

**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

Symptomatická léčba urgencye, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Dospělí (včetně starších pacientů)*  
Doporučená dávka je 50 mg jednou denně

#### Zvláštní populace

##### *Insuficience ledvin a jater*

Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo pacienti vyžadující hemodialýzu) nebo se závažným poškozením 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 pacientů s insuficiencí ledvin nebo jater v nepřítomnosti a přítomnosti silných inhibitorů CYP3A (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

**Tabulka 1: Denní doporučené dávkování u pacientů s insuficiencí ledvin nebo jater v nepřítomnosti a přítomnosti silných inhibitorů CYP3A**

|                                    |                 | Silné inhibitory CYP3A <sup>(3)</sup> |                 |
|------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|-----------------|
|                                    |                 | Bez inhibitoru                        | S inhibitorem   |
| Insuficience ledvin <sup>(1)</sup> | mírná           | 50 mg                                 | 25 mg           |
|                                    | středně závažná | 50 mg                                 | 25 mg           |
|                                    | závažná         | 25 mg                                 | nedoporučuje se |
| Insuficience jater <sup>(2)</sup>  | mírná           | 50 mg                                 | 25 mg           |
|                                    | středně závažná | 25 mg                                 | nedoporučuje se |

1. Mírná: GFR 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; středně závažná: GFR 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; závažná: GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Mírná: Child-Pugh třída A; Středně závažná: Child-Pugh třída B.
3. Silné inhibitory CYP3A viz bod 4.5

#### *Pohlaví*

V závislosti na pohlaví není třeba žádná úprava dávky.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost miragebronu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná neléčená 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**

#### Insuficience ledvin

Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin (GFR  $<15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo pacienti vyžadující hemodialýzu), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 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 snížení dávky na 25 mg. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

#### Insuficience jater

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

#### Hypertenze

Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak by měl být měřen při zahájení léčby a poté při léčbě 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

≥ 100 mmHg) je k dispozici omezené množství údajů.

#### 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 prodlužují 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 výtoků z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB

Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoků z močového měchýře (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 retence moči, nicméně, přípravek Betmiga by měl být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Přípravek Betmiga by měl 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 závažným poškozením ledvin (GFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo s mírným poškozením jater (Child Pugh třída A), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A, jako je itakonazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycin, je doporučená dávka 25 mg jednou denně, s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz bod 4.2). Betmiga se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo u pacientů se středně závažným poškozením 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, by měla 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, by měl 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 tepové frekvence.

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

### Ženy, které mohou otěhotnět

Přípravek Betmiga se nedoporučuje podávat ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci

### Těhotenství

O používání přípravku Betmiga u těhotných žen je k dispozici omezené množství údajů. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Tento léčivý přípravek se nedoporučuje podávat těhotným ženám.

### 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. Během kojení by přípravek Betmiga neměl být 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**

Betmiga 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 8433 pacientů s OAB, z nichž 5648 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 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 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| <b>Třída systémových orgánů dle 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<br>Cystitida   |   |                     |  |
| Psychiatrické poruchy                               |                                       |  |   |                     | Insomnie*<br>Stav zmatenosti*                      |
| Poruchy nervového systému                           | Bolest hlavy*<br>Závrat* <sup>*</sup> |  |   |                     |  |
| Poruchy oka   |                                       |  | Edém očních víček                                       |                     |  |
| Srdeční poruchy                                     | Tachykardie                           | Palpitace<br>Fibrilace síní  |   |                     |  |
| Cévní poruchy                                       |                                       |  |   | Hypertenzní krize   |  |
| Gastrointestinální poruchy                          | Nauzea*<br>Obstipace*<br>Diarrhoea*   | Dyspepsie<br>Gastritida  | Edém rtů  |                     |  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        |                                       | Kopřivka<br>Vyrážka<br>Vyrážka makulární<br>Vyrážka papulózní<br>Svědění | Leukocytoklastická vaskulitida<br>Purpura<br>Angioedém* |                     |  |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň |                                       | Otékání kloubů   |   |                     |  |
| Poruchy ledvin a močových cest                      |                                       |  | Retence moči*   |                     |  |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                |                                       | Vulvovaginální pruritus  |   |                     |  |
| Vyšetření   |                                       | Zvýšený krevní tlak<br>Zvýšení GGT<br>Zvýšení AST<br>Zvýšení ALT         |   |                     |  |
|   |                                       |  |   |                     |  |
|   |                                       |  |   |                     |  |

\* Na základě zkušeností z postmarketingového sledování

#### 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 dobrovolníkům v jednotlivých dávkách až do 400 mg. Při této dávce hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly palpitate (1 ze 6 subjektů) a zvýšenou tepovou 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 dobrovolníkům projeví zvýšením tepové frekvence a systolického krevního tlaku.

