

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Svaka tableta sadrži 25 mg mirabegrona.

Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Svaka tableta sadrži 50 mg mirabegrona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Betmiga 25 mg tablete
Ovalna, smeđa tableta, s utisnutim logom tvrtke i oznakom “325” s iste strane.

Betmiga 50 mg tablete
Ovalna, žuta tableta, s utisnutim logom tvrtke i oznakom “355” s iste strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje urgencije, povećane učestalosti mokrenja i/ili urgentne inkontinencije koja se javlja u odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije bolesnike)
Preporučena doza iznosi 50 mg jedanput na dan.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje bubrega i jetre

Betmiga nije ispitivan u bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (GFR <15 ml/min/1,73 m² ili bolesnicima koji su zahtijevali hemodijalizu) ili s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga ne preporučuje njegova primjena u tim populacijama bolesnika (vidjeti dio 4.4, 4.5 i 5.2).

Sljedeća tablica navodi preporučene dnevne doze za osobe s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom uz primjenu ili bez primjene snažnih inhibitora CYP3A (vidjeti dio 4.4, 4.5 i 5.2).

Tablica 1: Preporučene dnevne doze za osobe s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom uz primjenu ili bez primjene snažnih inhibitora CYP3A

		Snažni inhibitori CYP3A ⁽³⁾	
		Bez inhibitora	S inhibitorom
Oštećenje bubrega ⁽¹⁾	Blago	50 mg	25 mg
	Umjereno	50 mg	25 mg
	Teško	25 mg	Ne preporučuje se
Oštećenje jetre ⁽²⁾	Blago	50 mg	25 mg
	Umjereno	25 mg	Ne preporučuje se

1. Blago: GFR 60 do 89 ml/min/1,73 m²; umjereno: GFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; teško: GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m².
2. Blago: Child-Pugh stadij A; Umjereno: Child-Pugh stadij B.
3. Za snažne inhibitore CYP3A vidjeti dio 4.5

Spol

Dozu nije potrebno prilagođavati prema spolu bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost mirabegrona u djece mlađe od 18 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tabletu treba uzeti s tekućinom, progutati je cijelu bez žvakanja, dijeljenja ili drobljenja. Može se uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška nekontrolirana hipertenzija definirana kao sistolički krvni tlak ≥ 180 mm Hg i /ili dijastolički krvni tlak ≥ 110 mm Hg.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje bubrega

Betmiga nije ispitivana kod bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (GFR <15 ml/min/1,73 m² ili bolesnicima koji zahtijevaju hemodijalizu) te se stoga ne preporučuje njegova primjena u toj populaciji bolesnika. Podaci o primjeni su ograničeni kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²); na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima farmakokinetike (vidjeti dio 5.2) kod ovih se bolesnika preporučuje smanjenje doze na 25 mg. Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje jetre

Betmiga nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga ne preporučuje njegova primjena u toj populaciji bolesnika. Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu i u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Hipertenzija

Mirabegron može povisiti krvni tlak. Krvni tlak se treba izmjeriti na početku liječenja te se redovito pratiti tijekom liječenja mirabegronom, posebice u bolesnika s hipertenzijom.

Podaci o primjeni su ograničeni kod bolesnika s hipertenzijom stadija 2 (sistolički tlak ≥ 160 mm Hg ili dijastolički tlak ≥ 100 mm Hg).

Bolesnici s urođenim ili stečenim produljenjem QT intervala

U kliničkim ispitivanjima Betmiga u terapijskim dozama nije pokazao klinički relevantno produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Međutim, budući da bolesnici, kod kojih je bilo poznato da imaju produljenje QT intervala ili bolesnici koji su uzimali lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval, nisu bili uključeni u ova ispitivanja, djelovanje mirabegrona na takve bolesnike nije poznato. Potreban je oprez kada se mirabegron primjenjuje kod ovih bolesnika.

Bolesnici s opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura i bolesnici koji uzimaju antimuskarinske lijekove zbog sindroma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (OAB, engl. *overactive bladder*)

Zabilježena je retencija urina u bolesnika s opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura (BOO, engl. *bladder outlet obstruction*) i u bolesnika koji uzimaju antimuskarinske lijekove za liječenje OAB-a u bolesnika koji su uzimali mirabegron, nakon stavljanja lijeka u promet. Kontrolirano kliničko ispitivanje vezano uz sigurnost u bolesnika s BOO nije pokazala povećanu učestalost retencije urina u bolesnika liječenih lijekom Betmiga; ipak, Betmiga se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s klinički značajnom BOO. Betmiga se također treba primjenjivati s oprezom i u bolesnika koji uzimaju antimuskarinske lijekove za liječenje OAB-a.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci *in vitro*

Mirabegron se transportira i metabolizira u organizmu putem nekoliko načina. Mirabegron je supstrat citokroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilholinesteraze, uridindifosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), transporter staničnog efluksa P-glikoprotein (P-gp) i kationski organski transporter staničnog influksa (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Ispitivanja mirabegrona na mikrosomima ljudske jetre i ljudskih rekombinantnih enzima CYP pokazala su da je mirabegron umjereni i vremenski ovisni inhibitor CYP2D6 i slab inhibitor CYP3A. Mirabegron je u visokim koncentracijama inhibirao transport lijeka posredovan P-gp-om.

Podaci *in vivo*

Interakcije s drugim lijekovima

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku mirabegrona i učinak mirabegrona na farmakokinetiku drugih lijekova ispitan je primjenom jednostruke i višestruke doze. Najveći dio interakcija s drugim lijekovima ispitan je primjenom doze od 100 mg mirabegrona danog kao tablete sa sistemom kontrolirane oralne apsorpcije (OCAS, engl. *oral controlled absorption system*).

Ispitivanja interakcije mirabegrona s metoprololom i metforminom koristila su mirabegron s neposrednim oslobađanjem (IR, engl. *immediate release*) od 160 mg.

Ne očekuje se klinički značajna interakcija između mirabegrona i lijekova koji inhibiraju, induciraju ili su supstrat u reakcijama za jedan od izoenzima CYP ili staničnim transporterima, osim inhibicijskog učinka mirabegrona na metabolizam supstrata CYP2D6.

Učinak inhibitora enzima

Ekspozicija mirabegronu (AUC) porasla je 1,8 puta u prisustvu snažnog inhibitora CYP3A/P-gp ketokonazola u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se Betmiga kombinira s inhibitorima CYP3A i/ili P-gp. Ipak, kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (GFR

30 do 89 ml/min/1,73 m²) ili blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, poput itrakonazola, ketokonazola, ritonavira i klaritromicina, preporučena doza je 25 mg jedanput na dan s hranom ili bez nje (vidjeti dio 4.2). Betmiga se ne preporučuje kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²) ili kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Učinak induktora enzima

Tvari koje induciraju CYP3A ili P-gp snižavaju koncentraciju mirabegrona u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu mirabegrona kada se primjenjuje s terapijskim dozama rifampicina ili drugih induktora CYP3A ili P-gp.

