

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:
Jedna tableta sadrži 25 mg mirabegrona.

Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem:
Jedna 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

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih

Betmiga tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su za simptomatsko liječenje urgencije, povećane učestalosti mokrenja i/ili urgentne inkontinencije koja se javlja u odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura.

Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskoj populaciji

Betmiga tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su za liječenje neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora (engl. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prekomjerno aktivni mokraćni mjehur

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

Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskoj populaciji

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 do manje od 18 godina s NDO mogu primiti Betmiga tablete s produljenim oslobađanjem ili Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem na temelju tjelesne težine bolesnika. Tablete s produljenim oslobađanjem mogu se davati bolesnicima

tjelesne težine 35 kg ili više; granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem preporučuju se za bolesnike ispod 35 kg. Bolesnici koji primaju oralnu suspenziju u dozi od 6 ml mogu prijeći na uzimanje tablete od 25 mg, a bolesnici koji primaju oralnu suspenziju u dozi od 10 ml mogu prijeći na uzimanje tablete od 50 mg.

Preporučena početna doza Betmiga tableta s produljenim oslobađanjem je 25 mg jednom dnevno uz hranu. Ako je potrebno, doza se može povećati do maksimalne doze od 50 mg jednom dnevno uz hranu nakon 4 do 8 tjedana. Tijekom dugotrajne terapije, bolesnike je potrebno periodički procjenjivati radi nastavka liječenja i moguće prilagodbe doze, najmanje jednom godišnje ili češće ako je indicirano.

Uputiti bolesnika da uzme sve propuštene doze, osim ako nije prošlo više od 12 sati od propuštene doze. Ako je prošlo više od 12 sati, propuštenu dozu možete preskočiti, a sljedeća doza se može uzeti u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Lijek Betmiga nije ispitivan u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) (eGFR <15 ml/min/1,73 m²), u bolesnika koji su zahtijevali hemodijalizu, ili bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), stoga se ne preporučuje njegova primjena u tim populacijama bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Sljedeća tablica navodi preporučene dnevne doze za odrasle bolesnike s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Tablica 1: Preporuke za dnevno doziranje za odrasle bolesnike s preaktivnim mokraćnim mjehurom s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Parametar	Klasifikacija	Doza (mg)
Oštećenje funkcije bubrega ⁽¹⁾	Blago/umjereno*	50
	Teško**	25
	Završni stadij bubrežne bolesti (ESRD)	Ne preporučuje se
Oštećenje funkcije jetre ⁽²⁾	Blago*	50
	Umjereno**	25
	Teško	Ne preporučuje se

1. Blago/umjereno: procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 30 do 89 ml/min/1,73 m²; Teško: eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².
 2. Blago: Child-Pugh stadij A; Umjereno: Child-Pugh stadij B; Teško: Child-Pugh stadij C.
- * U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim oštećenjem funkcije jetre koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, preporučena doza je ne više od 25 mg.
- ** Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A.

Sljedeća tablica daje preporuke za dnevno doziranje za pedijatrijske NDO bolesnike u dobi od 3 do manje od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i tjelesne težine 35 kg ili više (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 2: Preporuke za dnevno doziranje za pedijatrijske NDO bolesnike u dobi od 3 do manje od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre tjelesne težine 35 kg ili više

Parametar	Klasifikacija	Početna doza (mg)	Maksimalna doza (mg)
Oštećenje funkcije bubrega ⁽¹⁾	Blago/umjereno*	25	50
	Teško**	25	25
	Završni stadij bubrežne bolesti (ESRD)	Ne preporučuje se	
Oštećenje funkcije jetre ⁽²⁾	Blago*	25	50
	Umjereno**	25	25
	Teško	Ne preporučuje se	

1. Blago/umjereno: procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 30 do 89 ml/min/1,73 m²; Teško: eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.
 2. Blago: Child-Pugh stadij A; Umjereno: Child-Pugh stadij B; Teško: Child-Pugh stadij C.
- * U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim oštećenjem funkcije jetre koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, preporučena doza je ne više od početne doze.
- ** Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A.

Spol

Dozu nije potrebno prilagođavati prema spolu bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur

Sigurnost i djelotvornost mirabegrona u djece mlađe od 18 godina s preaktivnim mokraćnim mjehurom još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora

Sigurnost i djelotvornost mirabegrona u djece mlađe od 3 godine još nisu ustanovljene.

Način primjene

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih

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

Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskoj populaciji

Tabletu treba uzeti s tekućinom, progutati je cijelu bez žvakanja, dijeljenja ili drobljenja. Treba je uzimati s hranom.

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 funkcije bubrega

Betmiga nije ispitivana kod bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (ESRD) (eGFR <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 funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²); na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima farmakokinetike (vidjeti dio 5.2) kod ovih se bolesnika preporučuje doza od 25 mg jednom dnevno. Ovaj se lijek ne preporučuje za primjenu kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Betmiga nije ispitivana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije 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 funkcije jetre (Child-Pugh B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Hipertenzija

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih

Mirabegron može povišiti krvni tlak. Potrebno je izmjeriti krvni tlak na početku liječenja te 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).

Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskoj populaciji

Mirabegron može povišiti krvni tlak u pedijatrijskih bolesnika. Povećanja krvnog tlaka mogu biti veća u djece (od 3 do manje od 12 godina) nego kod adolescenata (od 12 do manje od 18 godina). Potrebno je izmjeriti krvni tlak na početku liječenja te redovito pratiti tijekom liječenja mirabegronom.

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, butirilkolinesteraze, uridindifosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), transporter staničnog efluksa P-glikoprotein (P-gp) i kationski organski transporter staničnog infliksa (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

Izloženost 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 funkcije bubrega (eGFR 30 do 89 ml/min/1,73 m²) ili blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, poput itakonazola, ketokonazola, ritonavira i klaritromicina, preporučena doza je 25 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2). Betmiga se ne preporučuje kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²) ili kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dijelove 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 izloženosti 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. Inhibicijski 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 izloženosti mirabegronu zbog interakcije s drugim lijekovima može biti povezano s ubrzanjem pulsa.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni lijeka Betmiga u trudnica ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Lijek Betmiga se ne preporučuje koristiti 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 učinu 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 odraslih 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 odraslih 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, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 tjedana.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave zabilježene tijekom primjene mirabegrona u odraslih s OAB-om 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					Nesаница* 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 jetre i žuči		Porast GGT-a Porast AST-a Porast ALT-a			
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		Vulvovaginaln i svrbež			
Pretrage		Porast krvnog tlaka			

*primijećene nakon stavljanja lijeka u promet

Pedijatrijska populacija

Sigurnost tableta i oralne suspenzije mirabegrona procijenjena je u 86 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina s NDO u 52-tjednom, otvorenom, početno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju titracije doze. Najčešće prijavljene nuspojave primijećene u pedijatrijskoj populaciji bile su infekcije urinarnog trakta, konstipacija i mučnina.