Léčba předávkování by měla být symptomatická a podpůrná. V případě předávkování se doporučuje sledovat tepovou frekvenci, krevní tlak a EKG.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, močová spazmolytika 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 střední objem vyloučené moči za jedno močení a snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by měl vliv na mikční tlak, nebo reziduální moč na potkaních modelech hyperaktivity močového měchýře. U opičího modelu vykázal mirabegron snížení frekvence 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 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 objem reziduální moči.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Urodynamika*

Přípravek Betmiga v dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů u mužů s příznaky symptomů dolních cest močových (LUTS) a obstrukce výtoku z močového měchýře (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 střední (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, skřížené 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 tepovou frekvenci a krevní tlak u 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 tepové frekvence a přibližně o 1 mm Hg nebo méně u systolického krevního tlaku / diastolického krevního tlaku (SBP / DBP). Změny tepové frekvence a krevního tlaku jsou reverzibilní po ukončení léčby.

#### *Účinek na nitrooční tlak (IOP)*

Mirabegron v dávce 100 mg jednou denně nezvýšil IOP u zdravých 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 ukazatele - 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

Účinnost přípravku Betmiga byla zkoumána ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, 12ti 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 2 a 3).

**Tabulka 2: Koprimaryní a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro společné studie**

| Parametr  | Společné studie<br>(046, 047, 074) |                      |
|---|------------------------------------|----------------------|
|   | Placebo                            | Mirabegron<br>50 mg  |
| <b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (koprimaryní)</b>           |                                    |                      |
| n   | 878                                | 862                  |
| Průměrný výchozí stav   | 2,73                               | 2,71                 |
| Průměrná změna oproti výchozímu stavu†  | -1,10                              | -1,49                |
| Průměrný rozdíl oproti placebo† (95% CI)  | --                                 | -0,40 (-0,58, -0,21) |
| p-hodnota   | --                                 | <0,001#              |
| <b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimaryní)</b>                           |                                    |                      |
| n   | 1328                               | 1324                 |
| Průměrný výchozí stav   | 11,58                              | 11,70                |
| Průměrná změna oproti výchozímu stavu†  | -1,20                              | -1,75                |
| Průměrný rozdíl oproti placebo† (95% CI)  | --                                 | -0,55 (-0,75, -0,36) |
| p-hodnota   | --                                 | <0,001#              |
| <b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>                       |                                    |                      |
| n   | 1328                               | 1322                 |
| Průměrný výchozí stav   | 159,2                              | 159,0                |
| Průměrná změna oproti výchozímu stavu†  | 9,4                                | 21,4                 |
| Průměrný rozdíl oproti placebo† (95% CI)  | --                                 | 11,9 (8,3, 15,5)     |
| p-hodnota   | --                                 | <0,001#              |
| <b>Průměrná hladina urgency (FAS) (sekundární)</b>                                    |                                    |                      |
| n   | 1325                               | 1323                 |
| Průměrný výchozí stav   | 2,39                               | 2,42                 |
| Průměrná změna oproti výchozímu stavu†  | -0,15                              | -0,26                |
| Průměrný rozdíl oproti placebo† (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 placebo† (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   | 1324                               | 1320                 |
| 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   | 1195                               | 1189                 |
| 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 užíli 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 3: Koprimary a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro studie 046, 047 a 074**

| 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) (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             |
| Prům. 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            |
| Prům. 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 mikcí (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            |
| Prům. 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             |
| Prům. 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             |
| Prům. 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‡           |

| Parametry   | Studie 046 |                     |                       | Studie 047 |                     | Studie 074 |                     |
|---|------------|---------------------|-----------------------|------------|---------------------|------------|---------------------|
|   | Placebo    | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg | Placebo    | Mirabegron<br>50 mg | Placebo    | Mirabegron<br>50 mg |
| <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                |
| Prům. změna oproti<br>výchozímu stavu†  | -1,65      | -2,25               | -2,07                 | -0,82      | -1,57               | -1,35      | -1,94               |
| Průměrný rozdíl oproti<br>placebu‡  | --         | -0,60               | -0,42                 | --         | -0,75               | --         | -0,59               |
| 95 % interval<br>spolehlivosti  | --         | (-1,02,<br>-0,18)   | (-0,84,<br>-0,00)     | --         | (-1,20,<br>-0,30)   | --         | (-1,01,<br>-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                |
| Prům. změna oproti<br>výchozímu stavu†  | 1,89       | 2,55                | 2,44                  | 0,7        | 1,5                 | 1,05       | 1,88                |
| Průměrný rozdíl oproti<br>placebu‡  | --         | 0,66                | 0,55                  | --         | 0,8                 | --         | 0,83                |
| 95 % interval<br>spolehlivosti  | --         | (0,25,<br>1,07)     | (0,14,<br>0,95)       | --         | (0,4, 1,3)          | --         | (0,41,<br>1,25)     |
| p-hodnota   | --         | 0,001*              | 0,008*                | --         | <0,001*             | --         | <0,001*             |

† Průměr nejmenších čtvrců 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 antimuskariny nebo bez ní*

Účinnost byla prokázána u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariny i bez předchozí léčby OAB antimuskariny. Krom toho prokázal mirabegron účinnost u pacientů, kteří předtím přerušili léčbu OAB antimuskariny kvůli nedostatečnému účinku (viz tabulka 4).

