

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Každá tableta obsahuje 25 mg mirabegronu.

Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Každá tableta obsahuje 50 mg mirabegronu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety s predĺženým uvoľňovaním.

Betmiga 25 mg tablety
Oválna, hnedá tableta s vyrazeným logom a číslom "325" na tej istej strane.

Betmiga 50 mg tablety
Oválna, žltá tableta s vyrazeným logom a číslom "355" na tej istej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba urgencie, zvýšenej frekvencie močenia a/alebo urgentnej inkontinencie, ktoré sa môžu vyskytovať u dospelých pacientov so syndrómom hyperaktívneho močového mechúra (overactive bladder syndrome - OAB syndróm).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vrátane starších pacientov)
Odporúčaná dávka je 50 mg jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Betmiga nebola skúmaná u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m² alebo pacienti vyžadujúci hemodialýzu) alebo so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), a preto sa jej použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

V nasledujúcej tabuľke je uvedené odporučené denné dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene za neprítomnosti alebo prítomnosti silných inhibítorov CYP3A (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Tabuľka 1: Odporúčané denné dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene v neprítomnosti a prítomnosti silných inhibítorov CYP3A

		silné CYP3A inhibítory ⁽³⁾	
		bez inhibítora	s inhibítorm
Porucha funkcie obličiek ⁽¹⁾	mierna	50 mg	25 mg
	stredne závažná	50 mg	25 mg
	závažná	25 mg	neodporúča sa
Porucha funkcie pečene ⁽²⁾	mierna	50 mg	25 mg
	stredne závažná	25 mg	neodporúča sa

1. Mierna: GFR 60 až 89 ml/min/1,73 m²; stredne závažná: GFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²; závažná: GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m².
2. Mierna: Childova-Pughova trieda A; stredne závažná: Childova-Pughova trieda B
3. Silné inhibítory CYP3A, pozri časť 4.5

Pohlavie

Nie je potrebná úprava dávkovania v závislosti od pohlavia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť mirabegronu u detí do 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tableta sa má prehltnúť vcelku, zapíť tekutinou a nemá sa hrýzť, deliť alebo drviť. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná nekontrolovaná hypertenzia definovaná ako systolický tlak krvi ≥ 180 mm Hg a/alebo diastolický tlak krvi ≥ 110 mm Hg.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie obličiek

Betmiga nebola skúmaná u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m² alebo pacienti vyžadujúci hemodialýzu), a preto sa jej použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) sú k dispozícii obmedzené údaje; na základe farmakokinetických štúdií (pozri časť 5.2) sa odporúča u tejto skupiny pacientov znížiť dávku na 25 mg. Neodporúča sa užívať tento liek pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) súbežne so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie pečene

Betmiga nebola skúmaná u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), a preto sa jej použitie u tejto skupiny pacientov neodporúča. Neodporúča sa užívať tento liek pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) súbežne so silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Hypertenzia

Mirabegron môže zvýšiť krvný tlak. Najmä u pacientov s hypertenziou sa má krvný tlak merať od začiatku užívania a periodicky počas liečby mirabegronom.

Údaje sú obmedzené u pacientov s hypertenziou 2. stupňa (systolický tlak krvi ≥ 160 mm Hg alebo diastolický tlak krvi ≥ 100 mm Hg).

Pacienti s vrodeným alebo získaným predĺžením QT

V klinických skúšaniach Betmiga v terapeutických dávkach nepreukázala klinicky relevantné QT predĺženie (pozri časť 5.1). Avšak pacienti s diagnostikovaným predĺžením QT v anamnéze alebo pacienti, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval neboli zahrnutí do tohto skúšania, a preto účinok mirabegronu u týchto pacientov nie je známy. Má sa postupovať s opatrnosťou, ak sa mirabegron používa u týchto pacientov.

Pacienti s obštrukciou výtoku z močového mechúra a pacienti, ktorí užívajú antimuskarínové lieky na liečbu OAB

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s obštrukciou výtoku z močového mechúra (bladder outlet obstruction - BOO) a pacientov užívajúcich antimuskarínové lieky na liečbu OAB hlásené prípady retencie moču v prípade pacientov užívajúcich mirabegron. Kontrolované klinické skúšanie u pacientov s BOO nepreukázalo zvýšenie retencie moču u pacientov liečených Betmigou, napriek tomu sa má u pacientov s klinicky významným BOO Betmiga používať s opatrnosťou. Betmiga sa má takisto používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich antimuskarínové lieky na liečbu OAB.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro údaje

Mirabegron je prenášaný a metabolizovaný rôznymi cestami. Mirabegron je substrátom pre cytochróm P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterázu, uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT), efluxný transportér P-glykoproteín (P-gp) a influxné transportéry organických kationov (OCT) OCT1, OCT2 a OCT3. Štúdie mirabegronu s použitím ľudských pečňových mikrozómov a rekombinantných ľudských enzýmov CYP preukázali, že mirabegron je stredne účinný a časovo-závislý inhibítor CYP2D6 a slabý inhibítor CYP3A. Mirabegron vo vysokých koncentráciách inhiboval transport liekov sprostredkovaný P-gp.

In vivo údaje

Liekové interakcie

Účinok súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku mirabegronu a účinok mirabegronu na farmakokinetiku iných liekov bol skúmaný v štúdiách s jednorazovou dávkou a opakovanými dávkami. Väčšina liekových interakcií bola skúmaná pri použití dávky 100 mg mirabegronu podávaného vo forme tablety so systémom kontrolovanej absorpcie po perorálnom podaní „OCAS“. V interakčných štúdiách mirabegronu s metoprololom a metformínom bol použitý mirabegron s okamžitým uvoľňovaním (immediate-release - IR) 160 mg.

Nepredpokladajú sa klinicky relevantné liekové interakcie medzi mirabegronom a liekmi, ktoré inhibujú, indukujú alebo sú substrátmi jedného z izoenzýmov cytochrómu (CYP) alebo sú transportérmi, s výnimkou inhibičného účinku mirabegronu na metabolizmus substrátov CYP2D6.

Účinok enzymatických inhibítorov

Expozícia mirabegronu (AUC) bola zvýšená 1,8-krát v prítomnosti silného inhibítora CYP3A/P-gp ketokonazolu u zdravých dobrovoľníkov. Nie je potrebná úprava dávky, ak sa Betmiga kombinuje s inhibítormi CYP3A a/alebo P-gp. Avšak u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 30 až 89 ml/min/1,73 m²) alebo s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A), ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A, ako je itrakonazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycín, je odporúčaná dávka 25 mg jedenkrát denne s jedlom alebo nezávisle od jedla (pozri časť 4.2). Betmiga sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) alebo u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) súbežne liečenými silnými inhibítormi CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4).

