací dávky pro léčbu NDO u pediatrických pacientů. Pacienti měli diagnózu NDO s mimovolními kontrakcemi detruzoru se zvýšením tlaku detruzoru větším než 15 cm H<sub>2</sub>O a provedenou čistou intermitentní katetrizací (CIC). Pacientům  $\geq 35$  kg byly podávány tablety a pacientům  $< 35$  kg (nebo  $\geq 35$  kg, ale neschopným tolerovat tablety) byla podávána perorální suspenze. Všem pacientům byl mirabegron podáván

perorálně jednou denně s jídlem. Počáteční dávka (PED25) byla tableta o síle 25 mg nebo 3–6 ml perorální suspenze (v závislosti na hmotnosti pacienta). Tato dávka byla titrována na PED50, tj. tabletu o síle 50 mg nebo 6–11 ml perorální suspenze (v závislosti na tělesné hmotnosti). Období titrace dávky bylo maximálně 8 týdnů, po nichž následovalo udržovací období alespoň 52 týdnů.

Celkem 86 pacientům ve věku od 3 do méně než 18 let byl podáván mirabegron. Z toho 71 pacientů dokončilo léčbu do 24. týdne a 70 dokončilo 52 týdnů léčby. Celkem 68 pacientů mělo platná urodynamická měření pro hodnocení účinnosti. Studovaná populace zahrnovala 39 (45,3 %) pacientů mužského a 47 (54,7 %) ženského pohlaví. Optimalizovaná udržovací dávka v této studované populaci zahrnovala 94 % pacientů na maximální dávce a 6 % pacientů na počáteční dávce.

Nejčastějšími (u více než 10 % všech pacientů) základními onemocněními souvisejícími s NDO u dětí a dospívajících účastnících se této studie byly vrozená anomálie centrálního nervového systému (54,5 % a 48,4 % v daném pořadí), meningomyelokéla (27,3 % a 19,4 % v daném pořadí) a spina bifida (10,9 % a 12,9 % v daném pořadí). U 12,9 % dospívajících došlo k poranění míchy.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna maximální cystometrické kapacity (MCC) od výchozího stavu po 24 týdnech léčby mirabegronem. Zlepšení MCC bylo pozorováno u všech skupin pacientů (viz tabulka 6).

**Tabulka 6: Primární cílový parametr účinnosti u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
	<b>Maximální cystometrická kapacita (ml)</b>	
Výchozí stav	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. týden	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Změna oproti výchozímu stavu	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% interval spolehlivosti	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

\* N je počet pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku a poskytli platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a ve 24. týdnu.

Sekundárními cílovými parametry účinnosti byla změna oproti výchozímu stavu v compliance močového měchýře, počtu kontrakcí hyperaktivního detruzoru, tlaku detruzoru na konci plnění močového měchýře, objemu močového měchýře před první kontrakcí detruzoru, maximálním objemu

katetrizované moči za den a počtu epizod úniku za den po 24 týdnech léčby mirabegronem (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Sekundární cílové parametry účinnosti u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Compliance močového měchýře (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. týden	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Změna oproti výchozímu stavu	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% interval spolehlivosti	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
<b>Počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. týden	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Změna oproti výchozímu stavu	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% interval spolehlivosti	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
<b>Tlak detruzoru (cm H<sub>2</sub>O) na konci plnění močového měchýře†</b>		
Výchozí stav	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. týden	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Změna oproti výchozímu stavu	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% interval spolehlivosti	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
<b>Objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. týden	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Změna oproti výchozímu stavu	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% interval spolehlivosti	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
<b>Maximální objem katetrizované moči za den (ml)†</b>		
Výchozí stav	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. týden	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Změna oproti výchozímu stavu	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% interval spolehlivosti	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
<b>Počet epizod úniku za den†</b>		
Výchozí stav	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. týden	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Změna oproti výchozímu stavu	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% interval spolehlivosti	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

\* N je počet pacientů, kteří užívali alespoň jednu dávku a poskytli platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a ve 24. týdnu.

† Počet pacientů (děti/dospívajících) s dostupnými údaji pro výchozí stav i 24. týden; compliance močového měchýře: n = 33/21; počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru: n = 36/22; tlak detruzoru na konci plnění močového měchýře: n = 36/22; objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru: n = 38/24; maximální objem katetrizované moči za den: n = 41/23; počet epizod úniku za den: n = 26/21.

Dotazníkové cílové parametry hlášené lékařem a pacientem zahrnovaly přijatelnost, změnu oproti výchozímu stavu v dotazníku pediatrické inkontinence (the Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q), změnu oproti výchozímu stavu celkového dojmu pacienta na škále závažnosti (the Patient Global

Impression of Severity Scale, PGI-S) a klinický celkový dojem změny (Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Cílové parametry dotazníku hlášené pacientem nebo lékařem u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Skóre dotazníku pediatrické inkontinence (PIN-Q)†</b>		
Výchozí stav	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. týden	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Změna oproti výchozímu stavu	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% interval spolehlivosti	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
<b>Skóre celkového dojmu pacienta na škále závažnosti (PGI-S)†</b>		
Výchozí stav	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. týden	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Změna oproti výchozímu stavu	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% interval spolehlivosti	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
<b>Celkový klinický dojem změny (CGI-C) ve 24. týdnu, N (%)†</b>		
Výrazně velká změna k lepšímu	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Velká změna k lepšímu	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimální změna k lepšímu	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Žádná změna	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimální změna k horšímu	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Velká změna k horšímu	0	0
Výrazně velká změna k horšímu	0	0

\* N je počet pacientů, kteří užívali alespoň jednu dávku a poskytli platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a ve 24. týdnu.

† Počet pacientů (děti/dospívajících) s dostupnými údaji pro výchozí stav i 24. týden. Skóre PIN-Q: n=24/21, celkové skóre PGI-S: n=25/22; celkové CGI-C ve 24. týdnu: n=41/24.

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky zrušila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Betmiga u všech podskupin pediatrické populace u „Léčby idiopatického hyperaktivního močového měchýře“ (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

#### Dospělí

Po perorálním podání mirabegronu u zdravých dobrovolníků se mirabegron vstřebává až do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) mezi 3. a 4. hodinou. Absolutní biologická dostupnost se zvýšila z 29 % při dávce 25 mg na 35 % při dávce 50 mg. Průměrná hodnota  $C_{max}$  a AUC se zvýšila více než dávka, proporcionálně v celém rozpětí dávkování. V celkové populaci dospělých mužů a žen zvýšilo 2násobné zvýšení dávky z 50 mg na 100 mg mirabegronu hodnoty  $C_{max}$  přibližně 2,9násobně a  $AUC_{tau}$  2,6násobně, zatímco 4násobné zvýšení dávky z 50 mg na 200 mg mirabegronu zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  přibližně 8,4krát a  $AUC_{tau}$  6,5krát. Ustálené koncentrace jsou dosaženy do 7 dnů při dávkování mirabegronu jednou denně. Po každodenním podání jednou denně je plazmatická expozice mirabegronu v ustáleném stavu přibližně dvojnásobná, než jaká byla pozorována po podání jediné dávky.

#### Pediatrická populace

Medián  $T_{max}$  mirabegronu po perorálním podání jednorázové dávky mirabegronu ve formě tablet nebo perorální suspenze u pacientů po jídle byl 4–5 hodin. Analýza populační farmakokinetiky předpověděla, že medián  $T_{max}$  mirabegronu ve formě tablet nebo perorální suspenze v ustáleném stavu byl 3–4 hodiny.

Biologická dostupnost perorální suspenze je nižší než u tablet. Poměr průměrné expozice ( $AUC_{tau}$ ) u populace užívající perorální suspenzi vůči populaci užívající tablety je přibližně 45 %.

### Vliv jídla na absorpci

#### *Dospělí*

Současné podání 50 mg tablety s jídlem s vysokým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu  $C_{max}$  o 45 % a  $AUC$  o 17 %. Jídlo s nízkým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu  $C_{max}$  o 75 % a  $AUC$  o 51 %. Ve studiích fáze 3 byl mirabegron podáván s jídlem nebo nezávisle na jídle a prokázal bezpečnost i účinnost. Proto lze mirabegron užívat v doporučené dávce s jídlem nebo nezávisle na jídle.

#### *Pediatrická populace*

Populační farmakokinetický model předpovídal, že pacienti, kteří dostávají mirabegron po jídle, budou mít 44,7 %  $AUC_{tau}$  v ustáleném stavu vůči stejné dávce podávané nalačno. Tato hodnota je v souladu s výsledky  $AUC_{inf}$  pozorovanými ve studiích vlivu jídla na jednorázovou dávku mirabegronu. V pediatrické studii fáze 3 byl mirabegron podáván s jídlem a byla prokázána bezpečnost i účinnost. Doporučení dávkování jsou založena na expozicích očekávaných po jídle. Proto se u pediatrických pacientů má mirabegron užívat s jídlem v doporučené dávce.

### Distribuce

#### *Dospělí*

Mirabegron je rozsáhle distribuován v organismu. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) je přibližně 1 670 l. Mirabegron se váže (přibližně 71 %) na proteiny lidské plazmy a vykazuje středně vysokou afinitu k albuminu a alfa-1 kyselému glykoproteinu. Mirabegron proniká do erytrocytů. *In vitro* koncentrace  $^{14}C$ -mirabegronu v erytrocytech byly asi 2násobně vyšší než v plazmě.

#### *Pediatrická populace*

Distribuční objem mirabegronu byl relativně velký a narůstal se zvyšující se tělesnou hmotností v souladu s alometrickými principy založenými na populační farmakokinetické analýze. Věk, pohlaví a populace pacientů neměly na distribuční objem po zohlednění možných rozdílů v tělesné hmotnosti žádný vliv.

### Biotransformace

Mirabegron se metabolizuje více cestami, které zahrnují dealkylaci, oxidaci, (přímou) glukuronidaci a amidovou hydrolyzu. Mirabegron je hlavní cirkulující složkou po podání jediné dávky  $^{14}C$ -mirabegronu. V lidské plazmě u dospělých byly pozorovány dva hlavní metabolity; oba jsou glukuronidy fáze 2, které představují 16 % a 11 % celkové expozice. Tyto metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Na základě *in vitro* studií se nezdá, že mirabegron inhibuje metabolismus současně podávaných přípravků metabolizovaných následujícími enzymy cytochromu P450 : CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1, protože mirabegron v klinicky relevantních koncentracích neinhiboval aktivitu těchto enzymů. Mirabegron neindukoval CYP1A2 ani CYP3A. Předpokládá se, že mirabegron nezpůsobuje klinicky relevantní inhibici transportu léku zprostředkovaného OCT.

Ačkoli studie *in vitro* naznačují úlohu CYP2D6 a CYP3A4 při oxidačním metabolismu mirabegronu, výsledky *in vivo* ukazují, že tyto izoenzymy hrají omezenou roli v celkové eliminaci. *In vitro* a *ex vivo* studie ukázaly, že do metabolismu mirabegronu jsou zapojeny kromě CYP3A4 a CYP2D6 také butyrylcholinesteráza, UGT a pravděpodobně i alkohol dehydrogenáza (ADH).

#### *Polymorfismus CYP2D6*

U zdravých dospělých jedinců, kteří jsou genotypově pomalí metabolizátoři substrátů CYP2D6 (používaných jako náhrada za inhibici CYP2D6), byly střední hodnoty  $C_{\max}$  a  $AUC_{\text{inf}}$  jediné dávky 160 mg mirabegronu s okamžitým uvolněním (IR) o 14 % a 19 % vyšší než u rychlých metabolizátorů, což naznačuje, že genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu. Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u dospělých pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2D6, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

### Eliminace

#### *Dospělí*

Celková tělesná clearance ( $CL_{\text{tot}}$ ) z plazmy je přibližně 57 l/h. Terminální eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je přibližně 50 hodin. Renální clearance ( $CL_{\text{R}}$ ) je přibližně 13 l/h, což odpovídá téměř 25 % hodnoty  $CL_{\text{tot}}$ . Renální eliminace mirabegronu probíhá primárně prostřednictvím aktivní tubulární sekrece spolu s glomerulární filtrací. Vylučování nezměněného mirabegronu močí závisí na dávce a pohybuje se přibližně od 6,0 % po denní dávce 25 mg až do 12,2 % po denní dávce 100 mg. Po podání 160 mg  $^{14}\text{C}$ -mirabegronu zdravým dobrovolníkům bylo přibližně 55 % radionuklidu získáno zpět v moči a 34 % ve stolici. Nezměněný mirabegron odpovídal za 45 % radioaktivity moči, což ukazuje na přítomnost metabolitů. Nezměněný mirabegron odpovídal za většinu radioaktivity ve stolici.

#### *Pediatrická populace*

Očekávalo se, že clearance mirabegronu bude narůstat u pacientů se zvyšující se tělesnou hmotností, v souladu s alometrickými principy založenými na populační farmakokinetické analýze. Parametr zdánlivé clearance byl významně ovlivněn dávkou, lékovou formou a vlivem jídla na relativní biologickou dostupnost. Hodnoty zdánlivé clearance byly velmi variabilní, avšak obecně podobné mezi dětmi a dospívajícími, navzdory rozdílům v tělesné hmotnosti, a to kvůli těmto vlivům na biologickou dostupnost.