**Tabulka 4: Koprímární cílové parametry účinnosti u pacientů s předchozí OAB léčbou antimuskariniky**

| Parametr  | Společné studie<br>(046, 047, 074) |                     | Studie 046 |                     |                       |
|---|------------------------------------|---------------------|------------|---------------------|-----------------------|
|   | Placebo                            | Mirabegron<br>50 mg | Placebo    | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>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                  |
| Prům. 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                  |
| Prům. 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                 |
| Prům. 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 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: Podsubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

#### Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Betmiga u jedné nebo více podskupin pediatriké populace u „Léčby idiopatického hyperaktivního močového měchýře“ a „Léčby neurogení hyperaktivity detruzoru“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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 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.

### Vliv jídla na absorpci

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.

### Distribuce

Mirabegron je rozsáhle distribuován v organismu. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) je přibližně 1670 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.

### 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 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 jedinců, kteří jsou genotypově pomalí metabolizátoři substrátů CYP2D6 (používaných jako náhrada za inhibici CYP2D6), byly střední hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{inf}$  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 inhibítorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2D6, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

## Eliminace

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 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.

## Věk

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).

## Pohlaví

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.

## Rasa

Farmakokinetika mirabegronu není ovlivněna rasou.

## Insuficience ledvin

Po podání jedné dávky 100 mg přípravku Betmiga u dobrovolníků s mírnou insuficiencí 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 dobrovolníky s normální funkcí ledvin. U dobrovolníků se středně závažnou insuficiencí 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 dobrovolníků s závažnou insuficiencí 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 terminálním stádiu onemocnění ledvin (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo pacienti vyžadující hemodialýzu).

## Insuficience jater

Po podání jedné dávky 100 mg přípravku Betmiga u dobrovolníků s mírnou insuficiencí jater (Child-Pugh třída A) byly průměrné hodnoty mirabegronu  $C_{max}$  vyšší o 9 % a AUC o 19 % vůči dobrovolníkům s normální funkcí jater. U pacientů se středně závažnou insuficiencí 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 insuficiencí 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. Zvýšení tepové frekvence bylo pozorováno u potkanů, králíků, psů a opic. Studie genotoxicity a karcinogenity neprokázaly žádný genotoxický ani karcinogenní potenciál *in vivo*.

Žádný dopad na plodnost nebyl pozorován 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 sternabrae, 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.

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 2000000

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

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 6 měsíců

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

HDPE lahvičky s dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu (PP) a vysoušedlem silikagel obsahující 90 tablet. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

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(A)**

EU/1/12/809/001 – 018

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

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

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{DD/MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://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

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

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci 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

### KRABIČKA 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 IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABIČKA 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 PRO LAHVIČKU**

**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**

90 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  
Po otevření lahvičky spotřebujte do 6 měsíců

**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/1/12/809/007

**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 LAHVIČKU**

**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**

90 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  
Po otevření lahvičky spotřebujte do 6 měsíců

**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/1/12/809/014

**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 MALÉM VNITŘNÍM OBALU****LAHVIČKA****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**

90 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  
Po otevření lahvičky spotřebujte do 6 měsíců

**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/1/12/809/007

**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**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**LAHVIČKA**

**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**

90 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  
Po otevření lahvičky spotřebujte do 6 měsíců

**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/1/12/809/014

**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 pacienta**

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

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

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.

Betmiga se používá u dospělých k léčbě příznaků hyperaktivního močového měchýře, jako jsou:

- náhlá potřeba vyprázdnit močový měchýř (takzvaná urgence)
- nutnost vyprazdňovat močový měchýř častěji než je obvyklé (takzvaná zvýšená frekvence močení)
- neschopnost ovládat vyprazdňování močového měchýře (takzvaná urgentní inkontinence).

#### **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 poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- máte-li problémy s vyprázdněním močového měchýře nebo máte-li slabý proud moči nebo pokud užíváte jiné léky k léčbě hyperaktivního močového měchýře jako jsou anticholinergika.
- máte-li 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 klarithromycin (bakteriální infekce). Informujte svého lékaře, že užíváte tyto léčivé přípravky.
- máte-li 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

- léky, které se užívají na abnormální srdeční rytmus, jako quinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid a amiodaron;
- léky užívané na alergickou rýmu;
- antipsychotika (léky na duševní onemocnění) jako thioridazin, mesoridazin, haloperidol a chlorpromazin;
- antiinfektiva jako pentamidin, moxifloxacin, erytromycin a klaritromycin.