Účinnok enzymatických induktorov

Látky, ktoré sú induktormi CYP3A alebo P-gp, znižujú plazmatickú koncentráciu mirabegronu. Pri podávaní spolu s terapeutickými dávkami rifampicínu alebo inými induktormi CYP3A alebo P-gp nie je potrebná žiadna úprava dávky mirabegronu.

Polymorfizmus CYP2D6

Genetický polymorfizmus CYP2D6 má minimálny vplyv na priemerné plazmatické expozície mirabegronu (pozri časť 5.2). Interakcia mirabegronu so známym inhibítorom CYP2D6 sa neočakáva a nebola skúmaná. Úprava dávky mirabegronu nie je potrebná, ak sa tento podáva s inhibítormi CYP2D6 alebo u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6.

Účinnok mirabegronu na substráty CYP2D6

U zdravých dobrovoľníkov je inhibičný potenciál mirabegronu voči CYP2D6 stredne silný a aktivita CYP2D6 sa obnoví do 15 dní po ukončení užívania mirabegronu. Viacnásobná dávka mirabegronu s okamžitým uvoľňovaním (IR) raz denne viedla k 90 % zvýšeniu C_{max} a 229 % zvýšeniu AUC jednorazovej dávky metoprololu. Viacnásobné podanie dávky mirabegronu denne viedlo k 79 % zvýšeniu C_{max} a 241 % zvýšeniu AUC jednorazovej dávky dezipramínu.

Je potrebná opatrnosť, ak sa mirabegron podáva súbežne s liekmi s úzkym terapeutickým indexom a sú významne metabolizované CYP2D6, ako je tioridazín, antiarytmiká triedy Ic (napr. flekainid, propafenón) a tricyklické antidepresíva (napr. imipramín, desipramín). Opatrnosť sa tiež odporúča, ak sa mirabegron súbežne podáva s CYP2D6 substrátmi, u ktorých sa dávkovanie titruje individuálne.

Účinnok mirabegronu na transportéry

Mirabegron je slabý inhibítor P-gp. U zdravých dobrovoľníkov mirabegron zvýšil C_{max} o 29 % a AUC o 27 % P-gp substrátu digoxínu. U pacientov, u ktorých sa začína s kombináciou mirabegronu a digoxínu, sa má na začiatku predpísať nižšia dávka digoxínu. Na dosiahnutie požadovaného klinického účinku je potrebné monitorovať koncentrácie digoxínu v sére a použiť ich pri titrácii digoxínu. Pri kombinácii Betmigy s citlivými P-gp substrátmi, napr. dabigatran, je potrebné vziať do úvahy potenciál pre inhibíciu P-gp mirabegronom.

Iné interakcie

Neboli pozorované žiadne klinicky významné interakcie, ak sa mirabegron podával súbežne s terapeutickými dávkami solifenacínu, tamsulozínu, warfarínu, metformínu alebo v kombinácii s perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a levonorgestrel. Žiadna úprava dávky sa neodporúča.

Zvýšenie expozície mirabegronu v dôsledku liekových interakcií môže byť spojené so zvýšením tepovej frekvencie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Betmiga sa neodporúča užívať ženám v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití Betmigy u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tento liek sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Mirabegron sa vylučuje do mlieka hlodavcov, a preto sa predpokladá jeho prítomnosť aj v ľudskom mlieku (pozri časť 5.3). Neboli uskutočnené žiadne štúdie, ktoré by hodnotili vplyv mirabegronu

na tvorbu mlieka u ľudí, jeho prítomnosť v ľudskom materskom mlieku alebo jeho účinky na dojča. Betmiga sa nemá užívať počas laktácie.

Fertilita

Neboli zistené žiadne účinky mirabegronu na fertilitu zvierat spojené s liečbou (pozri časť 5.3). Vplyv mirabegronu na fertilitu ľudí nebol stanovený.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Betmiga nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Betmigy bola hodnotená u 8433 pacientov s OAB, z ktorých 5648 dostalo najmenej jednu dávku mirabegronu v klinickom skúšaní fázy 2 alebo 3 a 622 pacientov dostávalo Betmigu najmenej 1 rok (365 dní). V troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúškaniach fázy 3 dokončili liečbu týmto liekom 88 % pacientov a 4 % pacientov ju prerušili kvôli nežiaducim účinkom. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u pacientov liečených Betmigou v dávke 50 mg počas troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 sú tachykardia a infekcie močových ciest. U pacientov, ktorí užívali Betmigu v dávke 50 mg, bola frekvencia tachykardie 1,2 %. Tachykardia viedla k prerušeniu liečby u 0,1 % pacientov užívajúcich Betmigu v dávke 50 mg. Frekvencia infekcií močových ciest bola 2,9 % u pacientov, ktorí užívali Betmigu v dávke 50 mg. Infekcie močových ciest nevedli k prerušeniu liečby u žiadneho pacienta, ktorý užíval Betmigu v dávke 50 mg. Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali fibrilácie predsiení (0,2 %).

Nežiaduce reakcie pozorované počas jednoročnej (dlhodobej) aktívne kontrolovanej štúdie (muskarínový antagonista) boli podobné svojím charakterom a závažnosťou tým, ktoré boli pozorované v troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúškaniach fázy 3.

Zoznam nežiaducich reakcií zoradených v tabuľke

Tabuľka nižšie uvádza nežiaduce reakcie pozorované u mirabegronu v troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúškaniach fázy 3.

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy frekvencie sú nežiaduce reakcie uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest	Vaginálna infekcia Cystitída			
Psychické poruchy					Insomnia* Stavy zmätenosti*
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy* Závrat*				
Poruchy oka			Edém viečok		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	Palpitácie Atriálna fibrilácia			
Poruchy ciev				Hypertenzná kríza*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea* Konstipácia* Hnačka*	Dyspepsia Gastritída	Edém pier		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Urtikária Exantém Makulózny exantém, Papulózny exantém, Pruritus	Leukocytoklastická vaskulitída Purpura Angioedém*		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Opuch kĺbov			
Poruchy obličiek a močových ciest			Retencia moču*		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Vulvovaginálny pruritus			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšený krvný tlak Zvýšené GGT Zvýšené AST Zvýšené ALT			

*boli pozorované po uvedení lieku na trh

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Mirabegron bol podávaný zdravým dobrovoľníkom v jednorazových dávkach až do 400 mg. Pri tejto dávke boli hlásené ako nežiaduce udalosti palpitácie (1 zo 6 subjektov) a zvýšená tepová frekvencia prevyšujúca 100 úderov za minútu (3 zo 6 osôb). Pri podávaní opakovaných dávok mirabegronu až

do 300 mg denne počas 10 dní zdravým dobrovoľníkom bolo u nich preukázané zvýšenie tepovej frekvencie a systolického krvného tlaku.

Liečba predávkovania má byť symptomatická a podporná. V prípade predávkovania sa odporúča sledovať tepovú frekvenciu, krvný tlak a EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, močové spazmolytiká, ATC kód: G04BD12.