U pedijatrijskih bolesnika s NDO nisu zabilježene teške nuspojave lijeka.

Općenito, sigurnosni profil u djece i adolescenata sličan je onom uočenom u odraslih.

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 odraslim 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 odraslim dobrovoljcima.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici, lijekovi za učestalo mokrenje i inkontinenciju 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 ljudskom 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. Acetilholin, otpušten iz zdjeličnih 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 izloženost 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 odraslih 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.

Učinci na krvni tlak u pedijatrijskih bolesnika s NDO

Mirabegron može povisiti krvni tlak u pedijatrijskih bolesnika. Povećanja krvnog tlaka mogu biti veća u djece (od 3 do manje od 12 godina) nego kod adolescenata (od 12 do manje od 18 godina). Potrebno je izmjeriti krvni tlak na početku liječenja te redovito pratiti tijekom liječenja mirabegronom.

Učinak na intraokularni tlak (IOT)

Mirabegron primjenjivan kod zdravih odraslih 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 placeba iznosila je 0,3 mm Hg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prekomjerno aktivni mokraćni mjehur u odraslih bolesnika

Djelotvornost mirabegrona 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 placebo kako za višestruke primarne, tako i za sekundarne ishode ispitivanja (vidjeti Tablice 3 i 4).

Tablica 3: Višestruki primarni i izabrani sekundarni ishodi djelotvornosti na kraju liječenja za objedinjene rezultate ispitivanja u odraslih

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

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 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‡
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

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
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 5).

Tablica 5: Višestruki primarni ishodi djelotvornosti kod odraslih 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.

Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskih bolesnika

Djelotvornost tableta i oralne suspenzije mirabegrona procijenjena je u 52-tjednom, otvorenom, početno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju titracije doze za liječenje NDO-a u pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici su imali dijagnozu NDO s nevoljnim kontrakcijama detruzora s povećanjem tlaka detruzora većim od 15 cm H₂O i izvršili su čistu intermitentnu kateterizaciju (CIC). Bolesnici ≥ 35 kg primali su tablete, a bolesnici < 35 kg (ili ≥ 35 kg, ali ne mogu tolerirati tablete) primali su oralnu suspenziju. Svim je bolesnicima mirabegron primjenjivan oralno jednom dnevno uz hranu. Početna doza (PED25) bila je tableta od 25 mg ili između 3-6 ml oralne suspenzije (ovisno o tjelesnoj težini bolesnika). Ova doza je titrirana na PED50, tabletu od 50 mg ili između 6-11 ml oralne suspenzije (ovisno o tjelesnoj težini). Razdoblje titracije doze bilo je maksimalno 8 tjedana nakon čega je slijedilo razdoblje održavanja doze od najmanje 52 tjedna.

Ukupno 86 bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina primilo je mirabegron. Od toga je 71 bolesnik završio liječenje do 24. tjedna, a 70 je završilo 52 tjedna liječenja. Ukupno 68 bolesnika imalo je važeća urodinamička mjerenja za procjenu djelotvornosti. Ispitivana populacija uključivala je 39 (45,3%) muškaraca i 47 (54,7%) žena. Optimizirana doza održavanja unutar ove ispitivane populacije uključivala je 94% bolesnika s maksimalnom dozom i 6% bolesnika s početnom dozom.

Najčešća (u više od 10% svih bolesnika) prethodno postojeća medicinska stanja povezana s NDO u djece i adolescenata uključenih u ispitivanju bila su kongenitalna anomalija središnjeg živčanog sustava (54,5% odnosno 48,4%), meningomijelokela (27,3% odnosno 19,4%) i spina bifida (10,9% odnosno 12,9%). U adolescenata, 12,9% imalo je ozljedu leđne moždine.

Primarni ishodi djelotvornosti bili su promjena maksimalnog cistometrijskog kapaciteta (MCC) u odnosu na početnu vrijednost nakon 24 tjedna liječenja mirabegronom. Poboljšanja MCC-a primijećena su u svim skupinama bolesnika (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Primarni ishodi djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s NDO

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
Maksimalni cistometrijski kapacitet (MCC) (ml)		
Početna vrijednost	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. tjedan	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95%-tni interval pouzdanosti	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

Sekundarni ishodi djelotvornosti bili su promjena intravezikularnog pritiska u mjehuru u odnosu na početnu vrijednost, broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora, tlak detruzora na kraju punjenja mjehura, volumen mokraćnog mjehura prije prve kontrakcije detruzora, maksimalni volumen kateteriziranog urina po danu i broj epizoda curenja po danu nakon 24 tjedna liječenja mirabegronom (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Sekundarni ishodi djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s NDO

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
Intravezikularni pritisak u mjehuru (ml/cm H₂O)†		
Početna vrijednost	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. tjedan	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95%-tni interval pouzdanosti	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
Broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora (> 15 cm H₂O)†		
Početna vrijednost	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. tjedan	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95%-tni interval pouzdanosti	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
Tlak detruzora (cm H₂O) na kraju punjenja mjehura†		
Početna vrijednost	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. tjedan	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95%-tni interval pouzdanosti	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
Volumen mokraćnog mjehura prije prve kontrakcije detruzora (> 15 cm H₂O)†		
Početna vrijednost	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. tjedan	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95%-tni interval pouzdanosti	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
Maksimalni kateterizirani dnevni volumen (ml)†		
Početna vrijednost	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. tjedan	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95%-tni interval pouzdanosti	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
Broj epizoda curenja po danu†		
Početna vrijednost	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. tjedan	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95%-tni interval pouzdanosti	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

† Broj bolesnika (djece/adolescenata) s dostupnim podacima za početnu vrijednost i za 24. tjedan; Intravezikularni pritisak u mjehuru: n=33/21; Broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora: n=36/22; Tlak detruzora na kraju punjenja mjehura: n=36/22; Volumen mjehura prije prve kontrakcije detruzora: n=38/24; Maksimalni kateterizirani dnevni volumen: n=41/23; Broj epizoda curenja po danu: n=26/21.