Učinak polimorfizma CYP2D6

Genetski polimorfizam CYP2D6 je imao minimalan učinak na srednju vrijednost ekspozicije plazme mirabegronu (vidjeti dio 5.2). Ne očekuje se interakcija mirabegrona s poznatim inhibitorima CYP2D6, niti je ona ispitivana. Nema potrebe prilagođavati dozu mirabegrona kada se primjenjuje s inhibitorima CYP2D6 ili kod bolesnika koji slabo metaboliziraju supstrat CYP2D6.

Učinak mirabegrona na supstrate CYP2D6

U zdravih dobrovoljaca, inhibitorski potencijal mirabegrona prema CYP2D6 je umjeren i aktivnost CYP2D6 se oporavlja unutar 15 dana nakon prekida primjene mirabegrona. Višekratno doziranje jednom dnevno mirabegrona IR rezultiralo je 90%-tnim povećanjem C_{max} i 229%-tnim povećanjem AUC nakon jednokratne doze metoprolola. Višekratno dnevno doziranje mirabegrona rezultiralo je 79%-tnim povećanjem C_{max} i 241%-tnim povećanjem AUC nakon jednokratne doze dezipramina.

Savjetuje se oprez ako se mirabegron istodobno primjenjuje s lijekovima koji imaju uski terapijski indeks i kada se metaboliziraju pomoću CYP2D6, kao što su tioridazin, antiaritmici tipa 1C (npr. flekainid, propafenon) i triciklički antidepresivi (npr. imipramin, dezipramin). Oprez se također savjetuje pri istodobnoj primjeni mirabegrona sa supstratima CYP2D6 kojima se individualno titrira doza.

Učinak mirabegrona na transportere

Mirabegron je slabi inhibitor P-gp. Mirabegron je povećao C_{max} i AUC za 29% odnosno 27%, za P-gp supstrat digoksina u zdravih dobrovoljaca. Za bolesnike koji započinju liječenje kombinacijom mirabegrona i digoksina, potrebno je inicijalno propisati najnižu dozu digoksina. Potrebno je pratiti koncentraciju digoksina u serumu i dobivene rezultate koristiti za titraciju digoksina, da bi se postigao željeni klinički učinak. Inhibitorski potencijal mirabegrona na P-gp treba uzeti u obzir kada se Betmiga kombinira s osjetljivim supstratima P-gp, npr. dabigatranom.

Druge interakcije

Nisu zabilježene klinički relevantne interakcije kada se mirabegron primjenjivao istodobno s terapijskim dozama solifenacina, tamsulozina, varfarina, metformina ili s kombiniranim oralnim kontracepcijskim lijekovima koji su sadržavali etinilestradiol i levonorgestrel. Ne preporučuje se prilagođavati dozu.

Povećanje ekspozicije mirabegronu zbog interakcije s drugim lijekovima može biti povezano s ubrzanjem pulsa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti lijek Betmiga kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Betmiga u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti ovaj lijek tijekom trudnoće.

Dojenje

Mirabegron se izlučuje u mlijeko glodavaca i stoga se predviđa da će biti prisutan i u majčinom mlijeku u ljudi (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja radi procjene utjecaja mirabegrona na stvaranje majčinog mlijeka kod ljudi, njegove prisutnosti u majčinom mlijeku ili njegovu učinku na dojenje djeteta.

Betmiga se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nije utvrđen učinak primjene mirabegrona na plodnost kod životinja (vidjeti dio 5.3). Učinak mirabegrona na plodnost ljudi još nije utvrđen.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Betmiga ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Sigurnost primjene lijeka Betmiga procijenjena je na 8433 bolesnika s OAB-om, od kojih je 5648 primilo najmanje jednu dozu mirabegrona u fazi 2/3 kliničkog programa, a 622 bolesnika je primalo lijek Betmiga najmanje 1 godinu (365 dana). U 3 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 tjedana, kod 88% bolesnika liječenje ovim lijekom provedeno je do kraja, a kod 4% bolesnika ono je prekinuto zbog nuspojava. Većina nuspojava bila je po težini blaga do umjerena.

Najčešće nuspojave prijavljene su kod bolesnika koji su liječeni s 50 mg lijeka Betmiga tijekom 3 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 tjedana, bile su tahikardija i infekcije urinarnog trakta. Učestalost tahikardije bila je 1,2% kod bolesnika koji su primali 50 mg lijeka Betmiga. Tahikardija je dovela do prekida liječenja kod 0,1% bolesnika koji su primali 50 mg lijeka Betmiga. Učestalost infekcija urinarnog trakta bila je 2,9% kod bolesnika koji su primali 50 mg lijeka Betmiga. Niti jedan od tih bolesnika nije morao prekinuti primanje 50 mg lijeka Betmiga zbog infekcija urinarnog trakta. Ozbiljne nuspojave uključivale su fibrilaciju atrijsku (0,2%).

Nuspojave primijećene tijekom jednogodišnjeg (dugoročnog) aktivno kontroliranog (muskarinskim antagonistima) ispitivanja bile su po tipu i težini slične onima u tri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 tjedana.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave zabilježene tijekom primjene mirabegrona u 3 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III u trajanju od 12 tjedana.

Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja po učestalosti, nuspojave se navode prema opadanju ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskog sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcije urinarnog trakta	Vaginalna infekcija Cistitis			
Psihijatrijski poremećaji					Nesanica* Konfuzija*
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja* Omaglica*				
Poremećaji očiju			Edem kapaka		
Srčani poremećaji	Tahikardija	Palpitacije Fibrilacija atrijska			
Krvožilni poremećaji				Hipertenzivna kriza*	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina* Konstipacija* Proljev*	Dispepsija Gastritis	Edem usana		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija Osip Makularni osip Papularni osip Pruritus	Leukocitoklastični vaskulitis Purpura Angioedem*		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Oticanje zglobova			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Retencija urina*		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Vulvovaginalni svrbež			
Pretrage		Porast krvnog tlaka Porast GGT Porast AST Porast ALT			

*primijećene nakon stavljanja lijeka u promet

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Mirabegron je primjenjivan na zdravim dobrovoljcima u pojedinačnim dozama do 400 mg. U toj dozi prijavljene nuspojave uključivale su palpitacije (1 od 6 ispitanika) i ubrzanje pulsa preko 100 otkucaja u minuti (3 od 6 ispitanika). Višekratne doze mirabegrona do 300 mg na dan kroz 10 dana izazvale su ubrzanje pulsa i porast sistoličkog krvnog tlaka, kada je lijek primjenjivan na zdravim dobrovoljcima.

Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko i potporno. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje brzine pulsa, krvnog tlaka i EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici, urinarni spazmolitici ATK oznaka: G04BD12.

Mehanizam djelovanja

Mirabegron je snažan i selektivni agonist beta 3-adrenoreceptora. Mirabegron je izazvao opuštanje glatke muskulature mjehura u štakora i u izoliranom humanom tkivu, porast koncentracije cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) u tkivu mjehura štakora i relaksirajući učinak na funkcionalnim modelima mjehura štakora. Mirabegron je na modelima hiperaktivnog mjehura štakora povećao srednju vrijednost volumena uriniranja po mikciji i smanjio učestalost kontrakcija bez uriniranja, bez djelovanja na tlak mokrenja ili rezidualni urin. Na modelu mjehura majmuna mirabegron je smanjio učestalost uriniranja. Ovi rezultati ukazuju da mirabegron poboljšava funkciju zadržavanja urina stimuliranjem beta 3-adrenoreceptora u mjehuru.

Tijekom faze zadržavanja urina, kada se on akumulira u mjehuru, prevladava stimulacija simpatičkog živčanog sustava. Noradrenalin se oslobađa iz živčanih završetaka dovodeći do aktivacije pretežno beta adrenoreceptora u muskulaturi mjehura, i posljedične relaksacije glatke muskulature mjehura. Tijekom faze pražnjenja mjehura, mjehur je prvenstveno pod kontrolom parasimpatičkog živčanog sustava. Acetilkinolin, otpušten iz zdjelčnih živčanih završetaka, stimulira M2 i M3 kolinergične receptore potičući time kontrakciju mjehura. Aktivacija puta prijenosa živčanog impulsa preko M2-receptora također inhibira porast koncentracije cAMP induciranog stimulacijom beta 3-adrenoreceptora. Zato stimulacija beta 3-adrenoreceptora ne utječe na proces pražnjenja mjehura. Ovo je potvrđeno na štakorima s parcijalnom opstrukcijom uretre, kod kojih je mirabegron smanjio učestalost kontrakcija mjehura bez pražnjenja mjehura, ne utječući na volumen pražnjenja mjehura po mikciji, tlak uriniranja ili volumen rezidualnog urina.

Farmakodinamički učinci

Urodinamika

Betmiga primijenjen u muškaraca sa simptomima donjeg urinarnog trakta i opstrukcijom na izlazu iz mjehura u dozama od 50 mg i 100 mg jedanput na dan kroz 12 tjedana, nije imao utjecaja na parametre cistometrije i njegova je primjena bila sigurna i dobro tolerirana. Učinak mirabegrona na maksimalnu brzinu protoka i tlak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka procijenjen je u ispitivanju urodinamike na 200 muških bolesnika sa simptomima donjeg mokraćnog sustava i opstrukcijom na izlazu iz mjehura. Primjena mirabegrona u dozama od 50 mg i 100 mg jedanput na dan tijekom 12 tjedana nije imala neželjenog učinka na maksimalnu brzinu protoka ili tlak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka. U ovom ispitivanju na muškim bolesnicima sa simptomima donjeg urinarnog trakta/opstrukcije na izlazu iz mjehura, prilagođena srednja (SE) vrijednost razlike rezidualnog volumena (ml) nakon mokrenja, od polaznih vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja, iznosila je 0,55 (10,702), 17,89 (10,190) odnosno 30,77 (10,598) za placebo skupinu, odnosno mirabegron 50 mg i mirabegron 100 mg liječenih skupina.

Učinak na QT-interval

Betmiga u dozama od 50 mg ili 100 mg nije imao učinka na QT-interval, pojedinačno korigiran prema frekvenciji srčanih otkucaja (QTcI interval) kada je bio procjenjivan bilo po spolu ili sveukupno po skupinama.

U temeljitom ispitivanju QT (TQT) (n = 164 zdravih muških i n = 153 zdravih ženskih ispitanika dobrovoljaca srednje dobi 33 godine) procjenjivao se učinak ponovljenih oralnih doza mirabegrona u indiciranoj dozi (50 mg jedanput na dan) i 2 suprat terapijske doze (100 i 200 mg jedanput na dan) na QTcI interval. Suprat terapijske doze predstavljale su oko 2,6 puta odnosno 6,5 puta veću ekspoziciju od terapijske doze. Pojedinačna doza od 400 mg moksifloksacina korištena je kao pozitivna kontrola. Svaka razina doze mirabegrona i moksifloksacina ocjenjivana je odvojeno, svaka u svojoj terapijskoj skupini, s placebo-kontrolnom skupinom (paralelno križno ispitivanje). I kod muškaraca i kod žena na kojima je primjenjen mirabegron u dozama od 50 i 100 mg najveća razlika u QTcI intervalu nije bila veća od 10 msek (gornja granica jednostranog 95% CI) u bilo kojem trenutku mjerenja u usporedbi s placebo skupinom. Kod žena kojima je primjenjen mirabegron u dozi od 50 mg, razlika srednje vrijednosti naspram placebo skupine za QTcI interval 5 sati nakon primjene doze, iznosila je 3,67 msek (gornja granica jednostranog 95% CI 5,72 msek). Kod muškaraca razlika je iznosila 2,89 msek (gornja granica jednostranog 95% CI 4,90 msek). U dozi od 200 mg mirabegrona QTcI interval nije prelazio 10 msek u niti jednom trenutku kod muškaraca, dok je kod žena gornja granica jednostranog 95 % CI prelazila 10 msek između 0,5–6 sati, s maksimalnom razlikom u placebo skupini nakon 5 sati, dok je srednja vrijednost učinka bila 10,42 msek (gornja granica jednostranog 95 % CI 13,44 msek). Rezultati za QTcF i QTcIf bili su sukladni rezultatima za QTcI.

U ovom TQT ispitivanju mirabegron je ubrzao frekvenciju srca na EKG-u na način ovisno o dozi, u ispitivanom rasponu doza od 50 do 200 mg. Maksimalna srednja vrijednost razlike frekvencije srca u zdravih dobrovoljaca u odnosu na placebo kretala se između 6,7 otkucaja u minuti uz 50 mg mirabegrona, do 17,3 otkucaja u minuti uz 200 mg mirabegrona.

Učinak na frekvenciju pulsa i krvni tlak bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mjehura

Kod bolesnika s OAB-om (srednje dobi od 59 godina) ispitivanih tijekom 12 tjedana dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 3, koji su primali 50 mg lijeka Betmiga jedanput na dan, zabilježen je porast srednje vrijednosti razlike u odnosu na placebo u brzini pulsa od oko 1 otkucaj u minuti i sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka od oko 1 mm Hg ili manje. Promjene u frekvenciji pulsa i krvnog tlaka bile su reverzibilne nakon prekida liječenja.