Mechanizmus účinku

Mirabegron je silný a selektívny agonista beta 3-adrenoreceptorov. Mirabegron vykazoval relaxačný účinok na hladkú svalovinu močového mechúra u potkanov a na izolovanom ľudskom tkanive, zvyšoval koncentrácie cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) v tkanive močového mechúra potkanov a preukázal relaxačný účinok na funkčných modeloch močového mechúra potkanov. Mirabegron zvýšil priemerný vymočený objem na jedno močenie a znížil frekvenciu výskytu kontrakcií bez močenia, pričom neovplyvňoval mikčný tlak alebo reziduálny objem moču na potkaních modeloch hyperaktivity močového mechúra. Na modeli opice mirabegron preukázal zníženie frekvencie močenia. Tieto výsledky ukazujú, že mirabegron zlepšuje funkciu uskladňovania moču v mechúre stimuláciou beta 3-adrenoreceptorov.

Počas fázy uskladňovania moču, keď sa moč hromadí v močovom mechúre, prevažuje sympatiková nervová stimulácia. Noradrenalín sa uvoľňuje z nervových zakončení, čo vedie najmä k aktivácii beta-adrenoreceptorov v svalovine močového mechúra a k následnej relaxácii hladkej svaloviny močového mechúra. Počas fázy močenia je močový mechúr prevažne pod kontrolou parasympatikového nervového systému. Acetylcholín uvoľňovaný zo zakončení panvových nervov stimuluje cholinergné M2 a M3 receptory, čím indukuje kontrakciu močového mechúra. Aktivácia M2 dráhy tiež inhibuje beta 3-adrenoreceptormi indukované zvyšovanie cAMP. Preto stimulácia beta 3-adrenoreceptorov neinterferuje s procesom mikcie. Toto sa potvrdilo u potkanov s čiastočnou obštrukciou močovej rúry, kde mirabegron znižoval výskyt kontrakcií bez močenia, bez toho aby ovplyvnil objem vymočeného moču, mikčný tlak alebo reziduálny objem moču.

Farmakodynamické účinky

Urodynamika

Betmiga v dávkach 50 mg a 100 mg užívaných jedenkrát denne počas 12 týždňov u mužov s príznakmi dolných močových ciest (lower urinary tract symptoms - LUTS) a obštrukciou výtok z močového mechúra (BOO) nepreukázala žiadny účinok na cystometrické parametre a bola bezpečná a dobre tolerovaná. Účinky mirabegronu na maximálny prietok moču a tlak detruzoru pri maximálnom prietoku boli hodnotené pri urodynamickom skúšaní u 200 pacientov - mužov s LUTS a BOO. Podávanie mirabegronu v dávkach 50 mg a 100 mg jedenkrát denne počas 12 týždňov neovplyvnilo nepriaznivo maximálny prietok moču alebo tlak detruzoru pri maximálnom prietoku moču. V tomto skúšaní u pacientov mužského pohlavia s LUTS/BOO bola upravená stredná (SE) zmena v objeme (ml) reziduálneho moču od východiskového stavu do ukončenia liečby 0,55 (10,702) pre skupinu s placebom, 17,89 (10,190) pre skupinu liečenú mirabegronom 50 mg a 30,77 (10,598) pre skupinu liečenú mirabegronom 100 mg.

Účinok na QT interval

Betmiga v dávkach 50 mg alebo 100 mg nemala žiadny účinok na QT interval individuálne korigovaný na srdcovú frekvenciu (QTcI interval), či už pri hodnotení podľa pohlavia alebo podľa celej skupiny.

Podrobné QT (TQT) klinické skúšanie (n = 164 zdravých dobrovoľníkov a n = 153 zdravých dobrovoľníčok s priemerným vekom 33 rokov) hodnotilo vplyv opakovaného perorálneho dávkovania mirabegronu v indikovanej dávke (50 mg jedenkrát denne) a v dvoch supratherapeutických dávkach (100 a 200 mg jedenkrát denne) na QTcI interval. Supratherapeutické dávky predstavovali približne 2,6- a 6,5-násobok expozície terapeutickú dávku. Ako pozitívna kontrola bola použitá jednorazová dávka 400 mg moxifloxacínu. Každá úroveň dávky mirabegronu a moxifloxacínu bola hodnotená v samostatných terapeutických skupinách, pričom každá zahŕňala kontrolu placebom (paralelný cross-over dizajn). U oboch pohlaví, mužov aj žien, podávanie mirabegronu v dávke 50 mg a 100 mg nevedlo nikdy k prekročeniu hornej hranice jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti 10 ms v žiadnom časovom okamžiku najväčšieho priemerného časovo príslušného rozdielu QTcI intervalu oproti placebo. U žien, ktorým bol podávaný mirabegron v dávke 50 mg denne, bol priemerný rozdiel v QTcI intervale oproti placebo po 5 hodinách od podania dávky 3,67 ms (horná hranica jednostranného 95 % CI 5,72 ms). U mužov bol tento rozdiel 2,89 ms (horná hranica jednostranného 95 % CI 4,90 ms). Pri dávke mirabegronu 200 mg u mužov predĺženie QTcI intervalu nikdy neprekročilo 10 ms, kým u žien horná hranica jednostranného 95 % intervalu spoľahlivosti prekročila 10 ms medzi 0,5 – 6 hodinami (po podaní), s maximálnym rozdielom oproti placebo po 5 hodinách, kedy priemerný účinok predstavoval 10,42 ms (horná hranica jednostranného 95 % CI 13,44 ms). Výsledky pre QTcF a QTcIf boli konzistentné s výsledkami QTcI.

V tomto TQT klinickom skúšaní mirabegron zvyšoval srdcovú frekvenciu na EKG v závislosti od dávky v rozmedzí skúmaného rozsahu dávok 50 mg až 200 mg. U zdravých subjektov sa maximálny priemerný rozdiel srdcovej frekvencie oproti placebo pohyboval v rozsahu 6,7 úderov za minútu pri mirabegrone v dávke 50 mg až po 17,3 úderov za minútu pri mirabegrone v dávke 200 mg.

Účinky na tepovú frekvenciu a krvný tlak u pacientov s OAB

U pacientov s OAB (priemerný vek 59 rokov) užívajúcich Betmigu v dávke 50 mg jedenkrát denne v rámci troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 bolo pozorované zvýšenie priemerného rozdielu oproti placebo približne o 1 úder za minútu pri tepovej frekvencii a približne 1 mm Hg alebo menej pri systolickom tlaku krvi/diastolickom tlaku krvi (SBP/DBP). Po prerušení liečby sú zmeny v tepovej frekvencii a krvnom tlaku reverzibilné.