Mirabegron 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 mirabegron.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím ve věku do 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Betmiga v této věkové skupině nebyla stanovena.

### **Další léčivé přípravky a 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 dospělých 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, neměla byste přípravek Betmiga užívat.

Pokud kojíte, poradte 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 Betmiga užívá**

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

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. Zapíjejte tento lék tekutinami a tabletu polykejte celou. Tablety nedrťte ani nekousejte. Přípravek Betmiga můžete užívat s jídlem, nebo nezávisle na jídle.

### **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 zapomenutou 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) zapomenutou 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.

Nepřestávejte užívat přípravek Betmiga bez předchozí konzultace s lékařem, protože příznaky hyperaktivního močového měchýře 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 nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u 1 z 10 osob)**

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

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

- infekce močového měchýře (cystitida)
- pocit bušení srdce (palpitace)
- vaginální infekce
- zažívací potíže (dyspepsie)

- infekce žaludku (gastritida)
- otékání kloubů
- svědění zevního genitálu u žen (vulvovaginální pruritus)
- zvýšený krevní tlak
- zvýšení hodnot jaterních enzymů (GGT, AST a ALT)
- svědění, vyrážka nebo kopřivka (kopřivka, vyrážka, makulární vyrážka, papulární vyrážka, svědění).

**Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 1000 osob)**

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

**Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10000 osob)**

- 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 léky k léčbě hyperaktivního močového měchýře. Řekněte svému lékaři okamžitě, že nejste schopen (schopna) vyprázdnit Váš močový měchýř.

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. 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, blistru nebo lahvičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po prvním otevření lahvičky mohou být tablety uchovávány po dobu 6 měsíců.

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 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:  
Jádro tablety: makrogoly, hyprolosa, butylhydroxytoluen, magnesium-stearát  
Potah: hypromelosa, makrogol, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) (pouze 25 mg tablety).

### Jak 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 a v HDPE lahvičkách s vysoušedlem silikagel a dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 90 tablet.

Ve Vaší zemi nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. Lahvička nemusí být k dispozici ve Vaší zemi.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Biocodex UAB  
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**

E.J. Busuttil Ltd.  
Tel: +356 21447184

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +372 6 056 01

**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 02 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: +371 67 619365

**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 4401320

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

**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

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Tel: +44 (0) 203 379 8700

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}**

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

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) mirabegronu, dospěl Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k těmto vědeckým závěrům:

Držitel rozhodnutí o registraci provedl souhrnné přezkoumání případů stavů zmatenosti s použitím HLG T Deliria (včetně zmatenosti). Držitel rozhodnutí o registraci nepovažoval žádný ze 138 identifikovaných případů za indikační případ v souvislosti s léčbou a pouze 55 případů bylo klasifikováno jako informativní. Z těchto informativních případů bylo podrobně popsáno pouze 14 případů, které jsou považovány za informativní pozitivní případy. Z těchto případů se u 9 pacientů objevily příznaky zmatenosti do jednoho týdne po zahájení léčby a všech došlo k vymizení příznaků po vysazení léčby. Uzdravili se po krátkém čase po přerušení léčby. Byl také zaznamenán případ s výskytem nežádoucích účinků po opětovném zahájení léčby mirabegronem a to třikrát. Kromě toho mezi případy, které držitel rozhodnutí o registraci považuje za informativní případy se zavádějícími faktory, existuje také případ zmatenosti, který se zhoršil 2 dny po zahájení léčby mirabegronem a v anamnéze se podobná příhoda vyskytla 2 měsíce před hlášením po zahájení léčby mirabegronem.

Kumulativně a podle souhrnných tabulek byl stav zmatenosti nejčastější závažnou psychiatrickou poruchou (37 závažných hlášení, 18,5 % z hlášených závažných psychiatrických poruch).

Souhrnně, navzdory tomu, že většina pacientů měla již dříve existující onemocnění nebo souběžně podávané léky, které mohou způsobit stavy zmatenosti, jsou případy s relativně krátkým časem nástupu a s vymizením příznaků po vysazení léčby a dva případy s potvrzeným návratem příznaků po opětovném zahájení léčby (jeden potvrzený a druhý pravděpodobný). Podle informací z EVDAs je většina pacientů staršího věku. Kromě toho, podle údajů z postmarketingového sledování uvedeného v PSUR, je použití mirabegronu u starších pacientů časté.

Proto po přezkoumání všech údajů by měl být stav zmatenosti uveden v bodě 4.8 SmPC s frekvencí není známo.

### Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se mirabegronu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících mirabegron zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.