Učinak na intraokularni tlak (IOT)

Mirabegron primjenjivan kod zdravih ispitanika u dozi od 100 mg jedanput dnevno nakon 56 dana nije utjecao na porast IOT-a. U ispitivanju faze 1 procjene učinka lijeka Betmiga na IOT korištenjem aplanacijskog tonometra po Goldmannu kod 310 zdravih ispitanika, doza mirabegrona od 100 mg nije bila inferiorna placebo za primarni ishod razlike liječenja u srednjoj vrijednosti promjene od početnih prosječnih vrijednosti IOT-a za ispitanike i vrijednosti nakon 56 dana liječenja; gornja granica dvostranog 95% CI razlike liječenja između 100 mg mirabegrona i placebo iznosila je 0,3 mm Hg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Betmiga ispitivana je u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 tjedana, za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura sa simptomima nagona na mokrenje i učestalog mokrenja s inkontinencijom ili bez inkontinencije. Ispitivanje je uključivalo ženske (72%) i muške (28%) bolesnike srednje dobi od 59 godina (u rasponu od 18 do 95 godina). Ispitivana populacija sastojala se od oko 48% bolesnika koji prethodno nisu primali antimuskarinsku terapiju, te oko 52% bolesnika koji su ranije liječeni s antimuskarinskim lijekovima. U jednom ispitivanju 495 bolesnika primalo je aktivni kontrolni lijek (tolterodin u obliku pripravka s produljenim oslobađanjem).

Višestruki primarni ishodi djelotvornosti bili su (1) promjena od početne vrijednosti do kraja liječenja u srednjoj vrijednosti broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata, te (2) promjena od početne

vrijednosti do kraja liječenja u srednjoj vrijednosti broja mikcija tijekom 24 sata, na temelju vođenja dnevnika mikcije kroz 3 dana. Mirabegron je pokazao statistički značajno poboljšanje u usporedbi s placebom kako za višestruke primarne, tako i za sekundarne ishode ispitivanja (vidjeti Tablicu 2 i 3).

Tablica 2: Višestruki primarni i izabrani sekundarni ishodi djelotvornosti na kraju liječenja za objedinjene rezultate ispitivanja

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Srednja vrijednost broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Višestruki primarni)		
N	878	862
Srednja početna vrijednost	2,73	2,71
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-1,10	-1,49
Srednja razlika vrijednosti od placeba† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-vrijednost	--	< 0,001#
Srednja vrijednost broja mikcija tijekom 24 sata (FAS) (Višestruki primarni)		
N	1328	1324
Srednja početna vrijednost	11,58	11,70
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-1,20	-1,75
Srednja razlika vrijednosti od placeba† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-vrijednost	--	< 0,001#
Srednja vrijednost volumena mokrenja (ml) po mikciji (FAS) (Sekundarni)		
N	1328	1322
Srednja početna vrijednost	159,2	159,0
Srednja promjena od početne vrijednosti†	9,4	21,4
Srednja razlika vrijednosti od placeba† (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-vrijednost	--	< 0,001#
Srednja vrijednost razine urgencije (FAS) (Sekundarni)		
N	1325	1323
Srednja početna vrijednost	2,39	2,42
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-0,15	-0,26
Srednja razlika vrijednosti od placeba† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-vrijednost	--	< 0,001#
Srednja vrijednost broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Sekundarni)		
N	858	834
Srednja početna vrijednost	2,42	2,42
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-0,98	-1,38
Srednja razlika vrijednosti od placeba† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-vrijednost	--	< 0,001#
Srednja vrijednost broja epizoda urgencije stupnja 3 ili 4 tijekom 24 sata (FAS) (Sekundarni)		
N	1324	1320
Srednja početna vrijednost	5,61	5,80
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-1,29	-1,93
Srednja razlika vrijednosti od placeba† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-vrijednost	--	< 0,001#
Zadovoljstvo liječenjem – vizualna analogna skala (FAS) (Sekundarni)		
N	1195	1189
Srednja početna vrijednost	4,87	4,82
Srednja promjena od početne vrijednosti†	1,25	2,01
Srednja razlika vrijednosti od placeba† (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-vrijednost	--	< 0,001*

Objedinjeni rezultati ispitivanja uključivali su rezultate ispitivanja 046 (Europa/Australija), 047 (Sjeverna Amerika) i 074 (Europa/Sjeverna Amerika).

† najmanji kvadrati srednje vrijednosti prilagođeni za početnu vrijednost, spol i ispitivanje.

* Statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 bez prilagođavanja zbog multipliciteta.

Statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 s prilagođavanjem zbog multipliciteta.

FAS: Analiza svih prikupljenih podataka (engl. Full Analysis Set), svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slijepo ispitivanog lijeka i kod kojih je provedeno mjerenje mikcije u dnevniku početnih vrijednosti, i najmanje 1 mjerenje mikcije u dnevniku kontrolnih pregleda s mjerenjem mikcije.

FAS-I: Podskupina FAS koja je također imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja početnih vrijednosti.

CI: Interval pouzdanosti

Tablica 3: Višestruki primarni i izabrani sekundarni ishodi djelotvornosti na kraju liječenja u ispitivanjima 046, 047 i 074

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegro n 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegro n 50 mg	Placebo	Mirabegro n 50 mg
Srednja vrijednost broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Višestruki primarni)							
N	291	293	300	325	312	262	257
Početna srednja vrijednost	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Srednja razlika od placeba†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% CI	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-vrijednost	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Srednji broj mikcija tijekom 24 sata (FAS) (Višestruki primarni)							
N	480	473	475	433	425	415	426
Srednja početna vrijednost	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Srednja razlika od placeba†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% CI	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-vrijednost	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Srednji volumen mokrenja (ml) po mikciji (FAS) (Sekundarni)							
N	480	472	475	433	424	415	426
Srednja početna vrijednost	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Srednja promjena od početne vrijednosti†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Srednja razlika od placeba†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95%-tni interval pouzdanosti	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-vrijednost	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Srednja razina urgencije (FAS) (Sekundarni)							
N	480	472	473	432	425	413	426
Srednja početna vrijednost	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Srednja razlika od placeba†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-vrijednost	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Srednji broj epizoda inkontinencije zbog urgencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Sekundarni)							
N	283	286	289	319	297	256	251
Srednja početna vrijednost	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Srednja razlika od placeba†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-vrijednost	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Srednji broj epizoda urgencije stupnja 3 ili 4 tijekom 24 sata (FAS) (Sekundarni)							
N	479	470	472	432	424	413	426
Srednja početna vrijednost	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Srednja razlika od placeba†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-vrijednost	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Zadovoljstvo liječenjem – vizualna analogna skala (FAS) (Sekundarni)							
N	428	414	425	390	387	377	388
Srednja početna vrijednost	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Srednja promjena od početne vrijednosti†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Srednja razlika od placeba†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95%-tni interval pouzdanosti	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-vrijednost	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† najmanji kvadrati srednje vrijednosti prilagođene za polaznu vrijednost, spol i geografsku regiju.

* Statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 bez prilagođavanja multipliciteta.

Statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 s prilagođavanjem multipliciteta.

‡ Nije statistički značajno bolje u usporedbi s placebom na razini 0,05 s prilagođavanjem multipliciteta.

FAS: Analiza svih prikupljenih podataka (engl. Full Analysis Set), svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slijepo ispitivanog lijeka i kod kojih je provedeno mjerenje mikcije u dnevniku početnih vrijednosti, i najmanje 1 mjerenje mikcije u dnevniku kontrolnih pregleda s mjerenjem mikcije.

FAS-I: Podskupina FAS koja je također imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja početnih vrijednosti.

50 mg lijeka Betmiga jedanput na dan bilo je djelotvorno u vrijeme prvog mjerenja rezultata nakon završenih 4 tjedna liječenja, njegova djelotvornost je održana tijekom svih 12 tjedana liječenja.

Randomizirano, aktivno kontrolirano dugoročno ispitivanje pokazalo je da je djelotvornost održana kroz jednogodišnje razdoblje liječenja.

Subjektivna poboljšanja na temelju mjerenja kvalitete života ovisne o zdravlju

U 3 dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 tjedana, liječenje simptoma OAB-a primjenom mirabegrona jedanput na dan, rezultiralo je, u usporedbi s placebom, statistički značajnim poboljšanjem sljedećih parametara mjerenja kvalitete života ovisne o zdravlju: zadovoljstvo liječenjem i podnošenje simptoma.

Djelotvornost kod bolesnika s ili bez ranije terapije OAB-a antimuskarinskim lijekovima

Djelotvornost je utvrđena u bolesnika s ranijim ili bez ranije terapije OAB-a antimuskarinskim lijekovima. Nadalje, mirabegron je bio djelotvoran kod bolesnika koji su prethodno prekinuli terapiju OAB-a antimuskarinskim lijekovima radi nedovoljnog učinka (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Višestruki primarni ishodi djelotvornosti kod bolesnika koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za OAB-a

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)		Ispitivanje 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Bolesnici koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za OAB-a					
Srednji broj epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I)					
N	518	506	167	164	160
Srednja početna vrijednost	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Srednja razlika od placeba†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Srednji broj mikcija tijekom 24 sata (FAS)					
N	704	688	238	240	231
Srednja početna vrijednost	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Srednja razlika od placeba†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Bolesnici koji su ranije primali antimuskarinske lijekove za OAB-a, ali su liječenje prekinuli zbog nedovoljnog učinka					
Srednji broj epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I)					
N	336	335	112	105	102
Srednja početna vrijednost	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Srednja razlika od placeba†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Srednji broj mikcija u tijekom 24 sata (FAS)					
N	466	464	159	160	155
Srednja početna vrijednost	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Srednja promjena od početne vrijednosti†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Srednja razlika od placeba†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95%-tni interval pouzdanosti	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Objedinjeni rezultati ispitivanja uključivali su rezultate ispitivanja 046 (Europa/Australija), 047 (Sjeverna Amerika) i 074 (Europa/Sjeverna Amerika).

† Najmanji kvadrati srednje vrijednosti prilagođene za polaznu vrijednost, spol, ispitivanje, podskupinu i podskupinu prema interakciji liječenja za objedinjena ispitivanja i najmanji kvadrat srednje vrijednosti prilagođene za polaznu vrijednost, spol, geografsku regiju, podskupinu i podskupinu prema interakciji liječenja za ispitivanje 046.

FAS: Analiza svih prikupljenih podataka (engl. Full Analysis Set), svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slijepo ispitivanog lijeka i kod kojih je provedeno mjerenje mikcije u dnevniku početnih vrijednosti, i najmanje 1 mjerenje mikcije u dnevniku kontrolnih pregleda s mjerenjem mikcije.

FAS-I: Podskupina FAS koja je također imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku mjerenja početnih vrijednosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Betmiga u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u “Liječenju idiopatskog prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura” i “Liječenje neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora” (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene mirabegrona u zdravih dobrovoljaca vršna koncentracija mirabegrona u plazmi (C_{max}) dostignuta je za 3 do 4 sata. Apsolutna bioraspoloživost porasla je s 29% pri dozi od 25 mg na 35% pri dozi od 50 mg. Srednja vrijednost C_{max} i AUC porasli su više nego proporcionalno s dozom u rasponu primijenjenih doza. U sveukupnoj populaciji muškaraca i žena, udvostručavanjem doze s 50 mg na 100 mg mirabegrona njegova se C_{max} i AUC_{tau} povećavaju oko 2,9 odnosno 2,6 puta, dok se učetverostručavanjem doze s 50 mg na 200 mg mirabegrona C_{max} i AUC_{tau} povećavaju oko 8,4 odnosno 6,5 puta. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 7 dana primjenom 1 doze mirabegrona dnevno. Nakon primjene mirabegrona jedanput dnevno ekspozicija u plazmi mirabegrona u stanju dinamičke ravnoteže je oko 2 puta veća od one nakon pojedinačne doze.

Učinak hrane na apsorpciju

Istodobna primjena tablete od 50 mg s obrokom s visokim sadržajem masnoće smanjuje C_{max} i AUC mirabegrona za 45% odnosno 17%. Obrok s niskim sadržajem masnoće smanjuje C_{max} i AUC mirabegrona za 75% odnosno 51%. U ispitivanju faze 3, mirabegron je primjenjivan s hranom ili bez nje, pokazao se sigurnim i djelotvornim. Stoga se mirabegron može primjenjivati u preporučenim dozama s hranom ili bez nje.

Distribucija

Distribucija mirabegrona je opsežna. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi oko 1670 l. Mirabegron se veže (oko 71%) na humane proteine plazme i pokazuje umjereni afinitet za albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Mirabegron se distribuira u eritrocite. In vitro koncentracija ^{14}C -mirabegrona u eritrocitima bila je oko 2 puta viša nego u plazmi.

Biotransformacija

Mirabegron se metabolizira višestrukim putevima uključujući dealkilaciju, oksidaciju, (izravnu) glukuronidaciju i hidrolizu amida. Mirabegron je glavna cirkulirajuća komponenta nakon jednostruke doze ^{14}C -mirabegrona. U humanoj plazmi opažena su 2 glavna metabolita; oba pripadaju glukuronidima faze 2 i predstavljaju 16% i 11% od ukupne ekspozicije. Ovi metaboliti nisu farmakološki aktivni.