Účinok na vnútroočný tlak (VOT)

Mirabegron v dávke 100 mg jedenkrát denne nezvyšoval VOT u zdravých subjektov po 56 dňoch terapie. V klinickom skúšaní fázy 1, ktorá hodnotila účinok Betmigy na VOT pomocou Goldmannovej aplanačnej tonometrie u 310 zdravých subjektov, nebol mirabegron v dávke 100 mg horší oproti placebo v primárnom ciele stanovenia rozdielu priemernej zmeny medzi vstupnou hodnotou a 56. dňom liečby v priemernom VOT subjektov; horná hranica dvojstranného 95 % CI rozdielu medzi liečbou mirabegronom v dávke 100 mg a placebom bola 0,3 mm Hg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Betmigy bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných, 12-týždňových klinických skúšaní fázy 3 zameraných na liečbu hyperaktívneho močového mechúra s príznakmi urgencie a častého močenia s inkontinenciou alebo bez inkontinencie. Zaradené boli ženy (72 %) a muži (28 %) s priemerným vekom 59 rokov (rozsah 18 – 95 rokov). Skúmanú populáciu tvorilo približne 48 % pacientov bez dovtedajšej antimuskarínovej liečby a približne 52 % pacientov už predtým liečených antimuskarínovými liekmi. V jednom klinickom skúšaní dostávalo 495 pacientov aktívnu kontrolu (tolterodín s predĺženým uvoľňovaním).

Ako spoločné primárne ciele hodnotiace účinnosť boli stanovené (1) zmena priemerného počtu epizód inkontinencie počas 24 hodín medzi začiatkom a ukončením liečby a (2) zmena priemerného počtu močení za 24 hodín podľa 3-dňového denníka močenia medzi začiatkom a ukončením liečby. Mirabegron preukázal štatisticky signifikantne výraznejšie zlepšenia oproti placebo v oboch spoločných primárnych cieľoch ako aj v sekundárnych cieľoch (pozri tabuľku 2 a 3).

Tabuľka 2: Spoločné primárne a vybrané sekundárne ciele hodnotenia účinnosti na konci liečby pre súbor klinických skúšaní

Parameter	Súbor skúšaní (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (spoločný primárny)		
n	878	862
Priemerná vstupná hodnota	2,73	2,71
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,10	-1,49
Priemerný rozdiel oproti placebo† (CI 95 %)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
hodnota <i>p</i>	--	< 0,001#
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS) (spoločný primárny)		
n	1328	1324
Priemerná vstupná hodnota	11,58	11,70
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,20	-1,75
Priemerný rozdiel oproti placebo†(95 % CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
hodnota <i>p</i>	--	< 0,001#
Priemerný vymočený objem (ml) pri jednom močení (FAS) (sekundárny)		
n	1328	1322
Priemerná vstupná hodnota	159,2	159,0
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	9,4	21,4
Priemerný rozdiel oproti placebo†(95 % CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
hodnota <i>p</i>	--	< 0,001#
Priemerná úroveň urgencie (FAS) (sekundárny)		
n	1325	1323
Priemerná vstupná hodnota	2,39	2,42
Priemerná zmena vstupnej hodnoty†	-0,15	-0,26
Priemerný rozdiel oproti placebo†(95 % CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
hodnota <i>p</i>	--	< 0,001#
Priemerný počet epizód urgentnej inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (sekundárny)		
n	858	834
Priemerná vstupná hodnota	2,42	2,42
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,98	-1,38
Priemerný rozdiel oproti placebo†(95 % CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
hodnota <i>p</i>	--	< 0,001#
Priemerný počet epizód urgencie stupeň 3 alebo 4 za 24 hodín (FAS) (sekundárny)		
n	1324	1320
Priemerná vstupná hodnota	5,61	5,80
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,29	-1,93
Priemerný rozdiel oproti placebo†(95 % CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
hodnota <i>p</i>	--	< 0,001#
Spokojnosť s terapiou – Vizuálne analógová škála (FAS) (sekundárny)		
n	1195	1189
Priemerná vstupná hodnota	4,87	4,82
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	1,25	2,01
Priemerný rozdiel oproti placebo†(95 % CI)	--	0,76(0,52, 1,01)
hodnota <i>p</i>	--	< 0,001*

Súbor tvorili klinické skúšania 046 (Európa/Austrália), 047 (Severná Amerika [NA]) a 074 (Európa/NA).

† Priemer najmenších štvorcov upravený pre vstupnú hodnotu, pohlavie a klinické skúšanie.

* Štatisticky významné zlepšenie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 bez úpravy multiplicity.

Štatisticky významné zlepšenie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.

FAS: Úplná analýza, t.j. všetci randomizovaní pacienti, ktorí užili najmenej 1 dávku dvojito-zaslepeného skúšaného lieku a ktorí mali hodnotené močenie podľa vstupného denníka a podľa denníka najmenej 1 kontrolnej návštevy.

FAS-I: Podsúbor FAS, ktorí mali najmenej 1 epizódu inkontinencie podľa vstupného denníka močenia.

CI: Interval spoľahlivosti.

Tabuľka 3: Spoločné primárne a vybrané sekundárne ciele hodnotenia účinnosti na konci liečby pre klinické skúšanie 046, 047 and 074

Parameter	Klinické skúšanie 046			Klinické skúšanie 047		Klinické skúšanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (spoločný primárny)							
N	291	293	300	325	312	262	257
Priemerná vstupná hodnota	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
hodnota p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS) (spoločný primárny)							
N	480	473	475	433	425	415	426
Priemerná vstupná hodnota	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-value	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Priemerný vymočený objem (ml) pri jednom močení (FAS) (sekundárny)							
N	480	472	475	433	424	415	426
Priemerná vstupná hodnota	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Priemerný	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4

Parameter	Klinické skúšanie 046			Klinické skúšanie 047		Klinické skúšanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
rozdiel oproti placebo†							
95 % interval spoľahlivosti	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
hodnota p	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Priemerná úroveň urgencie (FAS) (sekundárny)							
N	480	472	473	432	425	413	426
Priemerná vstupná hodnota	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
hodnota p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Priemerný počet epizód urgentnej inkontinencie za 24 hodín (FAS-I) (sekundárny)							
N	283	286	289	319	297	256	251
Priemerná vstupná hodnota	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
hodnota p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Priemerný počet epizód urgencie stupeň 3 alebo 4 za 24 hodín (FAS) (sekundárny)							
N	479	470	472	432	424	413	426
Priemerná vstupná hodnota	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Priemerná zmena vstupnej hodnoty†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % interval spoľahlivosti	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
hodnota p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Spokojnosť s terapiou – Vizuálne analógová škála (FAS) (sekundárny)							
N	428	414	425	390	387	377	388
Priemerná vstupná hodnota	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Priemerná zmena od	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

Parameter	Klinické skúšanie 046			Klinické skúšanie 047		Klinické skúšanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
vstupnej hodnoty†							
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % interval spoľahlivosti	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
hodnota <i>p</i>	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	< 0,001*

† Priemer najmenších štvorcov upravený pre vstupnú hodnotu, pohlavie a geografický región.