Krajnji ishodi upitnika koje su prijavili bolesnici ili liječnici uključivali su prihvatljivost, promjenu u odnosu na početnu vrijednost u Upitniku pedijatrijske inkontinencije (PIN-Q), promjenu u odnosu na početnu vrijednost na Ljestvici općeg dojma bolesnika o ozbiljnosti (PGI-S) i Kliničkom općem dojmu o promjenama (CGI-C) (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Ishodi upitnika u pedijatrijskih bolesnika s NDO koji su prijavili bolesnici ili liječnici

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
Rezultat Upitnika pedijatrijske inkontinencije (PIN-Q)†		
Početna vrijednost	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. tjedan	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95%-tni interval pouzdanosti	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
Ukupan rezultat Ljestvice općeg dojma bolesnika o ozbiljnosti (PGI-S)†		
Početna vrijednost	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. tjedan	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95%-tni interval pouzdanosti	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
Ukupni Klinički opći dojam o promjenama (CGI-C) u 24. tjednu, N (%)†		
Jako poboljšano	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Uvelike poboljšano	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimalno poboljšano	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Bez promjene	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimalno pogoršano	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Uvelike pogoršano	0	0
Jako pogoršano	0	0

* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

† Broj bolesnika (djece/adolescenata) s dostupnim podacima za početnu vrijednost i za 24. tjedan rezultat PIN-Q: n=24/21, Ukupan rezultat PGI-S: n=25/22; Ukupan CGI-C u 24. tjednu: n=41/24.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Betmiga u svim podskupinama pedijatrijske populacije u “Liječenju idiopatskog prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura” (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Odrasli

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 odrasloj 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 učeterostručenjem 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 izloženost u plazmi mirabegrona u stanju dinamičke ravnoteže je oko 2 puta veća od one nakon pojedinačne doze.

Pedijatrijska populacija

Medijan T_{max} mirabegrona nakon oralne primjene jedne doze tableta mirabegrona ili oralne suspenzije kod bolesnika koji su bili nahranjeni bilo je 4–5 sati. Populacijska farmakokinetička analiza predviđala je da je medijan T_{max} mirabegron tableta ili oralne suspenzije u stanju dinamičke ravnoteže bio 3–4 sata.

Bioraspoloživost formulacije oralne suspenzije manja je od one tablete. Omjer srednje izloženosti populacije (AUC_{tau}) oralnoj suspenziji prema tableti približno je 45%.

Učinak hrane na apsorpciju

Odrasli

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.

Pedijatrijska populacija

Populacijski farmakokinetički model predviđa da će bolesnici koji primaju mirabegron nakon obroka imati 44,7% AUC_{tau} u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na jednaku dozu primijenjenu natašte. Ova je vrijednost u skladu s rezultatima AUC_{inf} viđenim u ispitivanjima učinaka hrane s jednom dozom mirabegrona. U fazi 3 pedijatrijskog ispitivanja, mirabegron je davan s hranom i pokazao je sigurnost i djelotvornost. Preporuke za doziranje temelje se na očekivanoj izloženosti nakon obroka. Stoga, u pedijatrijskih bolesnika, mirabegron treba uzimati s hranom u preporučenoj dozi.

Distribucija

Odrasli

Distribucija mirabegrona je opsežna. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi oko 1670 l. Mirabegron se veže (oko 71%) na ljudske 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.

Pedijatrijska populacija

Volumen distribucije mirabegrona bio je relativno velik i povećavao se s povećanjem tjelesne težine u skladu s alometrijskim načelima temeljenim na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Dob, spol i populacija bolesnika nisu imali utjecaja na volumen distribucije nakon što su uzete u obzir potencijalne razlike u tjelesnoj težini.

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 ljudskoj plazmi odraslih opažena su 2 glavna metabolita; oba pripadaju glukuronidima faze 2 i predstavljaju 16% i 11% od ukupne izloženosti. 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 butirilkolinesteraza, UGT i vjerojatno alkoholna dehidrogenaza (ADH).

Polimorfizam CYP2D6

U zdravih odraslih 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 izloženosti 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 odraslih bolesnika koji slabo metaboliziraju supstrat CYP2D6.

Eliminacija

Odrasli

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 bubrežom 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.

Pedijatrijska populacija

Predviđeno je povećanje klirensa mirabegrona u bolesnika s povećanjem tjelesne težine u skladu s alometrijskim načelima temeljenim na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Na parametar prividnog klirensa značajno su utjecali doza, formulacija i učinci hrane na relativnu bioraspoloživost. Vrijednosti prividnog klirensa bile su vrlo varijabilne, ali općenito slične između djece i adolescenata, unatoč razlikama u tjelesnoj težini, zbog ovih učinaka na bioraspoloživost.

Dob

Odrasli

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).

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina nije bilo predviđeno da dob ima bilo kakav utjecaj na ključne farmakokinetičke parametre mirabegrona nakon što su uzete u obzir razlike u tjelesnoj težini. Modeli koji uključuju dob nisu rezultirali značajnim poboljšanjima farmakokinetičkog modela pedijatrijske populacije, što ukazuje da je uključivanje tjelesne težine bilo dovoljno za rješavanje razlika u farmakokinetici mirabegrona uzrokovanih dobi.

Spol

Odrasli

$C_{\max}$ 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.

Pedijatrijska populacija

Spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku mirabegrona u pedijatrijskoj populaciji od 3 do manje od 18 godina.