Temeljeno na ispitivanjima *in vitro* nije vjerojatno da mirabegron inhibira metabolizam istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem sljedećih enzima citokroma P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, budući da mirabegron nije inhibirao aktivnost ovih enzima u klinički značajnim koncentracijama. Mirabegron nije inducirao CYP1A2 ili CYP3A. Ne očekuje se da će mirabegron izazvati klinički značajnu inhibiciju transporta lijeka pomoću sustava OCT.

Premda *in vitro* ispitivanja upućuju na ulogu CYP2D6 i CYP3A4 u oksidativnom metabolizmu mirabegrona, rezultati dobiveni *in vivo* indiciraju da ovi izoenzimi imaju ograničenu ulogu u procesu sveukupne eliminacije. Ispitivanja *in vitro* i *ex vivo* pokazala su da uz CYP3A4 i CYP2D6 u metabolizmu mirabegrona sudjeluju i butirilholinesteraza, UGT i vjerojatno alkoholna dehidrogenaza (ADH).

Polimorfizam CYP2D6

U zdravih osoba, koje po svom genotipu slabo metaboliziraju supstrate CYP2D6 (koji su korišteni kao surogati za inhibiciju CYP2D6), nakon primjene jednokratne doze mirabegrona od 160 mg u obliku pripravka s trenutnim oslobađanjem, srednja vrijednost C_{max} i AUC_{inf} bila je 14 % odnosno 19 % viša nego u osoba koje ekstenzivno metaboliziraju supstrat, indicirajući da genetski polimorfizam CYP2D6 ima minimalan utjecaj na srednju vrijednost ekspozicije mirabegronu u plazmi. Ne očekuje se interakcija mirabegrona s poznatim inhibitorima CYP2D6, niti je ona ispitivana. Nema potrebe prilagođavanja doze mirabegrona kada se primjenjuje s inhibitorima CYP2D6 ili kod bolesnika koji slabo metaboliziraju supstrat CYP2D6.

Eliminacija

Ukupni klirens (CL_{tot}) iz plazme je oko 57 l/h. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) je oko 50 sati. Bubrežni klirens (CL_R) je oko 13 l/h, što odgovara gotovo 25% CL_{tot} . Eliminacija mirabegrona bubregom odvija se prvenstveno aktivnom tubularnom sekrecijom zajedno s glomerularnom filtracijom. Izlučivanje urinom nepromijenjenog mirabegrona ovisi o dozi i kreće se od oko 6,0 % nakon dnevne doze od 25 mg do 12,2% nakon dnevne doze od 100 mg. Nakon primjene 160 mg ^{14}C -mirabegrona u zdravih dobrovoljaca, oko 55% radioaktivnog biljega ustanovljeno je u urinu i 34% u fecesu. Nepromijenjeni mirabegron bio je odgovoran za 45% urinarne radioaktivnosti, što ukazuje na prisutnost metabolita. Nepromijenjeni mirabegron bio je odgovoran za većinu fekalne radioaktivnosti.

Dob

Nakon višekratnih oralnih doza u starijih dobrovoljaca (≥ 65 godina) C_{max} i AUC mirabegrona i njegovih metabolita bili su slični onima u mlađih dobrovoljaca (18–45 godina).

Spol

C_{max} i AUC su oko 40% do 50% viši u žena nego u muškaraca. Razlike u C_{max} i AUC prema spolu pripisuju se razlikama u tjelesnoj težini i bioraspoloživosti.

Rasa

Rasa ne utječe na farmakokinetiku mirabegrona.

Oštećenje bubrega

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg lijeka Betmiga u dobrovoljaca s blagim oštećenjem bubrega (eGFR-MDRD 60 do 89 ml/min/1,73 m²), srednja vrijednost C_{max} i AUC mirabegrona povećana je za 6% odnosno 31%, prema dobrovoljcima s normalnom funkcijom bubrega. U dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR-MDRD 30 do 59 ml/min/1,73 m²), C_{max} i AUC bile su povećane za 23% odnosno 66%. U dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (eGFR-MDRD 15 do 29 ml/min/1,73 m²), srednje vrijednosti C_{max} i AUC bile su 92% odnosno 118% više. Mirabegron nije ispitivan kod bolesnika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti (GFR <15 ml/min/1,73 m² ili bolesnicima na hemodijalizi).

Oštećenje jetre

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg lijeka Betmiga u dobrovoljaca s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A), srednja vrijednost C_{max} i AUC mirabegrona povećana je za 9% odnosno 19%, u usporedbi s dobrovoljcima s normalnom funkcijom jetre. Kod dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B), srednje vrijednosti C_{max} i AUC bile su više za 175% odnosno 65%. Mirabegron nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinička ispitivanja utvrdila su ciljne organe toksičnosti što se podudara s kliničkim zapažanjima. U štakora je primijećen prolazni porast jetrenih enzima i promjene u hepatocitima (nekroza i sniženje glikogenskih čestica). Porast otkucaja srca primijećen je u štakora, kunića, pasa i majmuna. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazala genotoksični i kancerogeni potencijal *in vivo*.

U subletalnim dozama nije primijećen učinak na plodnost (doza kod ljudi bila je 19 puta veća od maksimalno preporučene doze za ljude (engl. maximum recommended human dose - MRHD). U ispitivanjima embriofetalnog razvoja na kunićima glavni nalazi uključivali su malformacije srca (dilatirana aorta, kardiomegalija) nakon sustavnog izlaganja 36 puta većem od onog primijećenog kod MHRD. Uz to utvrđene su malformacije pluća (nedostatak akcesornog lobusa pluća) te gubitak zametka nakon implantacije u kunića nakon sustavnog izlaganja 14 puta većeg od onog kod MHRD, dok su kod štakora, zabilježeni reverzibilni učinci osifikacija (neravna rebra i zakašnjela osifikacija sternebra, metakarpusa i metatarzusa) pri sustavnim izloženostima 22 puta većim od onih kod MHRD. Zabilježena embriofetalna toksičnost nastupila je pri dozama povezanim s toksičnošću za majku. Pokazalo se da su se u kunića primijećene kardiovaskularne malformacije odvijale preko aktivacije beta 1-adrenoreceptora.

Ispitivanja farmakokinetike provedena s radiološki obilježenim mirabegronom pokazala su da se ishodni spoj i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko štakora dostižući razine koje su otprilike 1,7 puta više od razina u plazmi 4 sata nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

makrogol 8000 i 2 000 000
hidroksipropilceluloza
butilhidroksitoluen
magnezijev stearat

Film ovojnica

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem

hipromeloza 2910, 6 mPa.s
makrogol 8000
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

hipromeloza 2910, 6 mPa.s
makrogol 8000
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja boce: 6 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Alu-Alu blisteri u kutijama koje sadrže 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ili 200 tableta.