### Věk

#### *Dospělí*

Hodnoty  $C_{\max}$  a AUC mirabegronu a jeho metabolitů po opakované perorální dávce u starších dobrovolníků ( $\geq 65$  let) byly podobné jako u mladších dobrovolníků (18–45 let).

#### *Pediatrická populace*

U pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let se nepředpokládá, že by měl věk po zohlednění rozdílů v tělesné hmotnosti vliv na klíčové farmakokinetické parametry mirabegronu. Modely zahrnující věk nevedly k významnému zlepšení farmakokinetického modelu pediatrické populace, což naznačuje, že zahrnutí tělesné hmotnosti bylo dostatečné pro vyřešení rozdílů ve farmakokinetice mirabegronu v důsledku věku.

## Pohlaví

### *Dospělí*

Hodnoty  $C_{\max}$  a AUC jsou přibližně o 40 % až 50 % vyšší u žen než u mužů. Rozdíly mezi pohlavími v hodnotách  $C_{\max}$  a AUC jsou připisovány rozdílům v tělesné hmotnosti a v biologické dostupnosti.

### *Pediatrická populace*

Pohlaví nemá žádný významný vliv na farmakokinetiku mirabegronu u pediatrické populace ve věku od 3 do méně než 18 let.

## Rasa

Farmakokinetika mirabegronu u dospělých není ovlivněna rasou.

## Porucha funkce ledvin

Po podání jedné dávky 100 mg přípravku Betmiga u dospělých dobrovolníků s mírnou poruchou funkce ledvin (GFR-MDRD 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se průměrné hodnoty mirabegronu  $C_{\max}$  zvýšily o 6 %, resp. AUC o 31 % ve srovnání s dospělými dobrovolníky s normální funkcí ledvin. U dospělých dobrovolníků se středně závažnou poruchou funkce ledvin (GFR-MDRD 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), hodnoty  $C_{\max}$  a AUC vzrostly o 23 %, resp. 66 %. U dospělých dobrovolníků se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byly průměrné hodnoty  $C_{\max}$  a AUC vyšší o 92 %, resp. o 118 %. Mirabegron nebyl studován u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo pacienti vyžadující hemodialýzu.

## Porucha funkce jater

Po podání jedné dávky 100 mg přípravku Betmiga u dospělých dobrovolníků s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) byly průměrné hodnoty mirabegronu  $C_{\max}$  vyšší o 9 % a AUC o 19 % vůči dospělým dobrovolníkům s normální funkcí jater. U dospělých pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B), byly průměrné hodnoty  $C_{\max}$  a AUC vyšší o 175 %, resp. o 65 %. Mirabegron nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické studie identifikovaly cílové orgány toxicity, které jsou v souladu s klinickými pozorováními. Přechodné zvýšení hodnot jaterních enzymů a změny hepatocytů (nekróza a pokles částic glykogenu) byly pozorovány u potkanů a také byly zaznamenány snížené plazmatické hladiny leptinu. Zvýšení pulzové frekvence bylo pozorováno u potkanů, králíků, psů a opic. Studie genotoxicity a karcinogenity neprokázaly žádný genotoxický ani karcinogenní potenciál *in vivo*.

Mirabegron neměl žádný rozpoznatelný účinek na hladiny gonadotropních nebo pohlavních steroidních hormonů. Žádný dopad na plodnost nebyl pozorován ani u subletálních dávek (ekvivalent 19násobku maximální humánní doporučené dávky (MHRD)). Hlavní zjištění při studii embryofetálního vývoje králíků byly malformace srdce (dilatovaná aorta, kardiomegalie) při systémové expozici 36násobně vyšší než při dodržení maximální humánní doporučené dávky MHRD. Dále byly zjištěny malformace plic (chybějící přídavný plicní lalok) a zvýšená postimplantační ztráta u králíků při systémové expozici 14násobně vyšší než při dodržení maximální humánní doporučené dávky MHRD, zatímco u potkanů byly popsány reverzibilní účinky na osifikaci (zvlněná žebra, opožděná osifikace, snížený počet osifikovaných sternbrae, metakarpů nebo metatarzů) při systémové expozici 22násobně vyšší než je MHRD. Zaznamenaná embryofetální toxicita se vyskytla při dávkách spojených s maternální toxicitou. Ukázalo se, že kardiovaskulární malformace, které se vyskytly u králíků, mohou být ovlivněny aktivací beta 1-adrenoreceptoru.

Celkový bezpečnostní profil pozorovaný u mláďat potkanů byl podobný tomu, který byl pozorován u dospělých zvířat. Studie bezpečnosti při opakovaném podávání provedené u mláďat potkanů neprokázaly žádný vliv na fyzický vývoj nebo pohlavní dospívání. Podávání mirabegronu od odstavení až po pohlavní dospělost nemělo žádný vliv na schopnost páření, fertilitu ani embryofetální vývoj. Podávání mirabegronu u mláďat potkanů zvýšilo lipolýzu a spotřebu krmiva.

Farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně označeným mirabegronem ukázaly, že mateřská látka a/nebo její metabolity jsou vylučovány do mléka potkanů v hodnotách, které byly 4 hodiny po podání přibližně 1,7krát vyšší než v plazmě (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Makrogol 8000 a 2 000 000  
Hyprolosa  
Butylhydroxytoluen  
Magnesium-stearát

#### Potah

##### *Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:*

Hypromelosa 2910/6  
Makrogol 8000  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

#### Potah

##### *Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:*

Hypromelosa 2910/6  
Makrogol 8000  
Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Alu-Alu blistry v krabičkách obsahujících 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 nebo 200 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.



**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/12/809/001 – 006  
EU/1/12/809/008 – 013  
EU/1/12/809/015 – 018

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. prosince 2012  
Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2017

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betmiga 8 mg/ml granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahev obsahuje 8,3 g granulí mirabegronu s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi (830 mg mirabegronu).

Po rekonstituci obsahuje lahev 105 ml perorální suspenze. Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje 8 mg mirabegronu.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje ethylparaben (E214) 0,5 mg

Jeden ml perorální suspenze obsahuje methylparaben (E218) 1,4 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi.

Žlutavě bílé granule.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Betmiga granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi jsou určeny k léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru (NDO) u pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Pediatrickým pacientům ve věku od 3 do méně než 18 let s NDO mohou být podány granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga nebo tablety s prodlouženým uvolňováním Betmiga na základě tělesné hmotnosti pacienta.

Doporučená dávka granulí pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga se stanoví na základě hmotnosti pacienta a má být podána jednou denně s jídlem. Léčba má být zahájena doporučenou zahajovací dávkou. Poté může být dávka zvýšena na nejnižší účinnou dávku. Nesmí se překročit maximální dávka. Pacienti, kteří během léčby dosáhnou hmotnosti 35 kg nebo více, mohou být převedeni z formy perorální suspenze na tablety, pokud dokáží spolknout tablety. Pacienti užívající dávku 6 ml perorální suspenze mohou být převedeni na tablety s 25 mg mirabegronu a pacienti užívající 10 ml perorální suspenze na tablety s 50 mg mirabegronu. Během dlouhodobé léčby se má u pacientů pravidelně hodnotit, zda mohou v této léčbě pokračovat a zda není potřeba upravit dávku. Toto hodnocení se musí provádět nejméně jednou ročně nebo v určitých případech častěji.

Následující tabulka uvádí dávky pro perorální suspenzi podle rozsahu tělesné hmotnosti.

**Tabulka 1: Doporučené denní dávkování perorální suspenze pro pediatrické pacienty s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let podle tělesné hmotnosti pacienta**

Rozsah tělesné hmotnosti (kg)	Zahajovací dávka (ml)	Maximální dávka (ml)
11 až < 22	3	6
22 až < 35	4	8
≥ 35	6	10

V případě zmeškané dávky musí být pacienti poučeni, aby zmeškanou dávku užili, pokud od doby zmeškané dávky neuplynulo více než 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, zmeškanou dávku lze vynechat a další dávku užít v obvyklou dobu.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin a jater*

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga nebyly studovány u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) (odhad glomerulární filtrace eGFR (estimated glomerular filtration rate) < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u pacientů vyžadujících hemodialýzu ani u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C), a proto se jejich používání u těchto populací pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Následující tabulka uvádí doporučené denní dávkování pro pediatrické pacienty s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin nebo jater na základě tělesné hmotnosti (viz body 4.4 a 5.2).

**Tabulka 2: Doporučené denní dávkování perorální suspenze pro pediatrické pacienty s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin nebo jater podle tělesné hmotnosti pacienta**

Parametr	Klasifikace	Rozsah tělesné hmotnosti (kg)	Zahajovací dávka (ml)	Maximální dávka (ml)
Porucha funkce ledvin <sup>(1)</sup>	Mírná / středně závažná*	11 až < 22	3	6
		22 až < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Závažná**	11 až < 22	3	3
		22 až < 35	4	4
		≥ 35	6	6
ESRD	Nedoporučuje se			
Porucha funkce jater <sup>(2)</sup>	Mírná*	11 až < 22	3	6
		22 až < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Středně závažná**	11 až < 22	3	3
		22 až < 35	4	4
		≥ 35	6	6
Závažná	Nedoporučuje se			

1. Mírná / středně závažná: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.

2. Mírná: Child-Pughova třída A; středně závažná: Child-Pughova třída B; závažná: Child-Pughova třída C.

\* U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo mírnou poruchou funkce jater souběžně dostávajících silné inhibitory CYP3A není doporučena dávka větší než zahajovací dávka.

\*\* Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo středně závažnou poruchou funkce jater, kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A.

## *Pohlaví*

V závislosti na pohlaví není třeba žádná úprava dávky.

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost mirabegronu u dětí ve věku do 3 let nebyly dosud stanoveny.

## Způsob podání

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním s mirabegronem jsou určeny k perorálnímu podání a mají být užívány jednou denně s jídlem.

Granule musí být před podáním rekonstituovány se 100 ml vody. Pokud je dodána odměrka, má se použít k odměření objemu vody použitého pro rekonstituci. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Po rekonstituci je perorální suspenze světle hnědavě žlutá.

Stříkačka pro perorální podání a adaptér dodávaný s granulemi pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga má být použit k měření a podání správné dávky.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná nekontrolovaná hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak  $\geq 180$  mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mm Hg.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Porucha funkce ledvin

Mirabegron nebyl studován u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo pacientů vyžadujících hemodialýzu, a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie (viz bod 5.2) se u této populace nedoporučuje dávka vyšší než zahajovací. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

### Porucha funkce jater

Mirabegron nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

### Hypertenze

Mirabegron může u pediatrických pacientů zvýšit krevní tlak. Zvýšení krevního tlaku může být větší u dětí (ve věku od 3 do méně než 12 let) než u dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let). Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté během léčby mirabegronem pravidelně sledován.

### Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu

Při používání mirabegronu v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích (viz bod 5.1) prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát opatrnosti.

## Pacienti se subvezikální obstrukcí dolních močových cest a pacienti užívající antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě hyperaktivního močového měchýře (OAB)

Během postmarketingového sledování pacientů užívajících mirabegron byla hlášena močová retence u pacientů se subvezikální obstrukcí dolních močových cest (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti nebylo u pacientů s BOO léčených mirabegronem prokázáno zvýšení močové retence; nicméně, mirabegron má být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Mirabegron má být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB.

### Pomocné látky

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním s mirabegronem obsahují ethylparaben (E214) a methylparaben (E218). Tyto látky mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 10 ml perorální suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Údaje *in vitro*

Mirabegron je transportován a metabolizován více cestami. Mirabegron je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterázy, uridin difosfo-glukuronosyltransferázy (UGT), efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp) a influxních organických kationových transportérů (OCT) OCT1, OCT2 a OCT3. Studie mirabegronu využívající lidské jaterní mikrozomy a rekombinantní lidské CYP enzymy ukázaly, že mirabegron je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Mirabegron při vysokých koncentracích inhiboval transport léku zprostředkovaný P-gp.

### Údaje *in vivo*

#### *Lékové interakce*

Účinek současně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku mirabegronu a účinek mirabegronu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků byl zkoumán ve studiích po jednorázovém podání dávky a po opakovaném podávání dávky. Většina lékových interakcí byla studována pomocí dávky 100 mg mirabegronu podaného ve formě tablet se systémem kontrolované absorpce po perorálním podání (Oral Controlled Absorption System, OCAS). Studie interakce mirabegronu s metoprololem a metforminem používaly mirabegron s okamžitým uvolňováním (IR) 160 mg.

Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, indukují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů CYP nebo transportérů, se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6.