Rasa

Rasa ne utječe na farmakokinetiku mirabegrona u odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg lijeka Betmiga u odraslih dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije 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 odraslim dobrovoljcima s normalnom funkcijom bubrega. U dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 30 do 59 ml/min/1,73 m²), $C_{\max}$ i AUC bile su povećane za 23% odnosno 66%. U odraslih dobrovoljaca s teškim oštećenjem funkcije 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 završnoj fazi bubrežne bolesti (ESRD) (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) ili bolesnicima na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg lijeka Betmiga u odraslih dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC mirabegrona povećana je za 9% odnosno 19%, u usporedbi s odraslim dobrovoljcima s normalnom funkcijom jetre. Kod odraslih dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije 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 funkcije 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) te su zabilježene smanjene razine leptina u plazmi. Porast otkucaja srca primijećen je u štakora, kunića, pasa i majmuna. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazala genotoksični i kancerogeni potencijal *in vivo*.

Mirabegron nije imao zamjetan učinak na razine gonadotropnih ili spolnih steroidnih hormona. Osim toga, 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.

Općenito, sigurnosni profil uočen u mladim štakora bio je usporediv s onim uočenim u odraslih životinja. Ispitivanja sigurnosti ponovljenih doza provedena na mladim štakorima nisu pokazala učinak na fizički razvoj ili spolno sazrijevanje. Primjena mirabegrona od prestanka dojenja do spolnog sazrijevanja nije imala utjecaja na sposobnost parenja, plodnost ili embriofetalni razvoj. Primjena mirabegrona povećala je lipolizu i hranjenje u mladim štakora.

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

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.

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 - 006
EU/1/12/809/008 - 013
EU/1/12/809/015 - 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

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

1. NAZIV LIJEKA

Betmiga 8 mg/ml granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 8,3 g mirabegron granula za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem (830 mg mirabegrona).

Nakon rekonstitucije sa 100 ml vode oralna suspenzija sadrži 8 mg/ml mirabegrona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 0,5 mg etilparahidroksibenzoata (E214)

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 1,4 mg metilparahidroksibenzoata (E218)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem.

Žućkasto bijele granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem indicirane su za liječenje neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora (NDO) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 do manje od 18 godina s NDO mogu primiti Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem ili Betmiga tablete s produljenim oslobađanjem na temelju tjelesne težine bolesnika.

Preporučena doza Betmiga granula za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika i mora se primijeniti jednom dnevno s hranom. Liječenje treba započeti s preporučenom početnom dozom. Nakon toga, doza se može povećati do najniže djelotvorne doze. Maksimalna doza ne smije se prekoračiti. Bolesnici koji dosegnu 35 kg ili više tijekom liječenja mogu se prebaciti s oralne suspenzije na formulaciju tableta, ako mogu progutati tablete. Tijekom dugotrajne terapije, bolesnike je potrebno periodički procjenjivati radi nastavka liječenja i moguće prilagodbe doze, najmanje jednom godišnje ili češće ako je indicirano.

Sljedeća tablica prikazuje doze za oralnu suspenziju prema rasponu tjelesne težine.

Tablica 1: Preporuke za dnevno doziranje oralne suspenzije za pedijatrijske NDO bolesnike u dobi od 3 do manje od 18 godina prema tjelesnoj težini bolesnika

Raspon tjelesne težine (kg)	Početna doza (ml)	Maksimalna doza (ml)
11 do < 22	3	6
22 do < 35	4	8
≥ 35	6	10

Uputite bolesnike da uzmu sve propuštene doze, osim ako nije prošlo više od 12 sati od propuštene doze. Ako je prošlo više od 12 sati, propuštenu dozu možete preskočiti, a sljedeću dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem nisu ispitivane u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (engl. *estimated glomerular filtration rate*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza ili bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga ne preporučuje za primjenu u tim populacijama bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Sljedeća tablica navodi preporučene dnevne doze za pedijatrijske NDO bolesnike u dobi od 3 do manje od 18 godina s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom na temelju tjelesne težine (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tablica 2: Preporuke za dnevno doziranje oralne suspenzije za pedijatrijske NDO bolesnike u dobi od 3 do manje od 18 godina s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre prema tjelesnoj težini bolesnika

Parametar	Klasifikacija	Raspon tjelesne težine (kg)	Početna doza (ml)	Maksimalna doza (ml)
Oštećenje funkcije bubrega ⁽¹⁾	Blago/umjereno*	11 do < 22	3	6
		22 do < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Teško**	11 do < 22	3	3
		22 do < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Završni stadij bubrežne bolesti (ESRD)	Ne preporučuje se		
Oštećenje funkcije jetre ⁽²⁾	Blago*	11 do < 22	3	6
		22 do < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Umjereno**	11 do < 22	3	3
		22 do < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Teško	Ne preporučuje se		

1. Blago/umjereno: eGFR 30 do 89 ml/min/1,73 m²; Teško: eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²;

Završni stadij bubrežne bolesti (ESRD): eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

2. Blago: Child-Pugh stadij A; Umjereno: Child-Pugh stadij B; Teško: Child-Pugh stadij C.

* U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili blagim oštećenjem funkcije jetre koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, preporučena doza je ne više od početne doze.

****** Ne preporučuje se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A.

Spol

Nije potrebna prilagodba doze prema spolu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost mirabegrona u djece mlađe od 3 godina nisu još ustanovljene.

Način primjene

Mirabegron granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem namijenjene su za primjenu kroz usta i treba ih uzimati jednom dnevno s hranom.

Granule treba rekonstituirati sa 100 ml vode prije primjene. Ako je priložena mjerna čašica, treba je koristiti za mjerenje volumena vode za rekonstituciju. Upute za rekonstituciju lijeka prije primjene navedene su u dijelu 6.6. Nakon rekonstitucije, oralna suspenzija je blijedo smeđežuta suspenzija.

Za mjerenje i primjenu točne doze potrebno je koristiti štrcaljku za usta i adapter priložene uz Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem.

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 funkcije bubrega

Mirabegron nije ispitivan u bolesnika sa ESRD-om ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ili u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza te se stoga ne preporučuje za primjenu u tim populacijama bolesnika. Podaci su ograničeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); na temelju farmakokinetičkog ispitivanja (vidjeti dio 5.2) u ovoj se populaciji ne preporučuje doza veća od početne. Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15 do $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Mirabegron nije ispitivan u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga ne preporučuje za primjenu u tim populacijama bolesnika. Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Hipertenzija

Mirabegron može povišiti krvni tlak u pedijatrijskih bolesnika. Povećanja krvnog tlaka mogu biti veća u djece (od 3 do manje od 12 godina) nego kod adolescenata (od 12 do manje od 18 godina). Krvni tlak se treba izmjeriti na početku liječenja te se redovito pratiti tijekom liječenja mirabegronom.