* Štatisticky signifikantne lepšie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 bez úpravy multiplicity.

Štatisticky signifikantne lepšie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.

‡ Nijaké štatisticky signifikantné zlepšenie oproti placebo na hladine významnosti 0,05 s úpravou multiplicity.

FAS: Úplná analýza, t.j. všetci randomizovaní pacienti, ktorí užili najmenej 1 dávku dvojito-zaslepeného skúšaného lieku a ktorí mali hodnotené močenie podľa vstupného denníka a podľa denníka najmenej 1 kontrolnej návštevy.

FAS-I: Podsúbor FAS, ktorí mali najmenej 1 epizódu inkontinencie podľa vstupného denníka močenia.

Betmiga v dávke 50 mg jedenkrát denne bola účinná pri prvom hodnotení v 4. týždni a účinnosť pretrvávala počas 12-týždňového obdobia liečby. Randomizované, aktívne kontrolované, dlhodobé klinické skúšanie preukázalo, že účinnosť pretrvávala počas 1-ročného obdobia liečby.

Subjektívne zlepšenie podľa parametrov kvality života

V troch 12-týždňových dvojito-zaslepených, placebo kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 viedla liečba príznakov OAB mirabegronom podávaným jedenkrát denne oproti placebo k štatisticky signifikantnému zlepšeniu nasledujúcich parametrov kvality života: spokojnosť s liečbou a obťažovanie príznakmi.

Účinnosť u pacientov s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB alebo bez liečby

Účinnosť bola preukázaná u pacientov s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB alebo bez antimuskarínovej liečby. Navyše mirabegron preukázal účinnosť u pacientov, ktorí predtým prerušili liečbu antimuskarinikami OAB kvôli nedostatočnému účinku (pozri tabuľka 4).

Tabuľka 4: Spoločné ciele hodnotenia účinnosti u pacientov s predchádzajúcou liečbou antimuskarinikami OAB

Parameter	Kombinované skúšanie (046, 047, 074)		Skúšanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodín ER 4 mg
Pacienti s predchádzajúcou antimuskarínovou liečbou OAB					
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Priemerná vstupná hodnota	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Priemerná vstupná hodnota	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % interval spoľahlivosti	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacienti s predchádzajúcou liečbou antimuskarinikami OAB, ktorí prerušili liečbu kvôli jej nedostatočnému účinku					
Priemerný počet epizód inkontinencie za 24 hodín (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Priemerná vstupná hodnota	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Priemerná zmena od vstupnej hodnoty†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % interval spoľahlivosti	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Priemerný počet močení za 24 hodín (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Priemerná vstupná hodnota	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Priemerná zmena vstupnej hodnoty†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Priemerný rozdiel oproti placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % interval spoľahlivosti	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Súbor klinických skúšaní sa skladal zo skúšaní 046 (Európa/Austrália), 047 (Severná Amerika [NA]) a 074 (Európa/NA)

† Priemer najmenších štvorcov upravený na vstupnú hodnotu, pohlavie a štúdiu pre kombinované skúšanie a priemer najmenších štvorcov upravený na vstupnú hodnotu, pohlavie a geografický región pre skúšanie 046.

FAS: Úplná analýza, t.j. všetci randomizovaní pacienti, ktorí užili najmenej 1 dávku dvojito-zaslepeného lieku štúdie a ktorí mali hodnotené močenie podľa vstupného denníka a podľa denníka najmenej 1 kontrolnej návštevy.

FAS-I: Podsúbor FAS, ktorí mali najmenej 1 epizódu inkontinencie podľa vstupného denníka močenia.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Betmigu v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách detí a dospelujúcich v „liečbe idiopatického hyperaktívneho močového mechúra“ a „liečbe hyperaktivity neurogénneho detruzora“ (pre informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní mirabegronu zdravým dobrovoľníkom sa mirabegron absorbuje a dosahuje najvyššie plazmatické koncentrácie (C_{max}) v rozmedzí 3 až 4 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa zvýšila z 29 % pri dávke 25 mg na 35 % pri dávke 50 mg. Priemerné C_{max} a AUC sa zvýšili viac ako dávka, proporčne v celom rozsahu dávkovania. V celej populácii mužov a žien viedlo 2-násobné zvýšenie dávky mirabegronu z 50 mg na 100 mg k zvýšeniu C_{max} približne 2,9-násobne a AUC_{tau} 2,6-násobne, kým 4-násobné zvýšenie dávky mirabegronu z 50 mg na 200 mg viedlo k zvýšeniu C_{max} približne 8,4-násobne a AUC_{tau} 6,5-násobne. Rovnovážne koncentrácie sú dosiahnuté v priebehu 7 dní pri dávkovaní mirabegronu jedenkrát denne. Pri podávaní jedenkrát denne je plazmatická expozícia mirabegronu v rovnovážnom stave približne dvojnásobná oproti tej, ktorú pozorujeme po podaní jednorazovej dávky.

Vplyv jedla na absorpciu

Súbežné podávanie 50 mg tablety s jedlom s vysokým obsahom tuku viedlo k zníženiu C_{max} mirabegronu o 45 % a AUC o 17 %. Jedlo s nízkym obsahom tuku znížilo C_{max} mirabegronu o 75 % a AUC o 51 %. V klinických skúšaní fázy 3 bol mirabegron podávaný s jedlom alebo bez jedla a bola preukázaná jeho bezpečnosť a účinnosť. Preto možno mirabegron užívať v odporúčanej dávke s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Mirabegron je distribuovaný extenzívne. Distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}) je približne 1670 l. Mirabegron sa viaže (približne 71 %) na ľudské plazmatické proteíny a vykazuje strednú afinitu k albumínu a alfa-1 kyslému glykoproteínu. Mirabegron sa distribuuje do erytrocytov. *In vitro* boli koncentrácie ^{14}C -mirabegronu v erytrocytoch približne 2-násobne vyššie než v plazme.

Biotransformácia

Mirabegron sa metabolizuje viacerými metabolickými cestami vrátane dealkylácie, oxidácie, (priamej) glukuronidácie a hydrolýzy amidových väzieb. Mirabegron je hlavnou cirkulujúcou zložkou po podaní jednej dávky ^{14}C -mirabegronu. V ľudskej plazme boli pozorované dva hlavné metabolity; obidva sú glukuronidy fázy 2 predstavujúce 16 % a 11 % celkovej expozície. Tieto metabolity nie sú farmakologicky aktívne.

Na základe štúdií *in vitro* je nepravdepodobné, že mirabegron inhibuje metabolizmus súbežne podávaných liekov, ktoré sú metabolizované nasledujúcimi enzýmami cytochrómu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1, pretože mirabegron neinhibuje aktivitu týchto enzýmov pri klinicky relevantných koncentráciách. Mirabegron neindukoval CYP1A2 alebo CYP3A. Predpokladá sa, že mirabegron nespôsobuje klinicky významnú inhibíciu transportu liekov sprostredkovanú organickým kationovým transportérom (OCT).