Bocce od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem sigurnim za djecu od polipropilena (PP) i silikagelom kao sredstvom za sušenje koje sadrže 90 tableta. Svaka kutija sadrži jednu bocu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/809/001 - 018

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2012

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{DD/MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 25 mg mirabegrona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta s produljenim oslobađanjem
20 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
50 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem
200 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tabletu progutati cijelu. Ne drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/809/001 10 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/002 20 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/003 30 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/004 60 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/005 90 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/006 200 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/015 50 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/016 100 tableta s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

betmiga 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 50 mg mirabegrona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta s produljenim oslobađanjem
20 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
50 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
90 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem
200 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tabletu progutati cijelu. Ne drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/809/008 10 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/009 20 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/010 30 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/011 60 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/012 90 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/013 200 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/017 50 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/12/809/018 100 tableta s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

betmiga 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 25 mg mirabegrona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tabletu progutati cijelu. Ne drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon otvaranja boce

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/809/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

betmiga 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 50 mg mirabegrona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tabletu progutati cijelu. Ne drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon otvaranja boce

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/809/014

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

betmiga 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}
SN: {broj}
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 25 mg mirabegrona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tabletu progutati cijelu. Ne drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon otvaranja boce

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/809/007

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 50 mg mirabegrona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

90 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Tabletu progutati cijelu. Ne drobiti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon otvaranja boce

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/809/014

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem **Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem** mirabegron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Betmiga i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Betmigu
3. Kako uzimati Betmigu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Betmigu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Betmiga i za što se koristi

Betmiga sadrži djelatnu tvar mirabegron. To je tvar koja opušta mišiće mokraćnog mjehura (takozvani agonist beta 3-adrenoreceptora), koji smanjuje aktivnost prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura i liječi s time povezane simptome.

Betmiga se koristi za liječenje simptoma prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura u odraslih, kao što su:

- iznenadna potreba za pražnjenjem mokraćnog mjehura (nagon na mokrenje)
- potreba za pražnjenjem mokraćnog mjehura češće nego li je to uobičajeno (povećana učestalost mokrenja)
- nemogućnost kontrole mokrenja (inkontinencija pri nagonu na mokrenje).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Betmigu

Nemojte uzimati Betmigu:

- ako ste alergični na mirabegron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate vrlo visok nekontrolirani krvni tlak

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Betmigu:

- ako imate problema s pražnjenjem svog mjehura ili imate slabiji mlaz urina ili ako uzimate ostale lijekove za liječenje sindroma prekomjerno aktivnog mjehura kao što su antikolinergički lijekovi
- ako imate problema s bubrežima ili jetrom. Možda će Vam liječnik trebati smanjiti dozu ili će Vam možda reći da ne uzimate Betmigu, naročito ako uzimate neke druge lijekove, poput itrakonazola, ketokonazola (za gljivične infekcije), ritonavira (za HIV/AIDS) ili klaritomicina (za bakterijske infekcije). Recite svom liječniku koje lijekove uzimate.
- ako u EKG-u (na zapisu rada srca) imate nenormalan nalaz poznat pod nazivom produženje QT-intervalu ili uzimate lijekove za koje se zna da ga mogu uzrokovati:

- lijekovi koji se primjenjuju kod poremećaja srčanog ritma, poput kinidina, sotalola, prokainamida, ibutilida, flekainida, dofetilida i amiodarona;
- lijekovi koji se primjenjuju kod alergijskog rinitisa;
- antipsihotici (lijekovi za duševne bolesti) poput tioridazina, mezoridazina, haloperidola i klorpromazina;
- lijekovi protiv infekcija poput pentamidina, moksifloksacina, eritromicina i klaritromicina.

Mirabegron može uzrokovati povišenje Vašeg krvnog tlaka ili pogoršati Vaš krvni tlak ako imate visok krvni tlak u povijesti bolesti. Preporučuje se da Vam liječnik provjerava krvni tlak tijekom uzimanja mirabegrona.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina jer sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Betmiga još nije utvrđena u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Betmiga

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Betmiga može utjecati na način na koji drugi lijekovi djeluju, a drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje ovog lijeka.

- Obavijestite svog liječnika ako uzimate tioridazin (lijek za duševne bolesti), propafenon ili flekainid (lijekove za poremećaje srčanog ritma), imipramin ili dezipramin (lijekove koji se primjenjuju kod depresije). Ovi specifični lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze koju će izvršiti Vaš liječnik.
- Obavijestite svog liječnika ako uzimate digoksin (lijek kod zatajivanja srca ili poremećenog srčanog ritma). Razinu ovog lijeka u krvi izmjerit će Vaš liječnik. Ako je ona izvan dozvoljenih granica liječnik će možda trebati prilagoditi dozu digoksina.
- Obavijestite svog liječnika ako koristite dabigatran eteksilat (lijek koji se koristi za smanjenje rizika od začepjenja krvnih žila krvnim ugrušcima u mozgu ili tijelu, u odraslih bolesnika s abnormalnim otkucajima srca (fibrilacija atrijsa) te dodatnim čimbenicima rizika). Liječnik će možda trebati prilagoditi dozu ovog lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, ne biste smjeli uzimati Betmigu.

Ako dojite, upitajte svoga liječnika ili ljekarnika za savjet prije nego li počnete uzimati ovaj lijek. Betmiga vjerojatno prelazi u majčino mlijeko. Vi i Vaš liječnik ćete odlučiti hoćete li uzimati Betmigu ili dojit. Ne smijete činiti oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema podataka koji ukazuju da ovaj lijek utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili korištenje strojeva.

3. Kako uzimati Betmigu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 50 mg na usta jedanput na dan. Imate li probleme s bubrezima i jetrom Vaš će liječnik možda trebati smanjiti dozu na jednu tabletu od 25 mg na usta jedanput na dan. Ovaj lijek trebate uzeti s tekućinom i tabletu progutati cijelu. Tablet u nemojte drobiti ili žvakati. Betmiga se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više Betmige nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što Vam je rečeno, ili netko drugi slučajno uzme Vaše tablete, odmah potražite savjet svoga liječnika, ljekarnika ili bolnice.

Simptomi predoziranja mogu uključivati snažno lupanje srca, ubrzani puls ili povišeni krvni tlak.

Ako ste zaboravili uzeti Betmigu

Ako ste zaboravili uzeti lijek, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Ako je to manje od 6 sati prije sljedeće redovite doze, preskočite ovu dozu i nastavite uzimati lijek u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste preskočili nekoliko doza, recite to svom liječniku i slijedite dobivene upute.