Bolesnici s urođenim ili stečenim produljenjem QT intervala

U kliničkim ispitivanjima mirabegron u terapijskim dozama nije pokazao klinički značajno produljenje QT intervala (vidjeti dio 5.1). Međutim, budući da bolesnici s poznatom anamnezom produljenog QT intervala ili bolesnici koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval nisu bili

uključeni u ova ispitivanja, djelovanje mirabegrona u tih bolesnika nije poznato. Potreban je oprez pri primjeni mirabegrona u tih bolesnika.

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

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su uzimali mirabegron 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. Kontrolirano kliničko ispitivanje sigurnosti u bolesnika s BOO nije pokazalo povećanu retenciju urina u bolesnika liječenih mirabegronom; međutim, potreban je oprez pri primjeni mirabegrona u bolesnika s kliničkim značajnim BOO. Mirabegron se također treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju antimuskarinske lijekove za liječenje OAB-a.

Pomoćne tvari

Mirabegron granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem sadrže etilparahidroksibenzoat (E214) i metilparahidroksibenzoat (E218). To može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 10 ml oralne suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro podaci

Mirabegron se transportira i metabolizira kroz više puteva. Mirabegron je supstrat citokroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilkolinesteraze, uridindifosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), efluksnog transportera P-glikoprotein (P-gp) i influksne transportere organskih kationa (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Ispitivanja mirabegrona korištenjem mikrosoma ljudske jetre i rekombinantnih ljudskih CYP enzima pokazala su da je mirabegron umjereni i vremenski ovisan inhibitor CYP2D6 i slab inhibitor CYP3A. Mirabegron je u visokim koncentracijama inhibirao transport lijeka posredovan P-gp-om.

In vivo podaci

Interakcije s drugim lijekovima

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku mirabegrona i učinak mirabegrona na farmakokinetiku drugih lijekova ispitivan je primjenom pojedinačnih i višestrukih doza. Većina interakcija s drugim lijekovima ispitivana je primjenom doze od 100 mg mirabegrona u obliku tableta sistemom kontrolirane oralne apsorpcije (OCAS, engl. *oral controlled absorption system*). U ispitivanjima interakcija mirabegrona s metoprololom i metforminom korišten je mirabegron s trenutnim oslobađanjem (IR, engl. *immediate release*) od 160 mg.

Ne očekuju se klinički značajne interakcije između mirabegrona i lijekova koji inhibiraju, induciraju ili su supstrat za jedan od CYP izoenzima ili transportera, osim inhibicijskog učinka mirabegrona na metabolizam supstrata CYP2D6.

Učinak inhibitora enzima

Izloženost mirabegronu (AUC) porasla je 1,8 puta u prisutnosti snažnog inhibitora CYP3A/P-gp ketokonazola u zdravih dobrovoljaca. Nije potrebna prilagodba doze kada se mirabegron kombinira s inhibitorima CYP3A i/ili P-gp. Međutim, u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30 do 89 ml/min/1,73 m²) ili blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A, kao što su itakonazol, ketokonazol, ritonavir i klaritromicin, preporučena doza nije veća od početne doze (vidjeti dio 4.2). Ne preporučuje se primjena mirabegrona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega

(eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²) ili u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) koji istodobno primaju snažne inhibitore CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Učinak induktora enzima

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

Učinak polimorfizma CYP2D6

Genetski polimorfizam CYP2D6 ima minimalan utjecaj na srednju izloženost mirabegronu u plazmi (vidjeti dio 5.2). Ne očekuje se interakcija mirabegrona s poznatim inhibitorom CYP2D6, niti je ona ispitivana. Nije potrebna prilagodba doze mirabegrona kada se primjenjuje s inhibitorima CYP2D6 ili u bolesnika koji slabo metaboliziraju CYP2D6.

Učinak mirabegrona na supstrate CYP2D6

U zdravih dobrovoljaca, inhibicijska snaga mirabegrona prema CYP2D6 je umjerena i aktivnost CYP2D6 oporavlja se unutar 15 dana nakon prekida primjene mirabegrona. Višestruko doziranje mirabegrona IR jednom dnevno rezultiralo je povećanjem C_{max} od 90% i povećanjem AUC-a od 229% pojedinačne doze metoprolola. Višestruko doziranje mirabegrona IR jednom dnevno rezultiralo je povećanjem C_{max} od 79% i povećanjem AUC-a od 241% nakon pojedinačne doze dezipramina.

Potreban je oprez ako se mirabegron primjenjuje istodobno s lijekovima s uskim terapijskim indeksom i koji se značajno metaboliziraju putem CYP2D6, kao što su tioridazin, antiaritmici tipa 1C (npr. flekainid, propafenon) i triciklički antidepresivi (npr. imipramin, dezipramin). Također je potreban oprez ako se mirabegron primjenjuje istodobno sa supstratima CYP2D6 kojima se pojedinačno 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. Bolesnicima koji započinju terapiju kombinacijom mirabegrona i digoksina, u početku treba propisati najnižu dozu digoksina. Koncentracije digoksina u serumu treba pratiti i koristiti za titraciju doze digoksina da bi se postigao željeni klinički učinak. Treba uzeti u obzir inhibirajući potencijal mirabegrona na P-gp kada se mirabegron 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 izloženosti mirabegronu zbog interakcije s drugim lijekovima može biti povezano s ubrzanjem pulsa.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedene su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni lijeka Betmiga u trudnica ili su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Betmiga 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 učinu na dojenje djeteta.

Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem ne smiju se 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

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Sigurnost primjene tableta mirabegrona 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 mirabegron najmanje 1 godinu (365 dana). U 3 dvostruko slijepa, placebom 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 kod odraslih bolesnika koji su liječeni s 50 mg mirabegrona tijekom 3 dvostruko slijepa, placebom 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 mirabegrona. Tahikardija je dovela do prekida liječenja kod 0,1% bolesnika koji su primali 50 mg mirabegrona. Učestalost infekcija urinarnog trakta bila je 2,9% kod bolesnika koji su primali 50 mg mirabegrona. Niti jedan od tih bolesnika nije morao prekinuti primanje 50 mg mirabegron 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, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 tjedana.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave zabilježene tijekom primjene mirabegrona u odraslih u 3 dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 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 procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja po učestalosti, nuspojave se navode prema opadanju ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija organskih 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					Nesаница* Konfuzija*
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja* Omaglica*				
Poremećaji oka			Edem kapaka		
Srčani poremećaji	Tahikardija	Palpitacije Fibrilacija atrija			
Krvožilni poremećaji				Hipertenzivna kriza*	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina* Konstipacija* Proljev*	Dispepsija Gastritis	Edem usana		
Poremećaji jetre i žuči		Porast GGT-a Porast AST-a Porast ALT-a			
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			

*primijećene nakon stavljanja lijeka u promet

Pedijatrijska populacija

Sigurnost oralne suspenzije i tableta mirabegrona procijenjena je u 86 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina s NDO u 52-tjednom, otvorenom, početnom kontroliranom,

multicentričnom ispitivanju titracije doze. Najčešće prijavljene nuspojave primijećene u pedijatrijskoj populaciji bile su infekcije urinarnog trakta, konstipacija i mučnina.

U pedijatrijskih bolesnika s NDO nisu zabilježene teške nuspojave lijeka.

Općenito, sigurnosni profil u djece i adolescenata sličan je onom uočenom u odraslih.

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 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 zdravim dobrovoljcima.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urologici, lijekovi za učestalo mokrenje i inkontinenciju, 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 ljudskom tkivu, porast koncentracije cikličkog adenzin-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. Ti 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. Acetilholin, 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. To 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

Mirabegron 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) u skupini koja je primala placebo, odnosno u skupini liječenoj mirabegronom 50 mg i mirabegronom 100 mg.

Učinak na QT-interval

Mirabegron 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 izloženost 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 placebom kontrolnom skupinom (paralelno križno ispitivanje). Kod muškaraca i kod žena na kojima je primijenjen 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 sa skupinom koja je primala placebo. Kod žena kojima je primijenjen mirabegron u dozi od 50 mg, razlika srednje vrijednosti naspram 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 skupini koja je primala placebo 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, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3, koji su primali 50 mg mirabegrona 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.

Učinci na krvni tlak u pedijatrijskih bolesnika s NDO

Mirabegron može povisiti krvni tlak u pedijatrijskih bolesnika. Povećanja krvnog tlaka mogu biti veća u djece (od 3 do manje od 12 godina) nego kod adolescenata (od 12 do manje od 18 godina). Krvni tlak se treba izmjeriti na početku liječenja te se redovito pratiti tijekom liječenja mirabegronom.

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 mirabegrona 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 placeba iznosila je 0,3 mm Hg.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih bolesnika

Djelotvornost mirabegrona 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 prethodno 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 placebo kako za višestruke primarne, tako i za sekundarne ishode ispitivanja (vidjeti Tablice 3 i 4).

Tablica 3: 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

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
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 analogni 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 4: Višestruki primarni i izabrani sekundarni ishodi djelotvornosti na kraju liječenja u ispitivanjima 046, 047 i 074

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Srednja vrijednost broja epizoda inkontinencije tijekom 24 sata (FAS-I) (Višestruki primarni)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Srednja početna 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%-tni interval pouzdanosti	--	(-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‡
Srednja vrijednost broja 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%-tni interval pouzdanosti	--	(-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‡
Srednja vrijednost volumena 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 vrijednost razine 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§
Srednja vrijednost broja epizoda urgentne inkontinencije 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§
Srednja vrijednost broja 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

Parametar	Ispitivanje 046			Ispitivanje 047		Ispitivanje 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
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 mirabegrona jedanput na dan bilo je djelotvorno u vrijeme prvog mjerenja rezultata nakon navršenih 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, placebom 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 sa ili bez prethodne terapije OAB-a antimuskarinskim lijekovima

Djelotvornost je utvrđena u bolesnika s prethodnom ili bez prethodne terapije OAB-a antimuskarinskim lijekovima. Nadalje, mirabegron je bio djelotvoran kod bolesnika koji su prethodno prekinuli terapiju OAB-a antimuskarinskim lijekovima zbog nedovoljnog učinka (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Višestruki primarni ishodi djelotvornosti kod bolesnika koji su prethodno primali antimuskarinske lijekove za OAB

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)		Ispitivanje 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Bolesnici koji su prethodno primali antimuskarinske lijekove za OAB					
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

Parametar	Objedinjena ispitivanja (046, 047, 074)		Ispitivanje 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
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 prethodno primali antimuskarinske lijekove za OAB, 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 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.

Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u pedijatrijskih bolesnika

Djelotvornost oralne suspenzije i tableta mirabegrona procijenjena je u 52-tjednom, otvorenom, početno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju titracije doze za liječenje NDO-a u pedijatrijskih bolesnika. Bolesnici su imali dijagnozu NDO s nevoljnim kontrakcijama detruzora s povećanjem tlaka detruzora većim od 15 cm H₂O i izvršili su čistu intermitentnu kateterizaciju (CIC). Bolesnici ≥ 35 kg primali su tablete, a bolesnici < 35 kg (ili ≥ 35 kg, ali ne mogu tolerirati tablete) primali su oralnu suspenziju. Svim je bolesnicima mirabegron primjenjivan oralno jednom dnevno uz hranu. Početna doza (PED25) bila je tableta od 25 mg ili između 3-6 ml oralne suspenzije (ovisno o tjelesnoj težini bolesnika). Ova doza je titrirana na PED50, tabletu od 50 mg ili između 6-11 ml oralne suspenzije (ovisno o tjelesnoj težini). Razdoblje titracije doze bilo je maksimalno 8 tjedana nakon čega je slijedilo razdoblje održavanja doze od najmanje 52 tjedna.

Ukupno 86 bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina primilo je mirabegron. Od toga je 71 bolesnik završio liječenje do 24. tjedna, a 70 je završilo 52 tjedna liječenja. Ukupno 68 bolesnika imalo je važeća urodinamička mjerenja za procjenu djelotvornosti. Ispitivana populacija uključivala je 39 (45,3%) muškaraca i 47 (54,7%) žena. Optimizirana doza održavanja unutar ove ispitivane populacije uključivala je 94% bolesnika s maksimalnom dozom i 6% bolesnika s početnom dozom.