Hoci *in vitro* štúdie naznačujú úlohu CYP2D6 a CYP3A4 v oxidačnom metabolizme mirabegronu, *in vivo* výsledky ukazujú, že tieto izoenzyémy majú v celkovej eliminácii len obmedzenú úlohu. *In vitro* a *ex vivo* štúdie preukázali v metabolizme mirabegronu okrem CYP3A4 a CYP2D6 tiež účasť butyrylcholínesterázy, uridín difosfát glukuronozyltransferázy (UGT) a pravdepodobne aj alkoholdehydrogenázy (ADH).

Polymorfizmus CYP2D6

U zdravých subjektov, ktorí sú genotypovo pomalí metabolizéri substrátu CYP2D6 (používajúci ako náhradu inhibíciu CYP2D6), bola stredná C_{max} pre jednorazovú dávku 160 mg mirabegronu IR o 14 % vyššia a u AUC_{inf} o 19 % vyššia ako u subjektov, ktorí sú rýchli metabolizéri, čo ukazuje, že CYP2D6 genetický polymorfizmus má minimálny vplyv na priemerné plazmatické expozície mirabegronu. Interakcia mirabegronu so známym inhibítorom CYP2D6 sa neočakáva a nebola skúmaná.

Pri podávaní mirabegronu súbežne s inhibítormi CYP2D6 alebo u pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2D6, nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Eliminácia

Celkový plazmatický klírens (CL_{tot}) je približne 57 l/h. Terminálny polčas eliminácie ($t_{1/2}$) je približne 50 hodín. Renálny klírens (CL_R) je približne 13 l/h, čo zodpovedá približne 25 % CL_{tot} . Vylučovanie mirabegronu obličkami prebieha primárne cez aktívnu tubulárnu sekréciu spolu s glomerulárnou filtráciou. Exkrécia nezmeneného mirabegronu močom je závislá od dávky a pohybuje sa v rozmedzí od približne 6,0 % po dennom podaní 25 mg do 12,2 % po dennej dávke 100 mg. Po podaní 160 mg ^{14}C -mirabegronu zdravým dobrovoľníkom sa približne 55 % rádioaktívne značeného produktu objavilo v moči a 34 % v stolici. Nezmenený mirabegron predstavoval 45 % rádioaktivity v moči, čo ukazuje na prítomnosť metabolitov. Nezmenený mirabegron predstavoval väčšinu rádioaktivity v stolici.

Vek

Hodnoty C_{max} a AUC mirabegronu a jeho metabolitov po podaní viacerých perorálnych dávok u starších dobrovoľníkov (≥ 65 rokov) boli podobné tým, ktoré boli zistené u mladších dobrovoľníkov (18 – 45 rokov).

Pohlavie

Hodnoty C_{max} a AUC sú približne o 40 % až 50 % vyššie u žien než u mužov. Rozdiely v C_{max} a AUC podľa pohlavia sa pripisujú rozdielom v telesnej hmotnosti a biologickej dostupnosti.

Rasa

Farmakokinetika mirabegronu nie je ovplyvnená rasou.

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej 100 mg dávky Betmigy dobrovoľníkom s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR-MDRD 60 až 89 ml/min/1,73 m²) sa priemerné C_{max} mirabegronu zvýšili o 6 % a AUC o 31 % oproti dobrovoľníkom s normálnou funkciou obličiek. U dobrovoľníkov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR-MDRD 30 až 59 ml/min/1,73 m²) sa C_{max} zvýšili o 23 % a AUC o 66 %. U dobrovoľníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR-MDRD 15 až 29 ml/min/1,73 m²) boli priemerné C_{max} vyššie o 92 % a AUC o 118 %. Mirabegron nebol skúmaný u pacientov s obličkovým ochorením v terminálnom štádiu (GFR < 15 ml/min/1,73 m² alebo u pacientov vyžadujúcich hemodialýzu).

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej 100 mg dávky Betmigy dobrovoľníkom s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) boli priemerné C_{max} mirabegronu zvýšené o 9 % a AUC sa zvýšila o 19 % oproti dobrovoľníkom s normálnou funkciou pečene. U dobrovoľníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) boli priemerné hodnoty C_{max} vyššie o 175 % a AUC bola vyššia o 65 %. Mirabegron nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie identifikovali cieľové orgány toxicity, ktoré sú zhodné s klinickými pozorovaniami. U potkanov boli pozorované prechodné zvýšenia pečeňových enzýmov a zmeny hepatocytov (nekróza a pokles množstva glykogénových častíc). Zvýšenie frekvencie srdca bolo pozorované u potkanov, králikov, psov a opíc. *In vivo* štúdie genotoxicity a karcinogenity nepreukázali žiadny genotoxický alebo karcinogénny potenciál.

Pri subletálnych dávkach (u ľudí ekvivalentné dávke 19-násobku maximálnej odporúčanej dávky (MHRD)) nebol zistený žiadny účinok na fertilitu. Najdôležitejšie zistenia v štúdiách embryofetálneho vývoja králikov zahŕňali malformácie srdca (dilatacia aorty, kardiomegália) pri systémových expozíciách 36-krát vyšších ako je MHRD. Okrem toho boli u králikov pozorované malformácie pľúc (chýbajúci prídavný lalok pľúc) a zvýšená postimplantačná strata pri systémových expozíciách 14-krát vyšších ako je MHRD, zatiaľ čo u potkanov boli pozorované reverzibilné účinky na osifikáciu (zvlhnené rebrá, oneskorená osifikácia, zníženie osifikácie hrudnej kosti, záprstných alebo predpriehlavkových kostí) pri systémových expozíciách 22-krát vyšších ako je MHRD. Pozorovaná embryofetálna toxicita sa vyskytovala v dávkach spájaných s maternálnou toxicitou. Bolo preukázané, že kardiovaskulárne malformácie pozorované u králikov boli ovplyvnené aktiváciou beta 1-adrenoreceptorov.

Farmakokinetické štúdie realizované s rádioaktívne značeným mirabegronom preukázali, že pôvodná zložka a/alebo jej metabolity sú vylučované do mlieka u potkanov pri hladinách, ktoré sú približne 1,7-násobne vyššie než plazmatické hladiny po 4 hodinách od podania lieku (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Makrogol 8 000 a 2 000 000
hydroxypropylcelulóza
butylhydroxytoluén
magnéziumstearát

Obal tablety

Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Hypromelóza 2910, 6 mPa.s
Makrogol 8 000
oxid železitý žltý (E 172)
oxid železitý červený (E 172)

Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

hypromelóza 2910, 6 mPa.s
makrogol 8 000
oxid železitý žltý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky
Čas použiteľnosti po otvorení fľaštičky: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkový/hliníkový blister v papierovej škatuľke obsahujúci 10,20, 30, 50, 60, 90, 100 alebo 200 tabliet.