#### *Účinek enzymatických inhibitorů*

U zdravých dobrovolníků se expozice mirabegronu (AUC) zvýšila 1,8násobně v přítomnosti silného inhibitoru CYP3A/P-gp ketokonazolu. Pokud se mirabegron kombinuje s inhibitory CYP3A a/nebo P-gp, není nutná žádná úprava dávky. Avšak u pacientů s mírným až středně závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A, jako je itraconazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycin, není doporučená dávka větší než zahajovací dávka (viz bod 4.2). Mirabegron se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz body 4.2 a 4.4).

### *Účinek enzymatických induktorů*

Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp, snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu. Při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných induktorů CYP3A nebo P-gp není třeba žádná úprava dávky mirabegronu.

### *Účinek polymorfismu CYP2D6*

Genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu (viz bod 5.2). Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří pomalu metabolizují CYP2D6, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

### *Účinek mirabegronu na substráty CYP2D6*

U zdravých dobrovolníků je inhibiční potenciál mirabegronu vůči CYP2D6 mírný a aktivita CYP2D6 se obnovuje během 15 dnů po ukončení užívání mirabegronu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 90 % zvýšení  $C_{\max}$  a 229 % zvýšení AUC jediné dávky metoprololu. Opakované podání mirabegronu dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 79 % zvýšení  $C_{\max}$  a 241 % zvýšení AUC jediné dávky desipraminu.

Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6, jako jsou thioridazin, antiarytmika typu IC (např. flekainid, propafenon) a tricyklická antidepresiva (např. imipramin, desipramin). Zvýšení opatrnosti je doporučováno při současném podávání substrátů CYP2D6, u kterých je dávkování titrováno individuálně.

### *Účinek mirabegronu na transportéry*

Mirabegron je slabý inhibitor P-gp. U zdravých dobrovolníků mirabegron zvýšil u substrátu P-gp digoxinu  $C_{\max}$  o 29 % a AUC o 27 %. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci mirabegronu a digoxinu, má být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Při kombinaci mirabegronu se substráty citlivými k P-gp, např. dabigatranem, má být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem.

### *Jiné interakce*

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce při současném podávání mirabegronu s terapeutickými dávkami solifenacinu, tamsulosinu, warfarinu, metforminu nebo v kombinaci s perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel. Žádná úprava dávkování se nedoporučuje.

Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením pulzové frekvence.

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Betmiga granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Těhotenství

Údaje o podávání mirabegronu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání léčivého přípravku Betmiga granule s prodlouženým

uvolňováním pro perorální suspenzi se v těhotenství nedoporučuje.

### Kojení

Mirabegron se vylučuje do mléka hlodavců, a proto se předpokládá, že bude přítomný v lidském mateřském mléce (viz bod 5.3). Nebyly provedeny žádné studie, které by posoudily vliv mirabegronu na tvorbu mléka u lidí, jeho přítomnost v lidském mateřském mléce nebo jeho účinky na kojené dítě.

V období kojení nemá být přípravek Betmiga granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním podáván.

### Fertilita

Nebyly zjištěny žádné s léčbou související účinky mirabegronu na fertilitu zvířat (viz bod 5.3). Vliv mirabegronu na lidskou fertilitu nebyl stanoven.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Betmiga granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost tablet s mirabegronem byla hodnocena u 8 433 dospělých pacientů s OAB, z nichž 5 648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu a 622 pacientů dostávalo mirabegron nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušila léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti.

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů léčených mirabegronem 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3 jsou tachykardie a infekce močových cest. Frekvence tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Frekvence infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %).

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorochní (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu u dospělých s OAB ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systému podle databáze MedDRA</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace	Infekce močových cest	Vaginální infekce Cystitida			
Psychiatrické poruchy					Insomnie* Stav zmatenosti*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy* Závrat*				
Poruchy oka			Edém očního víčka		
Srdeční poruchy	Tachykardie	Palpitace Fibrilace síní			
Cévní poruchy				Hypertenzní krize*	
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost* Zácpa* Průjem*	Dyspepsie Gastritida	Edém rtu		
Porucha jater a žlučových cest		Zvýšení GGT Zvýšení AST Zvýšení ALT			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka Vyrážka Makulózní vyrážka Papulózní vyrážka Pruritus	Leukocytoklastická vaskulitida Purpura Angioedém*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Otok kloubu			
Poruchy ledvin a močových cest			Močová retence*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vulvovaginální pruritus			
Vyšetření		Zvýšený krevní tlak			

\*na základě zkušeností z postmarketingového sledování

### Pediatrická populace

Bezpečnost perorální suspenze a tablet s mirabegronem byla hodnocena u 86 pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let s NDO v 52týdenní otevřené, podle výchozího stavu kontrolované multicentrické studii s titrací dávky. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly infekce močových cest, zácpa a nevolnost.

U pediatrických pacientů s NDO nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky.



Celkově je bezpečnostní profil u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

#### **4.9 Předávkování**

Mirabegron byl podáván zdravým dospělým dobrovolníkům v jednorázových dávkách až do 400 mg. Při této dávce hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly palpitace (1 ze 6 subjektů) a zvýšenou pulzovou frekvenci přesahující 100 úderů za minutu (bpm) (3 ze 6 subjektů). Opakované dávky mirabegronu až do 300 mg denně po dobu 10 dnů se při podání zdravým dospělým dobrovolníkům projeví zvýšením pulzové frekvence a systolického krevního tlaku.

Léčba předávkování má být symptomatická a podpůrná. V případě předávkování se doporučuje sledovat pulzovou frekvenci, krevní tlak a EKG.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léky na časté močení a inkontinenci, ATC kód: G04BD12.

#### Mechanismus účinku

Mirabegron je účinný a selektivní agonista beta-3-adrenoreceptorů. Mirabegron prokázal uvolnění hladkého svalstva močového měchýře v potkaní a lidské izolované tkáni, zvýšení koncentrace cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) ve tkáni močového měchýře potkanů a prokázal relaxační účinek na potkaních funkčních modelech močového měchýře. Mirabegron zvýšil průměrný objem vyloučené moči za jedno močení a snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by měl vliv na mikční tlak nebo močové reziduum na potkaních modelech hyperaktivity močového měchýře. U opičího modelu vykázal mirabegron snížení častého močení. Tyto výsledky naznačují, že mirabegron zlepšuje jímací funkci zadržování moči tím, že stimuluje beta-3-adrenoreceptory v močovém měchýři.

Během jímací fáze, kdy se moč hromadí v močovém měchýři, převládá stimulace sympatických nervů. Noradrenalin se uvolňuje z nervových zakončení, což vede převážně k aktivaci beta-adrenoreceptorů ve svalstvu močového měchýře, a tedy k uvolnění hladkého svalstva močového měchýře. Během mikční fáze je močový měchýř ovládán převážně parasympatickou nervovou soustavou. Acetylcholin uvolněný z pánevních nervových zakončení stimuluje cholinergní receptory M2 a M3, čímž navozuje kontrakci močového měchýře. Aktivace dráhy M2 také inhibuje nárůst cAMP vyvolaný prostřednictvím beta-3-adrenoreceptorů. Proto by stimulace beta-3-adrenoreceptorů neměla zasahovat do procesu močení. To bylo potvrzeno u potkanů s částečnou obstrukcí močové trubice, kde mirabegron snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by ovlivnil objem vyloučené moči za jedno močení, mikční tlak nebo objem reziduální moči.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Urodynamika*

Mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů u mužů s příznaky dolních cest močových (LUTS) a subvezikální obstrukcí dolních močových cest (BOO) neprokázal žádný vliv na parametry cystometrie a byl bezpečný a dobře snášen. Účinky mirabegronu na maximální průtok a tlak detruzoru při maximálním proudu moči byly hodnoceny v této urodynamické studii zahrnující 200 mužských pacientů s LUTS a BOO. Podávání mirabegronu v dávkách 50 mg a 100 mg

jednou denně po dobu 12 týdnů nemělo nežádoucí účinek na maximální průtok ani tlak detruzoru při maximálním proudu moči. V této studii u mužských pacientů s LUTS/BOO činila upravená průměrná (SE) změna v reziduálním objemu po vymočení (v ml) od výchozího stavu do ukončení léčby 0,55 (10,702) pro placebo skupinu, 17,89 (10,190) pro skupinu léčenou mirabegronem 50 mg a 30,77 (10,598) pro skupinu léčenou mirabegronem 100 mg.

#### *Vliv na QT interval*

Mirabegron v dávkách 50 mg nebo 100 mg neměl žádný vliv na QT interval individuálně korigovaný na srdeční frekvenci (QTcI interval) při hodnocení buď podle pohlaví, nebo podle celkové skupiny.

V provedené QT studii (TQT) (n = 164 zdravých dobrovolníků a n = 153 zdravých dobrovolnic s průměrným věkem 33 let) byl hodnocen vliv opakovaného perorálního podání mirabegronu v indikované dávce (50 mg jednou denně) a dvou supratherapeutických dávkách (100 a 200 mg jednou denně) na QTcI interval. Supratherapeutické dávky představují přibližně 2,6násobek, resp. 6,5násobek expozice terapeutické dávky. Jako pozitivní kontrola byla použita jediná dávka 400 mg moxifloxacinu. Každá výše dávky mirabegronu a moxifloxacinu byla hodnocena v samostatných léčebných skupinách, přičemž každá zahrnovala kontrolu placebem (paralelní zkřížené uspořádání). U mužů i u žen, kterým byl podáván mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg, nepřesáhla horní mez jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti 10 ms v žádném časovém okamžiku pro největší časově odpovídající průměrný rozdíl oproti placebo v QTcI intervalu. U žen, kterým byl podáván mirabegron v dávce 50 mg, byl průměrný rozdíl v QTcI intervalu oproti placebo 5 hodin po podání dávky 3,67 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 5,72 ms). U mužů činil rozdíl 2,89 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 4,90 ms). Při dávce mirabegronu 200 mg nepřesáhl u mužů QTcI interval 10 ms v žádném časovém okamžiku, zatímco u žen horní mez jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti překročila 10 ms mezi 0,5–6 hod, s maximálním rozdílem oproti placebo v 5. hodině, kdy průměrný účinek byl 10,42 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 13,44 ms). Výsledky pro QTcF a QTcIf byly konzistentní s QTcI.

V této TQT studii zvyšoval mirabegron srdeční frekvenci na EKG v závislosti na dávce, v rozsahu zkoumané dávky od 50 mg do 200 mg. Maximální průměrný rozdíl oproti placebo v srdeční frekvenci byl v rozmezí od 6,7 úderů za minutu (bpm) s mirabegronem 50 mg až do 17,3 bpm s mirabegronem 200 mg u zdravých jedinců.

#### *Účinky na pulzovou frekvenci a krevní tlak u dospělých pacientů s OAB*

U pacientů s OAB (průměrný věk 59 let), kteří dostávali mirabegron v dávce 50 mg jednou denně, byl ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 pozorován nárůst průměrného rozdílu oproti placebo přibližně o 1 bpm u pulzové frekvence a přibližně o 1 mm Hg nebo méně u systolického krevního tlaku / diastolického krevního tlaku (SBP/DBP). Změny pulzové frekvence a krevního tlaku jsou reverzibilní po ukončení léčby.

#### *Účinky na krevní tlak u pediatrických pacientů s NDO*

Mirabegron může u pediatrických pacientů zvýšit krevní tlak. Zvýšení krevního tlaku může být větší u dětí (ve věku od 3 do méně než 12 let) než u dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let). Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté během léčby mirabegronem pravidelně sledován.

#### *Účinek na nitrooční tlak (IOP)*

Mirabegron v dávce 100 mg jednou denně nezvýšil IOP u zdravých dospělých jedinců po 56 dnech léčby. Ve studii fáze 1, která hodnotila účinek mirabegronu na IOP pomocí Goldmannovy aplanační tonometrie u 310 zdravých subjektů, nebyla dávka mirabegronu 100 mg horší než placebo u primárního cílového parametru rozdílu léčby v průměrné změně IOP oproti výchozímu stavu do 56. dne u pacientů s průměrným IOP; horní mez oboustranného 95 % CI rozdílu léčby mezi mirabegronem 100 mg a placebem byla 0,3 mm Hg.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Hyperaktivní močový měchýř u dospělých pacientů*

Účinnost mirabegronu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem

kontrolovaných, 12týdenních studiích fáze 3 pro léčbu hyperaktivního močového měchýře s příznaky urgencye a frekvence, s inkontinencí nebo bez ní. Do studií byly zařazeny ženy (72 %) a muži (28 %) v průměrném věku 59 let (rozpětí 18–95 let). Studovaná populace se skládala z přibližně 48 % pacientů dosud neléčených antimuskariny a také z přibližně 52 % pacientů dříve léčených antimuskariny. V jedné studii dostávalo 495 pacientů aktivní kontrolu (tolterodin s prodlouženým uvolňováním).

Koprimární cílové parametry účinnosti byly (1) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu epizod inkontinence za 24 hodin a (2) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu mikcí za 24 hodin na základě 3denního mikčního deníku. Mirabegron prokázal statisticky významně větší zlepšení v porovnání s placebem u obou koprimárních cílových parametrů, jakož i u sekundárních cílových parametrů (viz tabulky 3 a 4).