Ako prestanete uzimati Betmigu

Ako ne vidite neposredni učinak Betmige, nemojte prerano prekinuti liječenje. Vašem je mjehuru možda potrebno neko vrijeme da se prilagodi. Trebate nastaviti s uzimanjem tableta. Nemojte ih prestati uzimati nakon što se stanje Vašeg mjehura popravi. Prekidom liječenja mogu se povratiti simptomi prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

Nemojte prestati uzimati Betmigu bez da ste se prethodno savjetovali sa svojim liječnikom, jer se simptomi prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave mogu uključivati nepravilne otkucaje srca (fibrilacija atrija). To je manje česta nuspojava (može se javiti kod do 1 na 100 ljudi), ali ako se ova nuspojava pojavi, odmah prestanite uzimati lijek i hitno potražite savjet liječnika.

Ako osjetite glavobolje, osobito iznenadne, glavobolje nalik migreni (pulsirajućeg karaktera), javite se Vašem liječniku. Ovo mogu biti znakovi jakog povišenja krvnog tlaka.

Ostale nuspojave uključuju:

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 ljudi)

- Ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- Infekcija puteva kojima se provodi mokrać (infekcije mokraćnog sustava)
- Mučnina
- Zatvor
- Glavobolja
- Proljev
- Omaglica

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 100 ljudi)

- Infekcija mokraćnog mjehura (cistitis)
- Osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- Vaginalna infekcija
- Probavne tegobe (dispepsija)
- Infekcija želuca (gastritis)
- Oteknuće zglobova
- Svrbež stidnice i rodnice (vulvovaginalni pruritus)

- Povišeni krvni tlak
- Porast jetrenih enzima (GGT, AST i ALT).
- Svrbež, osip ili koprivnjača (urtikarija, osip, makularni osip, papularni osip, pruritus)

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 1000 ljudi)

- Oticanje očnih kapaka (edem kapaka)
- Oticanje usana (edem usana)
- Oticanje dubljih slojeva kože uzrokovano nakupljanjem tekućine, koje može zahvatiti bilo koji dio tijela uključujući lice, jezik ili grlo i može uzrokovati otežano disanje (angioedem)
- Male ljubičaste točke po koži (purpura)
- Upala malih krvnih žila prvenstveno u koži (leukocitoklastični vaskulitis).
- Nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura (retencija urina)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 000 ljudi)

- Hipertenzivna kriza

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Nesanica
- Smetenost

Betmiga Vam može povećati vjerojatnost za nemogućnost pražnjenja mjehura ako imate opstrukciju izlaznog dijela mokraćnog mjehura ili ako uzimate lijekove za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura. Obavijestite svog liječnika odmah ako ne možete isprazniti svoj mjehur.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Betmigu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, blisteru ili boci iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice “EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon prvog otvaranja boce tablete se mogu čuvati 6 mjeseci.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Betmiga sadrži

- Djelatna tvar je mirabegron.
Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Svaka tableta sadrži 25 mg mirabegrona.
Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Svaka tableta sadrži 50 mg mirabegrona.
- Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: Makrogoli, hidroksipropilceluloza, butilhidroksitoluen, magnezijev stearat
Film ovojnica: Hipromeloza, makrogol, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172) (samo tablete od 25 mg).

Kako Betmiga izgleda i sadržaj pakiranja

Betmiga 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem su ovalne, smeđe filmom obložene tablete, s utisnutim logom tvrtke i oznakom “325” s iste strane.

Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem su ovalne, žute filmom obložene tablete, s utisnutim logom tvrtke i oznakom “355” s iste strane.

Betmiga je dostupna u aluminijsko-aluminijskom blisteru u pakiranjima koja sadrže 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ili 200 tableta i u bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa sredstvom za sušenje sa silikagelom i zatvaračem sigurnim za djecu koje sadrže 90 tableta.

Sve veličine pakiranja ne moraju biti dostupne u Vašoj zemlji. Pakiranje u boci ne mora biti dostupno u Vašoj zemlji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
NL-2333 BE Leiden
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 6 056 014

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Prilog IV.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za mirabegron, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet proveo je kumulativnu ocjenu slučajeva konfuzije koristeći skupni pojam visoke razine (engl. *high-level group term*, HLG) 'delirij' (uključujući konfuziju). Od 138 utvrđenih slučajeva, nositelj odobrenja nijedan slučaj nije smatrao indeksnim, a samo 55 slučajeva klasificirano je kao informativni slučajevi. Među tim informativnim slučajevima detaljno je opisano samo njih 14, jer su se oni smatrali informativnim pozitivnim slučajevima. Među tim su se slučajevima kod 9 bolesnika simptomi konfuzije javili unutar tjedan dana od početka liječenja mirabegronom i kod svih je zabilježen pozitivan *dechallenge*. Bolesnici su se oporavili ubrzo nakon prekida liječenja mirabegronom. U jednom je slučaju potvrđen i pozitivan *rechallenge*, odnosno ponovna pojava simptoma nakon uvođenja mirabegrona u tri navrata. Nadalje, među slučajevima koje je nositelj odobrenja ocijenio kao informativne slučajeve s ometajućim faktorom zabilježen je i slučaj pogoršanja konfuzije 2 dana nakon uvođenja mirabegrona, a u bolesnikovoj se anamnezi navodi slična epizoda nakon uvođenja mirabegrona 2 mjeseca prije prijavljivanja nuspojave.

Kumulativno i prema sažetim tabličnim prikazima nuspojava, konfuzija je bila najčešće prijavljen ozbiljan psihijatrijski poremećaj (37 prijava ozbiljnih slučajeva; 18,5% svih prijavljenih ozbiljnih slučajeva psihijatrijskih poremećaja).

Ukratko, unatoč tome što je većina bolesnika imala otprije postojeća medicinska stanja ili istodobno uzimala lijekove koji mogu uzrokovati konfuziju, u nekoliko je slučajeva utvrđeno kratko vrijeme do nastupa i pozitivan *dechallenge*, a u dva slučaja pozitivan *rechallenge* (jedan potvrđen, a drugi suspektan). Prema podacima iz baze podataka Eudravigilance većina je bolesnika bila starije dobi, no bilo je i bolesnika koji nisu starije dobi. Osim toga, prema podacima o izloženosti nakon stavljanja lijeka u promet prikazanim u PSUR-u, mirabegron se često koristi u starijih bolesnika.

Stoga je nakon ocjene svih podataka donesen zaključak da u dio 4.8 Sažetka opisa svojstava lijeka treba uvrstiti nuspojavu 'konfuzija' uz učestalost 'nepoznato'.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za mirabegron, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) mirabegron nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.