Najčešća (u više od 10% svih bolesnika) osnovna zdravstvena stanja povezana s NDO u djece i adolescenata uključenih u ispitivanje bila su kongenitalne anomalije središnjeg živčanog sustava (54,5%, odnosno 48,4%), meningomijelocela (27,3%, odnosno 19,4%) i spina bifida (10,9%, odnosno 12,9%). U adolescenata 12,9% imalo je ozljedu leđne moždine.

Primarni ishod djelotvornosti bila je promjena maksimalnog cistometrijskog kapaciteta (MCC) u odnosu na početnu vrijednost nakon 24 tjedna liječenja mirabegronom. Poboljšanja MCC-a primijećena su u svim skupinama bolesnika (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Primarni ishod djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s NDO

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
Maksimalni cistometrijski kapacitet (MCC) (ml)		
Početna vrijednost	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. tjedan	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95%-tni interval pouzdanosti	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

Sekundarni ishodi djelotvornosti bili su promjena intravezikularnog pritiska u mjehuru u odnosu na početnu vrijednost, broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora, tlak detruzora na kraju punjenja mjehura, volumen mokraćnog mjehura prije prve kontrakcije detruzora, maksimalni volumen kateteriziranog urina po danu i broj epizoda curenja po danu nakon 24 tjedna liječenja mirabegronom (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Sekundarni ishodi djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s NDO

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
Intravezikularni pritisak u mjehuru (ml/cm H₂O)†		
Početna vrijednost	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. tjedan	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95%-tni interval pouzdanosti	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora (> 15 cm H₂O)†		
Početna vrijednost	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. tjedan	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95%-tni interval pouzdanosti	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
Tlak detruzora (cm H₂O) na kraju punjenja mjehura†		
Početna vrijednost	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. tjedan	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95%-tni interval pouzdanosti	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Volumen mokraćnog mjehura prije prve kontrakcije detruzora (> 15 cm H₂O)†		
Početna vrijednost	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. tjedan	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95%-tni interval pouzdanosti	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksimalni kateterizirani dnevni volumen (ml)†		
Početna vrijednost	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. tjedan	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95%-tni interval pouzdanosti	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Broj epizoda curenja po danu†		
Početna vrijednost	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. tjedan	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95%-tni interval pouzdanosti	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

† Broj bolesnika (djece/adolescenata) s dostupnim podacima za početnu vrijednost i za 24. tjedan; Intravezikularni pritisak u mjehuru: n=33/21; Broj prekomjerno aktivnih kontrakcija detruzora: n=36/22; Tlak detruzora na kraju punjenja mjehura: n=36/22; Volumen mokraćnog mjehura prije prve kontrakcije detruzora: n=38/24; Maksimalni kateterizirani dnevni volumen: n=41/23; Broj epizoda curenja po danu: n=26/21.

Krajnji ishodi upitnika koje su prijavili bolesnici ili liječnici uključivali su prihvatljivost, promjenu u odnosu na početnu vrijednost u Upitniku pedijatrijske inkontinencije (PIN-Q), promjenu u odnosu na početnu vrijednost na Ljestvici općeg dojma bolesnika o ozbiljnosti (PGI-S) i Kliničkom općem dojmu o promjenama (CGI-C) (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Ishodi upitnika u pedijatrijskih bolesnika s NDO koji su prijavili bolesnici ili liječnici

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
Rezultat Upitnika pedijatrijske inkontinencije (PIN-Q)†		
Početna vrijednost	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. tjedan	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)

Parametar	Djeca u dobi od 3 do < 12 godina (N=43)* Srednja vrijednost (SD)	Adolescenti u dobi od 12 do < 18 godina (N=25)* Srednja vrijednost (SD)
95%-tni interval pouzdanosti		
Ukupan rezultat Ljestvice općeg dojma bolesnika o ozbiljnosti (PGI-S)†		
Početna vrijednost	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. tjedan	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Promjena u odnosu na početnu vrijednost	0,3 (1,2) (-0,1; 0,8)	0,6 (1,0) (0,1; 1,0)
95%-tni interval pouzdanosti		
Ukupni Klinički opći dojam o promjenama (CGI-C) u 24. tjednu, N (%)†		
Jako poboljšano	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Uvelike poboljšano	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimalno poboljšano	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Bez promjene	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimalno pogoršano	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Uvelike pogoršano	0	0
Jako pogoršano	0	0

* N je broj bolesnika koji su uzeli barem jednu dozu i dali važeće vrijednosti za MCC na početku i u 24. tjednu.

† Broj bolesnika (djece/adolescenata) s dostupnim podacima za početnu vrijednost i za 24. tjedan, rezultat PIN-Q: n=24/21, Ukupan rezultat PGI-S: n=25/22; Ukupan CGI-C u 24. tjednu: n=41/24.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Betmiga u svim podskupinama pedijatrijske populacije u “Liječenju idiopatskog prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura” (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tablete

Odrasli

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 sa 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 izloženost u plazmi mirabegrona u stanju dinamičke ravnoteže je oko 2 puta veća od one nakon pojedinačne doze.

Tablete ili granule za oralnu suspenziju.

Pedijatrijska populacija

Medijan T_{max} mirabegrona nakon oralne primjene jedne doze oralne suspenzije ili tableta mirabegrona kod bolesnika koji su bili nahranjeni bilo je 4–5 sati. Populacijska farmakokinetička analiza predviđela je da je medijan T_{max} mirabegron oralne suspenzije ili tableta u stanju dinamičke ravnoteže bio 3–4 sata.

Bioraspoloživost formulacije oralne suspenzije manja je od one tablete. Omjer srednje izloženosti populacije (AUC_{tau}) oralnoj suspenziji prema tableti približno je 45%.

Učinak hrane na apsorpciju

Tablete

Odrasli

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 fazi 3 ispitivanja u odraslih, mirabegron je davan s hranom ili bez nje i pokazao je sigurnost i djelotvornost. Stoga, mirabegron se može uzimati s hranom ili bez nje u preporučenoj dozi.