**Tabulka 3: Koprimární a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro společné studie u dospělých**

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (koprimární)</b>		
n	878	862
Průměrný výchozí stav	2,73	2,71
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,10	-1,49
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimární)</b>		
n	1 328	1 324
Průměrný výchozí stav	11,58	11,70
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,20	-1,75
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 328	1 322
Průměrný výchozí stav	159,2	159,0
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	9,4	21,4
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrná hladina urgencye (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 325	1 323
Průměrný výchozí stav	2,39	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,15	-0,26
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)</b>		
n	858	834
Průměrný výchozí stav	2,42	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,98	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 324	1 320

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrný výchozí stav	5,61	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,29	-1,93
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 195	1 189
Průměrný výchozí stav	4,87	4,82
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	1,25	2,01
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95 % CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-hodnota	--	< 0,001†

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa/Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa/NA).

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a studie.

† Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

‡ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užívali nejméně 1 dávku dvojité zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

CI: Interval spolehlivosti.

**Tabulka 4: Koprimary a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro studie 046, 047 a 074 u dospělých**

Parametr	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (koprimary)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Průměrný výchozí stav	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-hodnota	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimary)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Průměrný výchozí stav	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42

Parametr	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-hodnota	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
<b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Průměrný výchozí stav	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % interval spolehlivosti	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-hodnota	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
<b>Průměrná hladina urgency (FAS) (sekundární)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Průměrný výchozí stav	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-hodnota	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
<b>Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Průměrný výchozí stav	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-hodnota	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
<b>Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Průměrný výchozí stav	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-hodnota	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
<b>Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388

Parametr	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrný výchozí stav	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % interval spolehlivosti	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-hodnota	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a zeměpisné oblasti.

† Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

‡ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

§ Nestatisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užili nejméně 1 dávku dvojité zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

Mirabegron 50 mg jednou denně byl účinný v prvním měřeném časovém bodu 4. týdne a účinnost byla zachována po celou dobu 12týdenního období léčby. Randomizovaná, aktivně kontrolovaná, dlouhodobá studie prokázala, že účinnost byla zachována po celé 1leté období léčby.

#### Subjektivní zlepšení v kvalitě života

Ve třech 12týdenních, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 vedla léčba příznaků OAB mirabegronem podávaným jednou denně ke statisticky významnému zlepšení oproti placebu u následujících měření kvality života: spokojenost s léčbou a obtěžující příznaky.

#### Účinnost u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariny nebo bez ní

Účinnost byla prokázána u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariny i bez ní. Krom toho prokázal mirabegron účinnost u pacientů, kteří předtím přerušili léčbu OAB antimuskariny kvůli nedostatečnému účinku (viz tabulka 5).

**Tabulka 5: Koprimary cílové parametry účinnosti u dospělých pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariny**

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
<b>Pacienti s předchozí léčbou OAB antimuskariny</b>					
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Průměrný výchozí stav	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Průměrný výchozí stav	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
<b>Pacienti s předchozí léčbou OAB antimuskariny, kteří léčbu přerušili kvůli nedostatečnému účinku</b>					
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Průměrný výchozí stav	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Průměrný výchozí stav	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa/Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa/NA).

- \* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví, studie, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro společné studie a průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví, zeměpisné oblasti, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro studii 046.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užívali nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

#### *Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrických pacientů*

Účinnost perorální suspenze a tablet s mirabegronem byla hodnocena v 52týdenní otevřené, podle výchozího stavu kontrolované multicentrické studii s titrací dávky k léčbě NDO u pediatrických pacientů. Pacienti měli diagnózu NDO s mimovolnými kontrakcemi detruzoru s tlakem detruzoru vyšším než 15 cm H<sub>2</sub>O a byla jim provedena čistá intermitentní katetrizace (CIC). Pacienti s hmotností ≥ 35 kg dostávali tablety a pacienti s hmotností < 35 kg (nebo ≥ 35 kg, ale nesnášející tablety) dostávali perorální suspenzi. U všech pacientů byl mirabegron podáván perorálně jednou denně s jídlem. Zahajovací dávka (PED25) byla 25mg tableta nebo objem perorální suspenze 3–6 ml (v závislosti na hmotnosti pacienta). Tato dávka byla titrována na PED50, 50mg tabletu nebo objem perorální suspenze 6–11 ml (v závislosti na tělesné hmotnosti). Období titrované dávky trvalo maximálně 8 týdnů a bylo následováno obdobím udržovací dávky trvajícím alespoň 52 týdnů.

Mirabegron dostalo celkem 86 pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let. Z nich 71 pacientů dokončilo léčbu do 24. týdne a 70 dokončilo léčbu do 52. týdne. Celkem 68 pacientů mělo platná urodynamická měření k vyhodnocení účinnosti. Studovaná populace zahrnovala 39 (45,3 %) mužů a 47 (54,7 %) žen. Optimalizovaná udržovací dávka v této studijní populaci zahrnovala 94 % pacientů s maximální dávkou a 6 % pacientů se zahajovací dávkou.

Nejčastějšími (u více než 10 % všech pacientů) základními onemocněními souvisejícími s NDO u dětí a dospívajících účastnících se této studie byly vrozená anomálie centrálního nervového systému

(54,5 % u dětí a 48,4 % u dospívajících), meningomyelokéla (27,3 % u dětí a 19,4 % u dospívajících) a spina bifida (10,9 % u dětí a 12,9 % u dospívajících). U dospívajících mělo 12,9 % poranění míchy.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna oproti výchozímu stavu v maximální cystometrické kapacitě (MCC) po 24 týdnech léčby mirabegronem. Zlepšení v MCC byla pozorována u všech skupin pacientů (viz tabulka 6).

**Tabulka 6: Primární cílový parametr účinnosti u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Maximální cystometrická kapacita (ml)</b>		
Výchozí stav	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. týden	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Změna oproti výchozímu stavu	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % interval spolehlivosti	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

\* N je počet pacientů, kteří užívali alespoň jednu dávku a u nichž byly zaznamenány platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a v 24. týdnu.

Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly změna oproti výchozímu stavu v compliance močového měchýře, počtu kontrakcí hyperaktivního detruzoru, tlaku detruzoru na konci plnění močového měchýře, objemu močového měchýře před první kontrakcí detruzoru, maximálním katetrizovaným objemu moči za den a počtu epizod s únikem za den po 24 týdnech léčby mirabegronem (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Sekundární cílové parametry účinnosti u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Compliance močového měchýře (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. týden	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Změna oproti výchozímu stavu	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % interval spolehlivosti	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
<b>Počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. týden	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Změna oproti výchozímu stavu	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % interval spolehlivosti	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
<b>Tlak detruzoru (cm H<sub>2</sub>O) na konci plnění močového měchýře†</b>		
Výchozí stav	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. týden	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Změna oproti výchozímu stavu	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % interval spolehlivosti	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
<b>Objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. týden	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Změna oproti výchozímu stavu	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % interval spolehlivosti	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
<b>Maximální katetrizovaný objem moči za den (ml)†</b>		
Výchozí stav	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. týden	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Změna oproti výchozímu stavu	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)



Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Compliance močového měchýře (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
95 % interval spolehlivosti	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
<b>Počet epizod s únikem moči za den†</b>		
Výchozí stav	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. týden	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Změna oproti výchozímu stavu	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % interval spolehlivosti	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

\* N je počet pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku a u nichž byly zaznamenány platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a v 24. týdnu.

† Počet pacientů (dětí/dospívajících) s údaji dostupnými z výchozího stavu a 24. týdne; compliance močového měchýře: n = 33/21; počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru: n = 36/22; tlak detruzoru na konci plnění močového měchýře: n = 36/22; objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru: n = 38/24; maximální katetrizovaný objem moči za den: n = 41/23; počet epizod s únikem moči za den: n = 26/21.

Cílové parametry dotazníku hlášené pacientem nebo klinickým lékařem zahrnovaly přijatelnost, změnu oproti výchozímu stavu v pediatrickém dotazníku inkontinence (the Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q), změnu oproti výchozímu stavu v škále celkového dojmu pacienta týkajícího se závažnosti (the Patient Global Impression of Severity Scale, PGI-S) a celkový dojem klinického lékaře týkající se změny (Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Cílové parametry dotazníku hlášené pacientem nebo klinickým lékařem u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Skóre pediatrického dotazníku inkontinence (PIN-Q)†</b>		
Výchozí stav	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. týden	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Změna oproti výchozímu stavu	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % interval spolehlivosti	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
<b>Skóre škály celkového dojmu pacienta týkajícího se závažnosti (PGI-S)†</b>		
Výchozí stav	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. týden	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Změna oproti výchozímu stavu	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % interval spolehlivosti	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
<b>Celkový dojem klinického lékaře týkající se změny (CGIC) v 24. týdnu, N (%)†</b>		
Výrazně velká změna k lepšímu	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Velká změna k lepšímu	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimální změna k lepšímu	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Žádná změna	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimální změna k horšímu	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Velká změna k horšímu	0	0
Výrazně velká změna k horšímu	0	0

\* N je počet pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku a u nichž byly zaznamenány platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a v 24. týdnu.

† Počet pacientů (dětí/dospívajících) s údaji dostupnými z výchozího stavu a 24. týdne; skóre PIN-Q: n = 24/21, celkové skóre PGI-S: n = 25/22; celkový CGI-C v 24. týdnu: n = 41/24.

Evropská agentura pro léčivé přípravky zrušila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Betmiga granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi u všech podskupin pediatrické populace u „léčby idiopatického hyperaktivního močového měchýře“ (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

#### *Tablety*

#### Dospělí

Po perorálním podání mirabegronu u zdravých dospělých dobrovolníků se mirabegron vstřebává až do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) mezi 3. a 4. hodinou. Absolutní biologická dostupnost se zvýšila z 29 % při dávce 25 mg na 35 % při dávce 50 mg. Průměrná hodnota  $C_{max}$  a AUC se zvýšila více než dávka proporcionálně v celém rozpětí dávkování. V celkové populaci dospělých mužů a žen zvýšilo 2násobné zvýšení dávky z 50 mg na 100 mg mirabegronu hodnoty  $C_{max}$  přibližně 2,9násobně a  $AUC_{tau}$  2,6násobně, zatímco 4násobné zvýšení dávky z 50 mg na 200 mg mirabegronu zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  přibližně 8,4krát a  $AUC_{tau}$  6,5krát. Ustálené koncentrace jsou dosaženy do 7 dnů při dávkování mirabegronu jednou denně. Po každodenním podání jednou denně je plazmatická expozice mirabegronu v ustáleném stavu přibližně dvojnásobná, než jaká byla pozorována po podání jediné dávky.

#### *Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Medián hodnot  $T_{max}$  mirabegronu po perorálním podání jediné dávky perorální suspenze nebo tablet s mirabegronem u pacientů ve stavu po jídle byl 4–5 hodin. Populační farmakokinetická analýza předpověděla, že medián hodnot  $T_{max}$  perorální suspenze nebo tablet s mirabegronem v rovnovážném stavu byl 3–4 hodiny.

Biologická dostupnost perorální suspenze je nižší než u tablet. Poměr průměrné expozice ( $AUC_{tau}$ ) u populace užívající perorální suspenzi vůči populaci užívající tablety je přibližně 45 %.

### Vliv jídla na absorpci

#### *Tablety*

#### Dospělí

Současné podání 50mg tablety s jídlem s vysokým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu  $C_{max}$  o 45 % a AUC o 17 %. Jídlo s nízkým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu  $C_{max}$  o 75 % a AUC o 51 %. Ve studiích fáze 3 u dospělých byl mirabegron podáván s jídlem nebo nezávisle na jídle a prokázal bezpečnost i účinnost. Proto lze mirabegron užívat v doporučené dávce s jídlem nebo nezávisle na jídle.

#### *Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Model populační farmakokinetiky předpověděl, že pacienti, kteří dostávají mirabegron ve stavu po jídle budou mít 44,7 %  $AUC_{tau}$  v rovnovážném stavu ve srovnání se stejnou dávkou podanou ve stavu na lačno. Tato hodnota souhlasí s výsledky  $AUC_{inf}$  pozorovanými ve studiích mirabegronu hodnotících účinky jídla na jednorázovou dávku. V pediatrické studii fáze 3 byl mirabegron podáván s jídlem

a prokázal bezpečnost i účinnost. Doporučené dávkování vychází z expozičních očekávaných ve stavu po jídle. Proto musí být mirabegron u pediatrických pacientů užíván s jídlem v doporučené dávce.

## Distribuce

### *Tablety*

### Dospělí

Mirabegron je rozsáhle distribuován v organismu. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) je přibližně 1 670 l. Mirabegron se váže (přibližně 71 %) na proteiny lidské plazmy a vykazuje středně vysokou afinitu k albuminu a alfa-1 kyselému glykoproteinu. Mirabegron proniká do erytrocytů. Koncentrace  $^{14}\text{C}$ -mirabegronu v erytrocytech *in vitro* byly asi 2násobně vyšší než v plazmě.