Fľaša z polypropylénu s vysokou hustotou (HDPE), polypropylénovým (PP) uzáverom s detskou poistkou a vysušovadlom zo silikagélu obsahujúca 90 tabliet. Každé balenie obsahuje jednu fľašu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/809/001 – 018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. december 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. september 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{DD/MM/YYYY}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
mirabegron

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 25 mg mirabegronu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
20 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
200 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Tabletu prehltajte v celku. Nedrvtite.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/12/809/001	10 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/002	20 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/003	30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/004	60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/005	90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/006	200 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/015	50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/016	100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

betmiga 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
mirabegron

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg mirabegronu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
20 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
200 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tabletu prehltajte v celku. Nedrvtite.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/809/008	10 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/009	20 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/010	30 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/011	60 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/012	90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/013	200 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/017	50 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
EU/1/12/809/018	100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

betmiga 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
mirabegron

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
mirabegron

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA NA FĽAŠKU

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
mirabegron

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 25 mg mirabegronu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tabletu prehltnite v celku. Nedrvtite.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 6 mesiacov od otvorenia fľašky

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/809/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

betmiga 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA NA FĽAŠKU

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
mirabegron

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg mirabegronu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Tabletu prehltnite v celku. Nedrvtite.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 6 mesiacov od otvorenia fľašky

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/809/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

betmiga 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
EIKETA FLAŠKY**

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
mirabegron

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 25 mg mirabegronu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tabletu prehltnite v celku. Nedrvté.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 6 mesiacov od otvorenia fľašky

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/809/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
EIKETA FĽAŠKY**

1. NÁZOV LIEKU

Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
mirabegron

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg mirabegronu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

90 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Tabletu prehltnite v celku. Nedrvté.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Spotrebujte do 6 mesiacov od otvorenia fľašky

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/809/014

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním **Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním** mirabegron

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Betmiga a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Betmigu
3. Ako užívať Betmigu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Betmigu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Betmiga a na čo sa používa

Betmiga obsahuje liečivo mirabegron. Ide o látku uvoľňujúcu svalstvo močového mechúra (nazýva sa agonista beta-3 adrenoreceptora), ktorá znižuje jeho nadmernú činnosť (hyperaktivitu) a lieči príznaky spojené s týmto ochorením.

Betmiga sa používa na liečbu príznakov hyperaktívneho močového mechúra, akými sú:

- náhla potreba vyprázdnenia močového mechúra (urgencia),
- potreba vyprázdnenia močového mechúra častejšie než obvykle (nazývaná zvýšená frekvencia močenia),
- neschopnosť ovládnuť vyprázdnenie močového mechúra (nazývaná urgentná inkontinencia).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Betmigu

Neužívajte Betmigu

- ak ste alergický na mirabegron alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte veľmi vysoký nekontrolovaný krvný tlak.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Betmigu:

- ak máte problémy s vyprázdnením močového mechúra alebo máte slabý prúd moču, alebo ak užívate iné lieky na liečbu hyperaktívneho močového mechúra, napríklad anticholinergické lieky.
- ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou. Možno bude potrebné, aby vám lekár znížil dávku alebo vám môže povedať, že nesmiete užívať Betmigu, najmä ak súbežne užívate lieky,

ako itrakonazol, ketokonazol (plesňové infekcie), ritonavir (HIV/AIDS) alebo klaritromycín (bakteriálne infekcie). Povedzte svojmu lekárovi o liekoch, ktoré užívate.

- ak máte abnormalitu EKG (záznam impulzov srdca) známu ako predĺženie QT, alebo užívate lieky, o ktorých sa vie, že ju spôsobujú, ako sú
 - o lieky používané na abnormálny rytmus srdca, ako chinidín, sotalol, prokaínamid, ibutilid, flekainid, dofetilid a amiodarón,
 - o lieky používané na alergickú nádchu,
 - o antipsychotiká (lieky na duševné choroby), ako sú tioridazín, mesoridazín, haloperidol a chlórpromazín,
 - o lieky používané proti infekcii, ako sú pentamidín, moxifloxacín, erytromycín a klaritromycín.

Mirabegron môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku alebo zhoršiť krvný tlak, ak ste ho mali v minulosti vysoký. Odporúča sa, aby vám lekár kontroloval krvný tlak pokiaľ užívate mirabegron.

Deti a dospievajúci

Nedávajte liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nie sú údaje bezpečnosti a účinnosti Betmigy u tejto vekovej skupiny.

Iné lieky a Betmiga

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Betmiga môže ovplyvniť spôsob, akým iné lieky účinkujú, alebo iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Betmiga.

- Povedzte lekárovi, ak užívate tioridazín (liek na duševnú chorobu), propafenón alebo flekainid (lieky na poruchu srdcového rytmu), imipramín alebo desipramín (lieky na depresiu). Možno bude potrebné, aby váš lekár upravil dávku týchto špecifických liekov.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak používate digoxín (liek na zlyhanie srdca alebo na abnormálny srdcový rytmus). Lekár zmeria hladiny tohto lieku vo vašej krvi. Lekár môže dávkovanie digoxínu upraviť, ak je hladina v krvi mimo rozsah.
- Povedzte lekárovi, ak užívate dabigatranetexilát (liek na zníženie rizika upchatia cievy v mozgu alebo v organizme vytvorením krvnej zrazeniny u dospelých pacientov s abnormálnym srdcovým rytmom (fibriláciou predsiení) a s ďalšími rizikovými faktormi). Možno bude potrebné, aby váš lekár upravil dávku tohto lieku.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, nemôžete užívať Betmigu.

Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Je pravdepodobné, že liek prechádza do materského mlieka. Vy a váš lekár sa máte rozhodnúť, či budete užívať Betmigu alebo dojčiť. Nemôžete robiť oboje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie sú žiadne informácie o tom, že tento liek ovplyvňuje vašu schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Betmigu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna 50 mg tableta raz denne užívaná ústami. Ak máte problémy s obličkami alebo pečenou, lekár môže znížiť dávku na jednu 25 mg tabletu raz denne užívanú ústami. Tento liek

zapite tekutinou a tabletu prehltnite celú. Tabletú nedrvté a nehryzte. Betmiga sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Betmigy, ako máte

Ak ste užili viac tabliet, ako vám bolo povedané, že máte užiť alebo niekto iný omylom užil vaše lieky, ihneď sa poraďte so svojím lekárom, lekárnikom alebo požiadajte o radu v nemocnici.

Príznakmi predávkovania môže byť silný tlkot srdca, zrýchlený tep alebo zvýšený krvný tlak.

Ak zabudnete užiť Betmigu

Ak zabudnete užiť váš liek, užite vynechanú dávku čo najskôr, ako si na to spomeniete. Ak je to menej ako 6 hodín pred užitím ďalšej dávky, vynechajte túto dávku a pokračujte v užívaní lieku vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak zabudnete užiť niekoľko dávok, povedzte to svojmu lekárovi a riaďte sa radami, ktoré vám dá lekár.

Ak prestanete užívať Betmigu

Neukončíte liečbu Betmigou predčasne, ak nespozorujete okamžitý účinok. Váš močový mechúr potrebuje určitý čas, aby sa prispôbil. Tablety máte užívať nepretržite. Neprestaňte ich užívať po tom, ako sa zlepšil stav vášho močového mechúra. Ukončenie liečby môže spôsobiť návrat príznakov hyperaktívneho močového mechúra.

Neprestaňte užívať Betmigu bez toho, aby ste sa najprv neporadili s lekárom, pretože sa príznaky hyperaktívneho močového mechúra môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Najviac závažné vedľajšie účinky môžu zahŕňať nepravidelný tlkot srdca (fibrilácia predsiení). Je to menej častý vedľajší účinok (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb), ak sa vyskytne tento vedľajší účinok, okamžite prestaňte užívať liek a vyhľadajte rýchlu lekársku pomoc.

Ak vás rozbolí hlava, najmä náhle, máte bolesť hlavy podobajúcu sa migréne (pulzujúca), povedzte to svojmu lekárovi. Môžu to byť prejavy závažného zvýšenia krvného tlaku.

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patrí:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zrýchlenie srdcového rytmu (tachykardia),
- infekcie orgánov, ktoré odvádzajú moč z tela (infekcie močových ciest),
- napínanie na vracanie,
- zápcha,
- bolesť hlavy,
- hnačka,
- závrat.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcia močového mechúra (cystitída),
- pocit búšenia srdca (palpitácia),
- infekcia pošvy,
- porucha trávenia (dyspepsia),

- infekcia žalúdka (gastritída),
- opuch kĺbov,
- svrbenie vulvy a pošvy (vulvovaginálny pruritus),
- zvýšený krvný tlak,
- zvýšenie pečeňových enzýmov (GGT, AST, a ALT),
- svrbenie, vyrážka alebo žihľavka (urtikária, exantém, makulózny exantém, papulózny exantém, pruritus).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- opuch očných viečok (edém očných viečok),
- opuch pier (edém pier),
- opuch v hlbokých vrstvách kože spôsobený nahromadením tekutiny, ktorý môže postihnúť ktorúkoľvek časť vášho tela vrátane tváre, jazyka alebo hrdla a môže spôsobiť problémy s dýchaním (angioedém),
- malé červené bodky na koži (purpura),
- zápal malých ciev postihujúci hlavne kožu (leukocytoklastická vaskulitída),
- neschopnosť sa úplne vymočiť (retencia moču).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- hypertenzná kríza.

Neznáme vedľajšie účinky (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- nespavosť,
- zmätenosť.

Betmiga môže zvýšiť pravdepodobnosť, že nebudete schopný vyprázdniť svoj mechúr, ak máte obštrukciu (upchatie) výtoku z močového mechúra alebo ak užívate iné lieky na liečbu hyperaktívneho močového mechúra. Ihneď povedzte lekárovi, ak nie ste schopný vyprázdniť svoj mechúr.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Betmigu

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, blistri alebo fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tablety sa môžu uchovávať 6 mesiacov od prvého otvorenia fľašky.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Betmiga obsahuje

- Liečivo je mirabegron.
Betmiga 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Každá tableta obsahuje 25 mg mirabegronu.

Betmiga 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

Každá tableta obsahuje 50 mg mirabegronu.

- Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: makrogoly, hydroxypropylcelulóza, butylhydroxytoluén, magnéziumstearát.

Obal tablety: hypromelóza, makrogol, oxid železitý žltý (E 172), oxid železitý červený (E 172) (25 mg tablety).

Ako vyzerá Betmiga a obsah balenia

Betmiga 25 mg filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním sú oválne, hnedé filmom obalené tablety s vyrazeným logom spoločnosti a "325" na tej istej strane

Betmiga 50 mg filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním sú oválne, žlté filmom obalené tablety s vyrazeným logom spoločnosti a "355" na tej istej strane

Betmiga je k dispozícii v hliníkových/hliníkových blistroch obsahujúcich 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 alebo 200 tabliet v balení a vo fľašiach z polypropylénu s vysokou hustotou (HDPE) so silikagélovým vysušovačom a s uzáverom s detskou poistkou, ktoré obsahujú 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. Fľaška nemusí byť dostupná vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA(-Í) O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre mirabegron dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii kumulatívne preskúmal prípady stavu zmätenosti pomocou HLGTD Deliria (vrátane zmätenosti). Zo 138 identifikovaných prípadov držiteľ rozhodnutia o registrácii nepovažoval žiadny prípad za súvisiaci s liečbou a iba 55 prípadov bolo klasifikovaných ako informatívnych. Z týchto informatívnych prípadov bolo podrobne popísaných iba 14 prípadov, pretože sa považujú za informatívne pozitívne prípady. Z týchto prípadov sa u 9 pacientov prejavili príznaky zmätenosti počas jedného týždňa od začiatku liečby mirabegronom a u všetkých došlo k vymiznutiu príznakov po vysadení lieku. Zotavili sa po krátkom čase po prerušení liečby. Bol tiež zaznamenaný prípad s návratom príznakov po opätovnom začatí liečby mirabegronom, a to trikrát. Okrem toho, medzi prípady, ktoré držiteľ rozhodnutia o registrácii považuje za informatívne prípady stavov zmätenosti, sa vyskytol aj prípad zhoršenia zmätenosti 2 dni po začiatku liečby mirabegronom a v anamnéze sa podobná príhoda vyskytla 2 mesiace pred hlásením po začatí liečby mirabegronom.

Kumulatívne a podľa súhrnných tabuliek bol stav zmätenosti najčastejšou závažnou psychickou poruchou (37 závažných hlásení, 18,5 % z hlásených závažných psychických porúch).

Súhrnne, napriek tomu, že väčšina pacientov mala už skôr existujúce ochorenia alebo mali súbežne podávané lieky, ktoré môžu spôsobiť stavy zmätenosti, existujú prípady s tesným časom nástupu a vymiznutím príznakov po vysadení lieku a dva prípady s potvrdeným návratom príznakov po opätovnom začatí liečby (jeden potvrdený a ďalší pravdepodobný). Väčšina pacientov sú podľa informácií z EDVA starší pacienti, ale sú aj pacienti, ktorí nie sú starší. Okrem toho, podľa údajov z postmarketingových sledovaní uvedených v PSUR, je použitie mirabegronu u starších pacientov časté.

Preto, po preskúmaní všetkých údajov, sa má stav zmätenosti uviesť v časti 4.8 Súhrnu charakteristických vlastností lieku s frekvenciou neznáme (z dostupných údajov).

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia(-í) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre mirabegron je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho/liekov obsahujúcich mirabegron je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).