### *Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

### Pediatrická populace

Distribuční objem mirabegronu byl relativně velký a zvyšoval se se zvyšující se tělesnou hmotností v souladu s alometrickými principy na základě populační farmakokinetické analýzy. Věk, pohlaví a populace pacientů neměly na distribuční objem po zohlednění možných rozdílů v tělesné hmotnosti žádný vliv.

## Biotransformace

Mirabegron se metabolizuje více cestami, které zahrnují dealkylaci, oxidaci, (přímou) glukuronidaci a amidovou hydrolyzu. Mirabegron je hlavní cirkulující složkou po podání jediné dávky  $^{14}\text{C}$ -mirabegronu. V lidské plazmě u dospělých byly pozorovány dva hlavní metabolity; oba jsou glukuronidy fáze 2, které představují 16 % a 11 % celkové expozice. Tyto metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Na základě studií *in vitro* se nezdá, že mirabegron inhibuje metabolismus současně podávaných přípravků metabolizovaných následujícími enzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1, protože mirabegron v klinicky relevantních koncentracích neinhiboval aktivitu těchto enzymů. Mirabegron neindukoval CYP1A2 ani CYP3A. Předpokládá se, že mirabegron nezpůsobuje klinicky relevantní inhibici transportu léku zprostředkovaného OCT.

Ačkoli studie *in vitro* naznačují úlohu CYP2D6 a CYP3A4 při oxidačním metabolismu mirabegronu, výsledky *in vivo* ukazují, že tyto izoenzymy hrají omezenou roli v celkové eliminaci. Studie *in vitro* a *ex vivo* ukázaly, že do metabolismu mirabegronu jsou zapojeny kromě CYP3A4 a CYP2D6 také butyrylcholinesteráza, UGT a pravděpodobně i alkoholdehydrogenáza (ADH).

### *Polymorfismus CYP2D6*

U zdravých dospělých jedinců, kteří v důsledku genotypu pomalu metabolizují substráty CYP2D6 (používaných jako náhrada za inhibitory CYP2D6), byly průměrné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{inf}$  jediné dávky 160 mg mirabegronu s okamžitým uvolněním (IR) o 14 % a 19 % vyšší než u rychle metabolizujících jedinců, což naznačuje, že genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu. Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u dospělých pacientů, kteří pomalu metabolizují CYP2D6, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

## Eliminace

### *Tablety*

### Dospělí

Celková tělesná clearance ( $CL_{tot}$ ) z plazmy je přibližně 57 l/h. Terminální eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je přibližně 50 hodin. Renální clearance ( $CL_R$ ) je přibližně 13 l/h, což odpovídá téměř 25 % hodnoty  $CL_{tot}$ . Renální eliminace mirabegronu probíhá primárně prostřednictvím aktivní tubulární sekrece spolu s glomerulární filtrací. Vylučování nezměněného mirabegronu močí závisí na dávce a pohybuje se přibližně od 6,0 % po denní dávce 25 mg až do 12,2 % po denní dávce 100 mg. Po podání 160 mg  $^{14}C$ -mirabegronu zdravým dospělým dobrovolníkům bylo přibližně 55 % radionuklidu získáno zpět v moči a 34 % ve stolici. Nezměněný mirabegron odpovídal za 45 % radioaktivity moči, což ukazuje na přítomnost metabolitů. Nezměněný mirabegron odpovídal za většinu radioaktivity ve stolici.

*Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Vznikl předpoklad, že clearance mirabegronu se zvyšuje se zvyšující se tělesnou hmotností, v souladu s alometrickými principy na základě populační farmakokinetické analýzy. Parametr zdánlivé clearance byl významně ovlivněn dávkou, lékovou formou a účinky jídla na relativní biologickou dostupnost. Hodnoty zdánlivé clearance byly vysoce proměnné, ale obecně podobné u dětí a dospívajících, navzdory rozdílům v tělesné hmotnosti, v důsledku těchto účinků na biologickou dostupnost.

#### Věk

*Tablety*

#### Dospělí

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC mirabegronu a jeho metabolitů po opakované perorální dávce u starších dobrovolníků ( $\geq 65$  let) byly podobné jako u mladších dobrovolníků (18–45 let).

*Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Nepředpokládalo se, že u pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let by měl věk nějaký vliv na klíčové farmakokinetické parametry mirabegronu po zohlednění rozdílů v tělesné hmotnosti. Modely zahrnující věk nevedly k významným zlepšením pediatrického modelu populační farmakokinetiky, což značí, že zahrnutí tělesné hmotnosti bylo dostatečné, aby obsáhlo rozdíly ve farmakokinetice mirabegronu vyplývající z věku.

#### Pohlaví

*Tablety*

#### Dospělí

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC jsou přibližně o 40 % až 50 % vyšší u žen než u mužů. Rozdíly mezi pohlavími v hodnotách  $C_{max}$  a AUC jsou připisovány rozdílům v tělesné hmotnosti a v biologické dostupnosti.

*Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Pohlaví nemá významný vliv na farmakokinetiku mirabegronu u pediatrické populace dětí ve věku od 3 do méně než 18 let.

#### Rasa

Farmakokinetika mirabegronu u dospělých není ovlivněna rasou.

#### Porucha funkce ledvin

Po podání jediné dávky 100 mg mirabegronu u dospělých dobrovolníků s mírnou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se průměrná hodnota mirabegronu  $C_{max}$  zvýšila o 6 % a AUC o 31 % ve srovnání s dospělými dobrovolníky s normální funkcí ledvin. U dospělých dobrovolníků se středně závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) hodnota  $C_{max}$  vzrostla o 23 % a AUC o 66 %. U dospělých dobrovolníků se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byla průměrná hodnota  $C_{max}$  vyšší o 92 % a AUC o 118 %. Mirabegron nebyl studován u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ani u pacientů vyžadujících hemodialýzu.

#### Porucha funkce jater

Po podání jediné dávky 100 mg mirabegronu u dospělých dobrovolníků s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) se průměrná hodnota mirabegronu  $C_{max}$  zvýšila o 9 % a AUC o 19 % ve srovnání s dospělými dobrovolníky s normální funkcí jater. U dospělých dobrovolníků se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B) byla průměrná hodnota  $C_{max}$  o 175 % vyšší a AUC o 65 % vyšší. Mirabegron nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické studie identifikovaly cílové orgány toxicity, které jsou v souladu s klinickými pozorováními. Přechodné zvýšení hodnot jaterních enzymů a změny hepatocytů (nekróza a pokles částic glykogenu) byly pozorovány u potkanů a byly zaznamenány snížené plazmatické hladiny leptinu. Zvýšení srdeční frekvence bylo pozorováno u potkanů, králíků, psů a opic. Studie genotoxicity a karcinogenity neprokázaly žádný genotoxický ani karcinogenní potenciál *in vivo*.

Mirabegron neměl žádný znatelný účinek na hladiny gonádotropních nebo pohlavních steroidních hormonů. Dále nebyl pozorován žádný dopad na fertilitu u subletálních dávek (ekvivalent 19násobku maximální humánní doporučené dávky (MHRD)). Hlavní zjištění ve studiích embryofetálního vývoje králíků byly malformace srdce (dilatovaná aorta, kardiomegalie) při systémové expozici 36násobně vyšší, než byla pozorovaná expozice při MHRD. Dále byly zjištěny malformace plic (chybějící přídatný plicní lalok) a zvýšená postimplantační ztráta u králíků při systémové expozici 14násobně vyšší než při dodržení MHRD, zatímco u potkanů byly popsány reverzibilní účinky na osifikaci (zvlněná žebra, opožděná osifikace, snížený počet osifikovaných sternbrae, metakarpů nebo metatarzů) při systémové expozici 22násobně vyšší, než je MHRD. Zaznamenaná embryofetální toxicita se vyskytla při dávkách spojených s maternální toxicitou. Ukázalo se, že kardiovaskulární malformace, které se vyskytly u králíků, mohou být ovlivněny aktivací beta-1-adrenoreceptorů.

Celkový bezpečnostní profil pozorovaný u nedospělých potkanů byl srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělých zvířat.

Studie bezpečnosti opakované dávky provedené u nedospělých potkanů neprokázaly žádný účinek na fyzický vývoj nebo pohlavní dospívání. Podávání mirabegronu od odstavení až po pohlavní dospělost nemělo žádný účinek na schopnost páření, fertilitu nebo embryofetální vývoj. Podávání mirabegronu u nedospělých potkanů zvýšilo lipolýzu a spotřebu krmiva.

Farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně označeným mirabegronem ukázaly, že mateřská látka a/nebo její metabolity jsou vylučovány do mléka potkanů v hodnotách, které byly 4 hodiny po podání přibližně 1,7krát vyšší než v plazmě (viz bod 4.6).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-polystyrensulfonyl  
Zředěná kyselina chlorovodíková  
Xanthanová klovatina  
Hypromelóza  
Mannitol (E421)  
Magnesium-stearát  
Draselná sůl acesulfamu  
Methylparaben (E218)  
Ethylparaben (E214)  
Simetikon  
Hydrát koloidního oxidu křemičitého

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená lahev

3 roky

#### Po rekonstituci

Rekonstituovanou suspenzi uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů od data přípravy suspenze. Chraňte před chladem nebo mrazem.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Lahev uchovávejte v neotevřeném váčku, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, až do doby rekonstituce.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Existují dva typy balení granulí pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga a oba se dodávají s obsahem několika částí nezbytných pro rekonstituci. Jeden typ obsahuje:

- V krabičce: váček, 5ml stříkačku pro perorální podání, adaptér a příbalovou informaci
- Ve váčku: odměrku, jantarovou polyethyltereftalátovou (PET) lahev (118 ml) s polypropylenovým (PP) šroubovacím víčkem a vysoušedlo

Druhý typ obsahuje:

- V krabičce: váček, 5ml stříkačku pro perorální podání, adaptér a příbalovou informaci
- Ve váčku: jantarovou polyethyltereftalátovou (PET) lahev (118 ml) s polypropylenovým (PP) šroubovacím víčkem a vysoušedlo

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Odměrka má stupnici po 10 ml (max 60 ml) a stříkačka pro perorální podání má stupnici po 0,1 ml a 0,5 ml (max. 5 ml).

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Uchovávejte stříkačku pro perorální podání a adaptér v čistém a suchém prostředí a chráňte je před slunečním světlem a teplem.

K rekonstituci granulí před podáním použijte odměrku (je-li součástí balení) (viz pokyny k rekonstituci níže). Po rekonstituci pomocí 100 ml vody je perorální suspenze světle hnědavě žlutá.

Po rekonstituci granulí lahev před každým použitím intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty. Stříkačka pro perorální podání dodávaná s granulemi pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga musí být použita s adaptérem, aby se naměřila a podala správná dávka.

### Pokyny k rekonstituci

1. Otevřete krabičku a vyjměte váček, stříkačku a adaptér. Lahev ponechte v neotevřeném váčku až do doby rekonstituce.
2. Jste-li připraven(a) provést rekonstituci, otevřete váček a vyjměte lahev a odměrku.
3. Prázdný váček a vysoušedlo vyhoďte. Vysoušedlo neotevírejte ani nejezte.
4. Několikrát ťukněte na horní část zavřené lahve, abyste uvolnil(a) granule.
5. Umístěte lahev na rovný povrch a odstraňte víčko.
6. Odměřte celkem 100 ml vody a nalijte ji do lahve. Máte-li k dispozici odměrku, použijte ji k naměření 50 ml vody a tento objem vody nalijte do lahve. Znovu použijte odměrku k naměření dalších 50 ml vody a tuto vodu nalijte do lahve.
7. Uzavřete lahev víčkem. Ihned intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty a poté nechte 10 až 30 minut odstát. Znovu intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty.
8. Na štítek lahve zaznamenejte datum 28 dnů od data rekonstituce.
9. Umístěte lahev na rovný povrch a odstraňte víčko.
10. Pevně zatlačte adaptér do hrdla lahve.
11. Ujistěte se, že horní část adaptéru je zarovnaná s horní částí hrdla lahve. Adaptér musí zůstat v hrdle lahve až do konce 28denní doby použitelnosti.
12. Uzavřete lahev víčkem.

### Čištění stříkačky pro perorální podání

Po použití vyčistěte stříkačku pro perorální podání teplou vodou. Stříkačku pro perorální podání lze používat po prvním otevření během celé 28denní doby použitelnosti (viz bod 6.3).

### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Po 28 dnech od rekonstituce veškerý zbývající léčivý přípravek vyhoďte.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/12/809/019  
EU/1/12/809/020

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. prosince 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Nizozemsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO BLISTRY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
mirabegronum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje mirabegronum 25 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet s prodlouženým uvolňováním  
20 tablet s prodlouženým uvolňováním  
30 tablet s prodlouženým uvolňováním  
50 tablet s prodlouženým uvolňováním  
60 tablet s prodlouženým uvolňováním  
90 tablet s prodlouženým uvolňováním  
100 tablet s prodlouženým uvolňováním  
200 tablet s prodlouženým uvolňováním

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tabletu polykejte vcelku. Nedělte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/809/001	10 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/002	20 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/003	30 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/004	60 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/005	90 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/006	200 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/015	50 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/016	100 tablet s prodlouženým uvolňováním

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

betmiga 25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA PRO BLISTRY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
mirabegronum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK)

Jedna tableta obsahuje mirabegronum 50 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet s prodlouženým uvolňováním  
20 tablet s prodlouženým uvolňováním  
30 tablet s prodlouženým uvolňováním  
50 tablet s prodlouženým uvolňováním  
60 tablet s prodlouženým uvolňováním  
90 tablet s prodlouženým uvolňováním  
100 tablet s prodlouženým uvolňováním  
200 tablet s prodlouženým uvolňováním

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tabletu polykejte vcelku. Nedělte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/809/008	10 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/009	20 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/010	30 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/011	60 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/012	90 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/013	200 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/017	50 tablet s prodlouženým uvolňováním
EU/1/12/809/018	100 tablet s prodlouženým uvolňováním

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

betmiga 50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
mirabegronum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
mirabegronum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>**

Lot

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betmiga 8 mg/ml granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním  
mirabegron

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahev obsahuje 830 mg mirabegronu.  
Po rekonstituci obsahuje jedna lahev 105 ml perorální suspenze. Jeden ml perorální suspenze obsahuje 8 mg mirabegronu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje (E214) a (E218).  
Více informací naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním.  
1 lahev obsahuje 8,3 g granulí.  
1 lahev a 1 odměrka ve vaku, 5 ml stříkačka pro perorální podání, 1 adaptér  
105 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Pro perorální podání po rekonstituci pomocí 100 ml vody  
Před každým použitím intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo neotevírejte ani nejezte.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Rekonstituovanou suspenzi uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů od rekonstituce. Chraňte před chladem nebo mrazem.

#### **9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Lahev uchovávejte v neotevřeném vácku, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, až do doby rekonstituce.

#### **10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Po 28 dnech nepoužitý léčivý přípravek vyhoďte.

#### **11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

#### **12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/809/019  
EU/1/12/809/020

#### **13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

#### **14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

#### **15. NÁVOD K POUŽITÍ**

#### **16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

betmiga 8 mg/ml

#### **17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

#### **18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**VÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Betmiga 8 mg/ml granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním  
mirabegron

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním.  
1 lahev  
105 ml

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Vysoušedlo nejezte.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Lahev uchovávejte v uzavřeném váčku až do rekonstituce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHEV

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Betmiga 8 mg/ml granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním  
mirabegron

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahev obsahuje 830 mg mirabegronu.  
Po rekonstituci obsahuje jedna lahev 105 ml perorální suspenze. Jeden ml perorální suspenze obsahuje 8 mg mirabegronu.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje ethylparaben (E214) a methylparaben (E218).

Více informací naleznete v příbalové informaci.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Pro perorální podání po rekonstituci pomocí 100 ml vody  
Před každým použitím intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

Rekonstituovanou suspenzi uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů od data rekonstituce. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Zlikvidujte po: \_\_\_\_\_

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Lahev uchovávejte v neotevřeném vaku, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, až do doby rekonstituce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Po 28 dnech nepoužitý léčivý přípravek vyhoďte.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/809/019  
EU/1/12/809/020

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním mirabegronum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Betmiga a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Betmiga užívat
3. Jak se přípravek Betmiga užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Betmiga uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Betmiga a k čemu se používá**

Přípravek Betmiga obsahuje léčivou látku mirabegron. Je to látka uvolňující napětí svalstva a tím působící relaxačně na svalstvo močového měchýře (takzvaný agonista beta 3-adrenoreceptorů), snižuje aktivitu hyperaktivního močového měchýře a léčí související příznaky a snižuje neurogenní hyperaktivitu detruzoru.

Přípravek Betmiga se používá k:

- léčbě příznaků stavu zvaného hyperaktivní močový měchýř u dospělých.
- Tyto příznaky zahrnují: náhlou potřebu vyprázdnit močový měchýř (tzv. urgencye), nutnost vyprazdňovat močový měchýř častěji, než je obvyklé (tzv. zvýšená frekvence močení), neschopnost ovládat vyprazdňování močového měchýře (tzv. urgentní inkontinence).
- léčbě stavu zvaného neurogenní hyperaktivita detruzoru u dětí ve věku od 3 do 18 let. Neurogenní hyperaktivita detruzoru je stav, při kterém dochází k mimovolním stahům močového měchýře v důsledku vrozeného stavu nebo poranění nervů, které ovládají močový měchýř. Pokud je tento stav neléčen, neurogenní hyperaktivita detruzoru může vést k poškození močového měchýře a/nebo ledvin. Přípravek Betmiga se používá ke zvýšení množství moči, které Váš močový měchýř pojme, a ke snížení úniku moči.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Betmiga užívat**

##### **Neužívejte přípravek Betmiga**

- jestliže jste alergický(á) na mirabegron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- máte-li velmi vysoký nekontrolovaný krevní tlak.

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Betmiga se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže máte problémy s vyprázdněním močového měchýře nebo máte-li slabý proud moči nebo pokud užíváte jiné léky k léčbě hyperaktivního močového měchýře nebo neurogení hyperaktivity detruzoru jako jsou anticholinergika,
- jestliže máte potíže s ledvinami nebo játry. Váš lékař Vám možná bude muset upravit dávku nebo Vám doporučí, abyste přípravek Betmiga neužíval(a), zvláště pokud užíváte léčivé přípravky jako itrakonazol, ketokonazol (plísňové infekce), ritonavir (HIV/AIDS), nebo klarithromycin (bakteriální infekce). Informujte svého lékaře, že užíváte tyto léčivé přípravky,
- jestliže máte abnormalitu na EKG (záznam srdeční činnosti) známou jako prodloužení QT intervalu nebo pokud užíváte nějaký lék, o němž je známo, že způsobuje prodloužení QT intervalu, jako
  - o léky, které se užívají na abnormální srdeční rytmus, jako chinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid a amiodaron;
  - o léky užívané na alergickou rýmu;
  - o antipsychotika (léky na duševní onemocnění) jako thioridazin, mesoridazin, haloperidol a chlorpromazin;
  - o antiinfektiva jako pentamidin, moxifloxacin, erytromycin a klaritromycin.

Přípravek Betmiga může způsobit zvýšení Vašeho krevního tlaku nebo může Váš krevní tlak zhoršit, pokud jste v minulosti měl(a) zvýšený krevní tlak. Je doporučeno, aby Vám lékař kontroloval krevní tlak, pokud užíváte tento lék.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím do 18 let věku k léčbě hyperaktivního močového měchýře, protože bezpečnost a účinnost přípravku Betmiga v této populaci nebyla stanovena.

Přípravek Betmiga se nesmí používat u dětí mladších 3 let k léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Betmiga**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Betmiga může ovlivnit působení jiných léků a jiné léky mohou ovlivnit účinek tohoto přípravku.

- Informujte svého lékaře, pokud užíváte thioridazin (lék na duševní onemocnění), propafenon nebo flekainid (léky na abnormální srdeční rytmus), imipramin nebo desipramin (léky používané k léčbě deprese). Tyto specifické léky mohou vyžadovat úpravu dávky od Vašeho lékaře.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte digoxin (lék na srdeční selhání nebo abnormální srdeční rytmus). Lékař Vám změří hladiny tohoto léku v krvi. Pokud bude hladina v krvi mimo doporučený rozsah, lékař Vám může dávku digoxinu upravit.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte dabigatran-etexilát (lék, který se používá ke snížení rizika ucpaní cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou vzniklou při abnormálním srdečním rytmu (fibrilaci síní) u pacientů s dalšími rizikovými faktory). Je možné, že Váš lékař bude muset upravit dávkování tohoto léku.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, nesmíte přípravek Betmiga užívat.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Je pravděpodobné, že tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka. Vy a Váš lékař byste měli rozhodnout, zda byste měla užívat přípravek Betmiga nebo kojit. Neměla byste dělat obojí.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neexistují žádné informace o tom, že by přípravek Betmiga měl vliv na Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **3. Jak se přípravek Betmiga užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### **POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH S HYPERAKTIVNÍM MOČOVÝM MĚCHÝŘEM**

Doporučená dávka přípravku je jedna 50 mg tableta podaná perorálně (ústí) jednou denně. Pokud máte potíže s ledvinami nebo játry, lékař možná bude muset snížit dávku na jednu 25 mg tabletu podanou perorálně jednou denně. Tento lék musíte zapíjet tekutinami a tabletu polykat celou. Tablety nedrťte ani nežvýkejte. Přípravek Betmiga můžete užívat s jídlem, nebo nezávisle na jídle.

#### **Použití u dětí a dospívajících (ve věku od 3 do 18 let) s neurogení hyperaktivitou detruzoru**

Užívejte tento lék perorálně (ústí) jednou denně. Tento lék musíte zapíjet tekutinami a tabletu polykat celou. Tablety nedrťte ani nežvýkejte. Přípravek Betmiga se má užívat s jídlem. Váš lékař Vám řekne, jakou dávku máte Vy/Vaše dítě užívat. Váš lékař vypočítá správnou dávku pro pacienta v závislosti na jeho tělesné hmotnosti. Pečlivě dodržujte jeho pokyny.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Betmiga, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), nebo pokud Vaše tablety náhodou užil někdo jiný, ihned kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo nemocnici a požádejte o radu.

Príznaky předávkování mohou zahrnovat silné bušení srdce, zvýšenou tepovou frekvenci nebo zvýšený krevní tlak.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Betmiga**

Jestliže jste zapomněl(a) užít Váš lék, vezměte si zmeškanou dávku, jakmile si vzpomenete. Pokud to je méně než 6 hodin před další plánovanou dávkou, dávku vynechejte a pokračujte s užíváním léku v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže vynecháte několik dávek, informujte svého lékaře a řiďte se jeho pokyny.

#### **Jestliže jste přestal(a) přípravek Betmiga užívat**

Neukončujte léčbu přípravkem Betmiga předčasně, jestliže nevidíte okamžitý účinek. Váš močový měchýř možná potřebuje nějaký čas k adaptaci. S užíváním tablet byste měl(a) pokračovat. Nepřestávejte je užívat, jakmile dojde ke zlepšení stavu močového měchýře. Ukončení léčby může vést k navrácení příznaků hyperaktivního močového měchýře nebo neurogení hyperaktivity detruzoru.

Nepřestávejte užívat přípravek Betmiga bez předchozí konzultace s lékařem, protože příznaky hyperaktivního močového měchýře nebo neurogení hyperaktivity detruzoru se mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky mohou zahrnovat nepravidelnou srdeční frekvenci (fibrilace síní). Jedná se o méně častý nežádoucí účinek (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob), ale pokud se tento nežádoucí účinek objeví, ihned přestaňte přípravek užívat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.

Pokud se u Vás vyskytne bolest hlavy, zvláště náhlá, (pulzující) bolest hlavy podobná migréně, oznamte to svému lékaři. Toto mohou být příznaky závažného zvýšení krevního tlaku.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

**Časté (mohou se vyskytnout u 1 z 10 osob)**

- infekce močových cest
- bolest hlavy
- závrať
- zvýšená srdeční frekvence (tachykardie)
- pocit na zvracení (nevolnost)
- zácpa
- průjem

**Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)**

- vaginální infekce
- infekce močového měchýře (cystitida)
- pocit bušení srdce (palpitace)
- potíže se srdečním rytmem (atriální fibrilace)
- zažívací potíže (dyspepsie)
- infekce žaludku (gastritida)
- svědění, vyrážka nebo kopřivka (urtica, vyrážka, makulární vyrážka, papulární vyrážka, pruritus)
- otékání kloubů
- svědění zevního genitálu u žen (vulvovaginální pruritus)
- zvýšený krevní tlak
- zvýšení hodnot jaterních enzymů (GGT, AST a ALT)

**Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob)**

- otok očních víček (edém očních víček)
- otok rtů (edém rtů)
- zánět drobných cév postihující převážně kůži (leukocytoklastická vaskulitida)
- malé fialové skvrny na kůži (purpura)
- otok hlubších vrstev kůže způsobený hromadící se tekutinou, který může postihnout jakoukoli část těla, včetně obličeje, jazyka a hrdla a může způsobit těžkosti s dýcháním (angioedém)
- neschopnost úplně vyprázdnit močový měchýř (retence moči)

**Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob)**

- závažně vysoký krevní tlak (hypertenzní krize)

**Není známo (z dostupných údajů nelze určit)**

- nespavost
- zmatenost

Betmiga může zvýšit možnost, že nebudete schopný(á) vyprázdnit močový měchýř, pokud máte obstrukci (překážku, blokádu) výtoku z močového měchýře nebo pokud užíváte jiné léky k léčbě hyperaktivního močového měchýře. Řekněte svému lékaři okamžitě, že nejste schopni (schopna) vyprázdnit Váš močový měchýř.

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Betmiga uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Betmiga obsahuje

- Léčivou látkou je mirabegronum.  
Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Jedna tableta obsahuje mirabegronum 25 mg.  
Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Jedna tableta obsahuje mirabegronum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou:  
Jádru tablety: makrogoly, hypromelosa, butylhydroxytoluen, magnesium-stearát  
Potah: hypromelosa, makrogol, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) (pouze 25 mg tablety).

### Jak přípravek Betmiga vypadá a co obsahuje toto balení

Betmiga 25 mg potahované tablety s prodlouženým uvolňováním jsou oválné, hnědé potahované tablety s vyraženým logem společnosti a „325“ na jedné straně.

Betmiga 50 mg potahované tablety s prodlouženým uvolňováním jsou oválné, žluté potahované tablety s vyraženým logem společnosti a „355“ na jedné straně.

Betmiga je k dispozici v Alu-Alu blistrech obsahujících 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 nebo 200 tablet.

Ve Vaší zemi nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

### Výrobce

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2

7942 JG Meppel  
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

**Lietuva**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +370 37 408 681

**България**

Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: + 359 2 862 53 72

**Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

**Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: + 420 221 401 500

**Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel.: + 36 1 577 8200

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf.: + 45 43 430355

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: + 30 210 8189900

**Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)89 454401

**Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Tel: + 31 (0)71 5455745

**Eesti**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +372 6 056 014

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 8772668

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Tel: + 34 91 4952700

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z.o.o.  
Tel.: + 48 225451 111

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: + 33 (0)1 55917500

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401300

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tel: +385 1670 0102

**România**

S.C. Astellas Pharma SRL  
Tel: + 40 (0)21 361 04 95

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: + 353 (0)1 4671555

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 14011400

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 4444 2157

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 (0)2 921381

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

**Κύπρος**

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: + 30 210 8189900

**Sverige**

Astellas Pharma AB

Tel: + 46 (0)40-650 15 00

**Latvija**

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 371 67 619365

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.



## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Betmiga 8 mg/ml granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním mirabegron**

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Betmiga a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Betmiga užívat
3. Jak se přípravek Betmiga užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Betmiga uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Betmiga a k čemu se používá**

Přípravek Betmiga obsahuje léčivou látku mirabegron. Je to látka uvolňující napětí svalstva močového měchýře (takzvaný agonista beta-3-adrenoreceptorů), čímž snižuje neurogenní hyperaktivitu (nadměrnou aktivitu) detruzoru (souboru svalů sloužících k vypuzování moče).

Přípravek Betmiga se používá k léčbě onemocnění zvaného neurogenní hyperaktivita detruzoru u dětí ve věku od 3 do méně než 18 let. Neurogenní hyperaktivita detruzoru je onemocnění, při kterém dochází k mimovolním kontrakcím močového měchýře v důsledku onemocnění, se kterým jste se narodil(a), nebo poranění nervů, jež ovládají močový měchýř. Pokud není neurogenní hyperaktivita detruzoru léčena, může vést k poškození močového měchýře a/nebo ledvin. Přípravek Betmiga se používá ke zvýšení množství moči, které může Váš močový měchýř zadržet, a snižuje únik moči.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Betmiga užívat**

##### **Neužívejte přípravek Betmiga**

- jestliže jste alergický(á) na mirabegron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- pokud máte velmi vysoký nekontrolovaný krevní tlak.

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Betmiga se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte problémy s vyprázdněním močového měchýře nebo máte slabý proud moči nebo užíváte jiné léky k léčbě neurogenní hyperaktivity detruzoru, jako jsou anticholinergika;
- jestliže máte potíže s ledvinami nebo játry. Váš lékař Vám možná bude muset upravit dávku nebo Vám doporučí, abyste přípravek Betmiga neužíval(a), zvláště pokud užíváte léčivé přípravky jako itraconazol, ketokonazol (plísňové infekce), ritonavir (HIV/AIDS) nebo klaritromycin (bakteriální infekce). Informujte svého lékaře, že užíváte tyto léčivé přípravky;
- jestliže máte abnormalitu na EKG (záznam srdeční činnosti) známou jako prodloužení QT intervalu nebo pokud užíváte nějaký lék, o němž je známo, že způsobuje prodloužení QT intervalu, jako:
  - o léky, které se užívají na abnormální srdeční rytmus, jako chinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid a amiodaron,
  - o léky užívané na alergickou rýmu,
  - o antipsychotika (léky na duševní onemocnění) jako thioridazin, mesoridazin, haloperidol a chlorpromazin;
  - o antiinfektiva jako pentamidin, moxifloxacin, erytromycin a klaritromycin.

Přípravek Betmiga může způsobit zvýšení Vašeho krevního tlaku nebo může Váš krevní tlak zhoršit, pokud jste v minulosti měl(a) zvýšený krevní tlak. Je doporučeno, aby Vám lékař kontroloval krevní tlak, pokud užíváte tento přípravek.

### **Děti a dospívající**

Nedávejte tento přípravek dětem a dospívajícím mladším 18 let k léčbě hyperaktivního močového měchýře, protože bezpečnost a účinnost přípravku Betmiga v této věkové skupině nebyla stanovena.

Přípravek Betmiga není určen k použití u dětí mladších 3 let k léčbě neurogenní hyperaktivity detruzoru.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Betmiga**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Betmiga může ovlivnit působení jiných léků a jiné léky mohou ovlivnit účinek tohoto přípravku.

- Informujte svého lékaře, pokud užíváte thioridazin (lék na duševní onemocnění), propafenon nebo flekainid (léky na abnormální srdeční rytmus), imipramin nebo desipramin (léky používané k léčbě deprese). Tyto specifické léky mohou vyžadovat úpravu dávky od Vašeho lékaře.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte digoxin (lék na srdeční selhání nebo abnormální srdeční rytmus). Lékař Vám změří hladiny tohoto léku v krvi. Pokud bude hladina v krvi mimo doporučený rozsah, lékař Vám může dávku digoxinu upravit.
- Informujte svého lékaře, pokud užíváte dabigatran-etexilát (lék, který se používá ke snížení rizika ucpaní cévy v mozku nebo jiné cévy v těle krevní sraženinou u pacientů s abnormálním srdečním rytmem (fibrilací síní) a dalšími rizikovými faktory). Je možné, že Váš lékař bude muset upravit dávkování tohoto léku.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, nesmíte přípravek Betmiga užívat.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Je pravděpodobné, že tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka. Vy a Váš lékař byste měli rozhodnout, zda byste měla užívat přípravek Betmiga, nebo kojit. Neměla byste dělat obojí.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neexistují žádné informace o tom, že by tento přípravek měl vliv na Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Betmiga obsahuje ethylparaben (E214), methylparaben (E218) a sodík**

Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 10 ml perorální suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se přípravek Betmiga užívá**

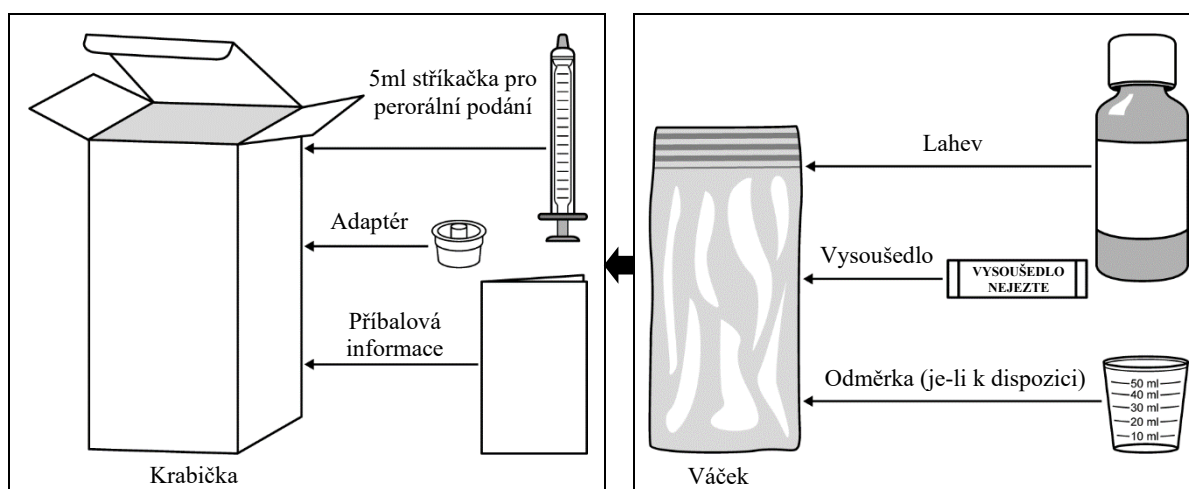
Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Užívejte tento přípravek ústy jednou denně. Přípravek Betmiga se musí užívat s jídlem. Váš lékař Vám řekne, jako dávku máte Vy či Vaše dítě užívat. Váš lékař vypočte správnou dávku pro pacienta v závislosti na jeho tělesné hmotnosti. Pečlivě dodržujte jeho pokyny.

#### **Jak užit přípravek Betmiga pomocí stříkačky pro perorální podání**

Rekonstituci musí provést lékárník s výjimkou situací, kdy tak učinit nemůže. V situacích, kdy lékárníci nemohou provést rekonstituci, použijte odměrku, která je k dispozici k měření objemu vody použitému k rekonstituci.

K odměření správné dávky použijte stříkačku pro perorální podání a adaptér dodané s granulemi pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga. Pokud potřebujete užit dávku větší než 5 ml denně, pak musíte použít stříkačku pro perorální podání dvakrát, abyste dosáhl(a) celkového množství jedné dávky. Balení obsahuje následující položky:



Poznámka: Odměrka (je-li k dispozici), lahev a vysoušedlo jsou ve váčku. Váček je v krabíčce společně se stříkačkou pro perorální podání, adaptérem a příbalovou informací.

#### **První použití lahve granulí pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga (s odměrkou) – příprava**

Poznámka: Pokud již rekonstituci provedl lékárník, přeskočte tuto část a přejděte k části (Před každým perorálním podáním) níže.

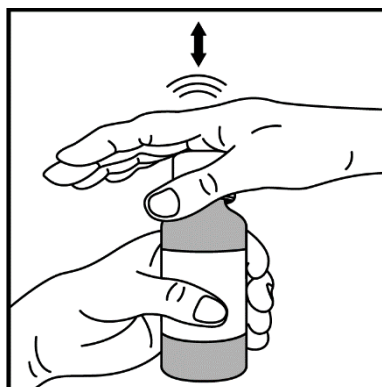
- 1.
- Otevřete krabičku a vyjměte váček, stříkačku a adaptér.
  - Lahev ponechte v neotevřeném váčku až do doby rekonstituce.
  - Otevřete váček a vyjměte lahev a odměrku.



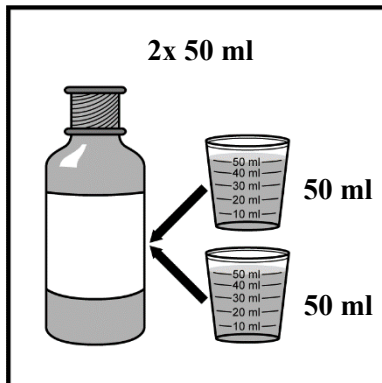
- 2.
- Prázdný váček a vysoušedlo vyhodíte. Vysoušedlo neotevírejte ani nepolykejte.



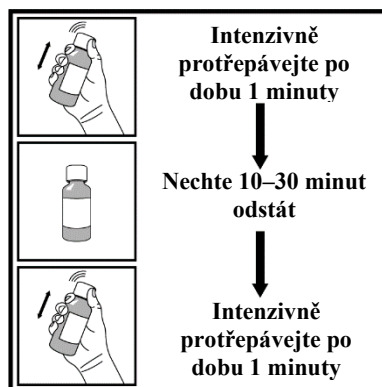
- 3.
- Několikrát ťukněte na horní část zavřené lahve, abyste uvolnil(a) granule.
  - Umístěte lahev na rovný povrch a odstraňte víčko.



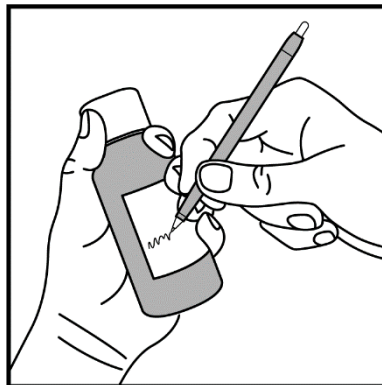
- 4.
- Pomocí odměrky odměřte 50 ml vody a nalijte tento objem do lahve.
  - Znovu použijte odměrku k odměření dalších 50 ml vody a vodu nalijte do lahve, aby celkový přidaný objem vody činil 100 ml.



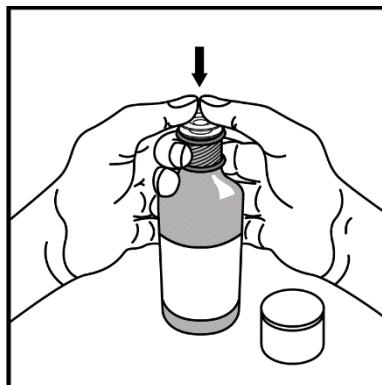
- 5.
- Uzavřete lahev víčkem.
  - Ihned intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty a poté nechte 10 až 30 minut odstát.
  - Znovu intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty.



- 6.
- Na štítek lahve zaznamenejte datum 28 dnů od data rekonstituce.



- 7.
- Umístěte lahev na rovný povrch a odstraňte víčko.
  - Pevně zatlačte adaptér do hrdla lahve.
  - Ujistěte se, že horní část adaptéru je zarovnaná s horní částí hrdla lahve. Adaptér musí zůstat v hrdle lahve až do konce 28denní doby použitelnosti.
  - Uzavřete lahev víčkem.



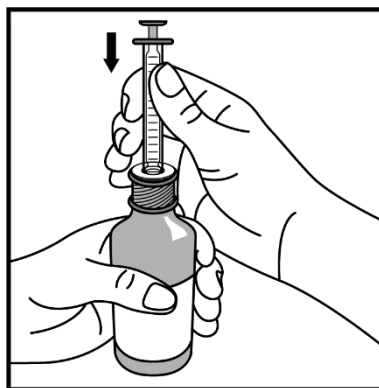
### Před každým perorálním podáním

Poznámka: Intenzivně protřepávejte lahve 1 minutu každý den, abyste se ujistili, že jsou granule suspendovány.

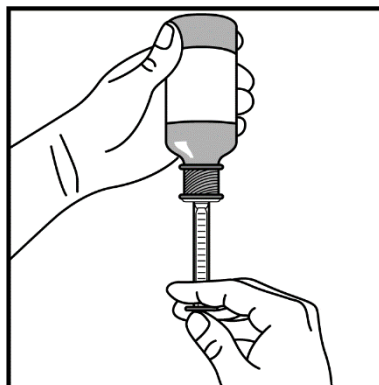
- 1.
- Intenzivně protřepávejte lahev po dobu 1 minuty.
  - Nechte ji odstát, dokud pěna na povrchu suspenze nezmizí (přibližně 1 až 2 minuty).



- 2.
- Odstraňte víčko lahve.
  - Vložte hrot stříkačky pro perorální podání do středového otvoru adaptéru lahve, dokud nebude pevně usazen na místě.
  - Nevytahujte píst stříkačky.

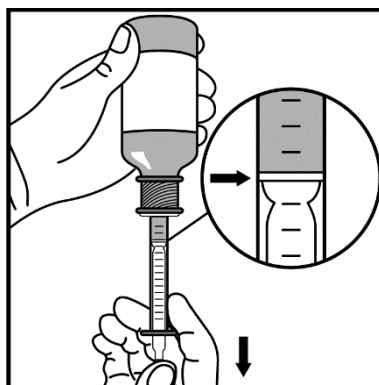


- 3.
- Opatrně převraťte lahev a stříkačku dnem vzhůru.

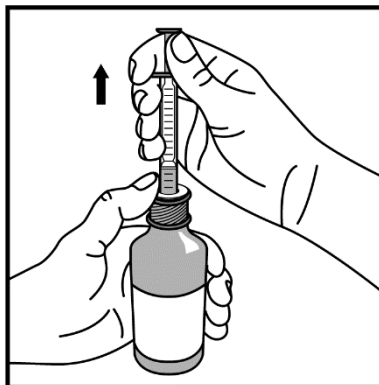


- 4.
- Pomalu vytahujte píst stříkačky, abyste z převrácené lahve nasál(a) množství předepsané lékařem. Lék je třeba užít během 1 hodiny od natažení do stříkačky.
  - Pokud Vám lékař předepíše více než 5 ml, musíte stříkačku použít dvakrát.

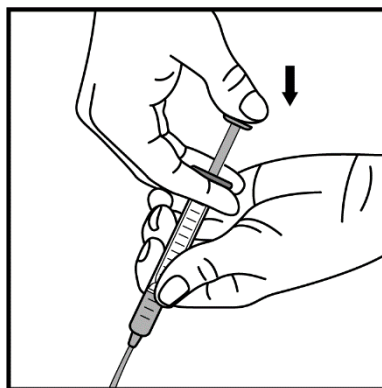
Například pokud je dávka 8 ml, nasajte nejprve 5 ml a lék podejte, poté nasajte 3 ml a znovu lék podejte.



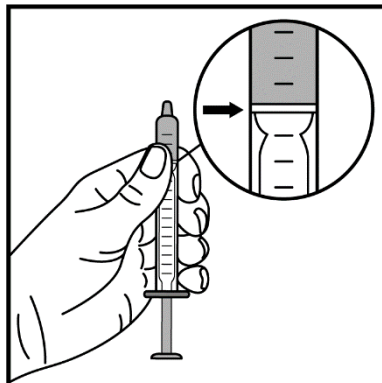
- 5.
- Ponechte stříkačku na místě a převraťte lahev do původní polohy, aniž byste pohnul(a) pístem stříkačky.
  - Opatrně vyjměte stříkačku z adaptéru.
  - Po dokončení podání dávky uzavřete lahev víčkem.



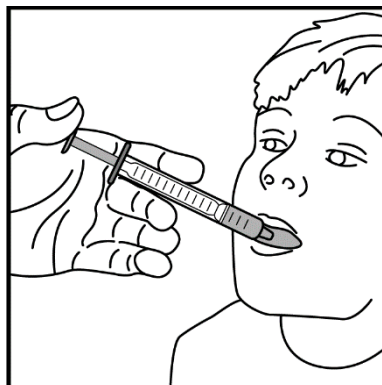
6. • Odstraňte nadbytečné množství suspenze, pokud jste náhodou nasál(a) příliš velké množství léku.



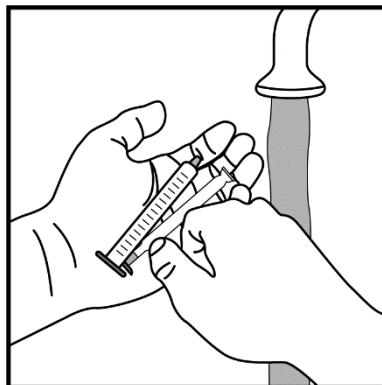
7. • Ověřte, že jste odměřil(a) správné množství.



8. • Vložte stříkačku do úst a opatrným stlačením pístu podejte lék.



9. • Rozeberte stříkačku a opláchněte ji teplou vodou.  
• Před opětovným použitím ji nechte oschnout.



Tento lék nesmí být smíchán s jinými léky.

**Jestliže jste užil(a) více přípravku Betmiga, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) příliš velké množství přípravku Betmiga nebo přípravek Betmiga náhodou užil někdo jiný, ihned kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo nemocnici a požádejte o radu.

Příznaky předávkování mohou zahrnovat silné bušení srdce, zvýšenou tepovou frekvenci nebo zvýšený krevní tlak.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Betmiga**

Jestliže jste zapomněl(a) lék užít, vezměte si zmeškanou dávku, pokud od zmeškané dávky neuplynulo více než 12 hodin. Jestliže uplynulo více než 12 hodin, tuto dávku vynechejte a pokračujte s užíváním léku v obvyklou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže jste vynechal(a) několik dávek, informujte svého lékaře a postupujte podle rad, které Vám dá.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Betmiga**

Neukončujte léčbu přípravkem Betmiga předčasně, jestliže nevidíte okamžitý účinek. Váš močový měchýř možná potřebuje nějaký čas k adaptaci. S užíváním léku byste měl(a) pokračovat. Nepřestávejte ho užívat, pokud dojde ke zlepšení stavu močového měchýře. Ukončení léčby může vést k navrácení příznaků neurogení hyperaktivity detruzoru.

Nepřestávejte užívat přípravek Betmiga bez předchozí konzultace s lékařem, protože příznaky neurogení hyperaktivity detruzoru se mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky mohou zahrnovat nepravidelnou srdeční frekvenci (fibrilace síní). Jedná se o méně častý nežádoucí účinek (může se vyskytnout až u 1 ze 100 osob), ale **pokud se tento nežádoucí účinek objeví, ihned přestaňte přípravek užívat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc.**

Pokud se u Vás vyskytne bolest hlavy, zvláště náhlá, (pulzující) bolest hlavy podobná migréně, oznamte to svému lékaři. Toto mohou být známky závažného zvýšení krevního tlaku.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

#### **Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob)**

- infekce ústrojí, které odvádí moč (infekce močových cest)
- bolest hlavy
- závrať
- zvýšená srdeční frekvence (tachykardie)
- pocit nemoci (nevolnost)
- zácpa
- průjem

#### **Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)**

- vaginální infekce
- infekce močového měchýře (cystitida)
- pocit bušení srdce (palpitace)
- porucha srdečního rytmu (atriální fibrilace)
- zažívací potíže (dyspepsie)
- infekce žaludku (gastritida)
- svědění, vyrážka nebo kopřivka (urtica, vyrážka, makulární vyrážka, papulózní vyrážka, pruritus)



- otok kloubů
- svědění zevního genitálu nebo vaginy (vulvovaginální pruritus)
- zvýšený krevní tlak
- zvýšení hodnot jaterních enzymů (GGT, AST a ALT)

#### **Vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 1 000 osob)**

- otok očního víčka (edém očního víčka)
- otok rtu (edém rtu)
- zánět drobných cév postihující převážně kůži (leukocytoklastická vaskulitida)
- malé fialové skvrny na kůži (purpura)
- otok hlubších vrstev kůže způsobený hromadící se tekutinou, který může postihnout jakoukoli část těla, včetně obličeje, jazyka a hrdla a může způsobit těžkosti s dýcháním (angioedém)
- neschopnost úplně vyprázdnit močový měchýř (retence moči)

#### **Velmi vzácné (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 osob)**

- závažné zvýšení krevního tlaku (hypertenzní krize)

#### **Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)**

- nespavost
- zmatenost

Přípravek Betmiga může zvýšit možnost, že nebudete schopný(á) vyprázdnit močový měchýř, pokud máte obstrukci (překážku) výtoku z močového měchýře nebo pokud užíváte další léky k léčbě hyperaktivního močového měchýře. Řekněte svému lékaři okamžitě, že nejste schopen (schopna) vyprázdnit močový měchýř.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Betmiga uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, váčku nebo lahvi za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Lahev uchovávejte v neotevřeném váčku, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, až do doby rekonstituce.

Stříkačku pro perorální podání uchovávejte v čistém a suchém prostředí a chraňte ji před slunečním světlem a teplem.

Rekonstituovanou suspenzi uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů od data přípravy suspenze. Chraňte před chladem nebo mrazem. Po 28 dnech od rekonstituce veškerý zbývající lék vyhoďte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Betmiga obsahuje

- Léčivou látkou je mirabegron. Jedna lahev granulí pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním obsahuje 830 mg mirabegronu. Po rekonstituci obsahuje jedna lahev 105 ml perorální suspenze. Jeden ml perorální suspenze obsahuje 8 mg mirabegronu.
- Dalšími složkami jsou methylparaben (E218); ethylparaben (E214); natrium-polystyrensulfonát; zředěná kyselina chlorovodíková; xanthanová klovatina; hypromelóza; mannitol (E421); magnesium-stearát; draselná sůl acesulfamu; simetikon; hydrát koloidního oxidu křemičitého. Viz bod 2 „Přípravek Betmiga obsahuje ethylparaben (E214), methylparaben (E218) a sodík“.

### Jak přípravek Betmiga vypadá a co obsahuje toto balení

Betmiga granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním jsou žlutavě bílé granule. Po rekonstituci je perorální suspenze světle hnědavě žlutá.

Existují dva typy balení přípravku Betmiga granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním a oba se dodávají s obsahem několika částí nezbytných pro rekonstituci. Jeden typ obsahuje:

- V krabici: váček, 5ml stříkačku pro perorální podání, adaptér a příbalovou informaci
- Ve váčku: odměrku, jantarovou polyethyltereftalátovou (PET) lahev (118 ml) s polypropylenovým (PP) šroubovacím víčkem a vysoušedlo

Druhý typ obsahuje:

- V krabici: váček, 5ml stříkačku pro perorální podání, adaptér a příbalovou informaci
- Ve váčku: jantarovou polyethyltereftalátovou (PET) lahev (118 ml) s polypropylenovým (PP) šroubovacím víčkem a vysoušedlo

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

### Výrobce

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

#### **Lietuva**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 370 37 408 681

#### **България**

Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: + 359 2 862 53 72

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

#### **Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: + 420 221 401 500

#### **Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel.: + 36 1 577 8200

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf.: + 45 43 430355

**Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)89 454401

**Eesti**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 372 6 056 014

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Tel: + 34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: + 33 (0)1 55917500

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tel: + 385 1670 0102

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: + 353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**Latvija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 371 67 619365

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: + 30 210 8189900

**Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Tel: + 31 (0)71 5455745

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z.o.o.  
Tel.: + 48 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401300

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: + 40 (0)21 361 04 95

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 14011400

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.