Tablete ili granule za oralnu suspenziju

Pedijatrijska populacija

Populacijski farmakokinetički model predviđa da će bolesnici koji primaju mirabegron nakon obroka imati 44,7% AUC_{tau} u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na jednaku dozu primijenjenu natašte. Ta je vrijednost u skladu s rezultatima AUC_{inf} viđenim u ispitivanjima učinaka hrane s jednom dozom mirabegrona. U fazi 3 pedijatrijskog ispitivanja, mirabegron je davan s hranom i pokazao je sigurnost i djelotvornost. Preporuke za doziranje temelje se na očekivanoj izloženosti nakon obroka. Stoga, u pedijatrijskih bolesnika, mirabegron treba uzimati s hranom u preporučenoj dozi.

Distribucija

Tablete

Odrasli

Distribucija mirabegrona je opsežna. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) iznosi oko 1670 l. Mirabegron se veže (oko 71%) na ljudske 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.

Tablete ili granule za oralnu suspenziju

Pedijatrijska populacija

Volumen distribucije mirabegrona bio je relativno velik i povećavao se s povećanjem tjelesne težine u skladu s alometrijskim načelima temeljenim na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Dob, spol i populacija bolesnika nisu imali utjecaja na volumen distribucije nakon što su uzete u obzir potencijalne razlike u tjelesnoj težini.

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 ljudskoj plazmi opažena su 2 glavna metabolita; oba pripadaju glukuronidima faze 2 i predstavljaju 16% i 11% od ukupne izloženosti. Ti 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 tih 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 ti 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 butirilkolinesteraza, UGT i vjerojatno alkoholna dehidrogenaza (ADH).

Polimorfizam CYP2D6

U zdravih odraslih 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 izloženosti mirabegronu u plazmi. Ne očekuje se interakcija mirabegrona s poznatim inhibitorom CYP2D6, niti je ona ispitivana. Nije potrebna prilagodba doze mirabegrona kada se primjenjuje s inhibitorima CYP2D6 ili u odraslih bolesnika koji slabo metaboliziraju CYP2D6.

Eliminacija

Tablete

Odrasli

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.

Tablete ili granule za oralnu suspenziju

Pedijatrijska populacija

Predviđeno je povećanje klirensa mirabegrona s povećanjem tjelesne težine u skladu s alometrijskim načelima temeljenim na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Na parametar prividnog klirensa značajno su utjecali doza, formulacija i učinci hrane na relativnu bioraspoloživost. Vrijednosti prividnog klirensa bile su vrlo varijabilne, ali općenito slične između djece i adolescenata, unatoč razlikama u tjelesnoj težini, zbog ovih učinaka na bioraspoloživost.

Dob

Tablete

Odrasli

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).

Tablete ili granule za oralnu suspenziju

Pedijatrijska populacija

U bolesnika u dobi od 3 do manje od 18 godina nije bilo predviđeno da dob ima bilo kakav utjecaj na ključne farmakokinetičke parametre mirabegrona nakon što su uzete u obzir razlike u tjelesnoj težini. Modeli koji uključuju dob nisu rezultirali značajnim poboljšanjima farmakokinetičkog modela pedijatrijske populacije, što ukazuje da je uključivanje tjelesne težine bilo dovoljno za rješavanje razlika u farmakokinetici mirabegrona uzrokovanih dobi.

Spol

Tablete

Odrasli

$C_{\max}$ 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.

Tablete ili granule za oralnu suspenziju

Pedijatrijska populacija

Spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku mirabegrona u pedijatrijskoj populaciji od 3 do manje od 18 godina.

Rasa

Rasa ne utječe na farmakokinetiku mirabegrona.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg mirabegrona u dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije 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 odraslih dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 30 do 59 ml/min/1,73 m²), $C_{\max}$ i AUC bile su povećane za 23% odnosno 66%. U odraslih dobrovoljaca s teškim oštećenjem funkcije 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 ispitan u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), ili u bolesnika kojima je potrebna hemodijaliza.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene pojedinačne doze od 100 mg mirabegrona u dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije 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 odraslih dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije 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 funkcije 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*.

Mirabegron nije imao zamjetan učinak na razine gonadotropnih ili spolnih steroidnih hormona. Nadalje, 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 na osifikaciju (neravna rebra, zakašnjela osifikacija, smanjeni broj osificiranih 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.

Općenito, sigurnosni profil uočen u mladim štakora bio je usporediv s onim uočenim u odraslih životinja.

Ispitivanja sigurnosti ponovljenih doza provedena na mladim štakorima nisu pokazala učinak na fizički razvoj ili spolno sazrijevanje. Primjena mirabegrona od prestanka dojenja do spolnog sazrijevanja nije imala utjecaja na sposobnost parenja, plodnost ili embriofetalni razvoj. Primjena mirabegrona povećala je lipolizu i hranjenje u mladim štakora.

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

Natrijev polistirensulfonat
Kloridna kiselina, razrijeđena
Ksantanska guma
Hipromeloza
Manitol (E421)
Magnezijev stearat
Acesulfamkalij
Metilparahidroksibenzoat (E218)
Etilparahidroksibenzoat (E214)
Simetikon
Silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon rekonstitucije

Čuvajte rekonstituiranu suspenziju na temperaturi ispod 25 °C do 28 dana nakon datuma pripreme suspenzije. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.4 Posebne mjere čuvanja

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvajte bočicu u neotvorenoj vrećici radi zaštite od vlage do trenutka rekonstitucije.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Postoje dva oblika Betmiga granula za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem, a obje se isporučuju kao nekoliko komponenti za rekonstituciju. Jedan oblik sadrži:

- U kutiji: vrećica, štrcaljka za usta od 5 ml, adapter i uputa o lijeku
- U vrećici: mjerna čašica, bočica od polietilen tereftalata (PET) boje jantara (100 ml) s čepom na odvrtanje od polipropilena (PP) i sredstvo za sušenje

Drugi oblik sadrži:

- U kutiji: vrećica, štrcaljka za usta od 5 ml, adapter i uputa o lijeku
- U vrećici: jantarna bočica od polietilen tereftalata (PET) (100 ml) s polipropilenskim (PP) čepom na navoj i sredstvom za sušenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Mjerna čašica ima oznake od 10 ml (maksimalno 60 ml), a štrcaljka za usta ima oznake od 0,1 ml i 0,5 ml (maksimalno 5 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Čuvajte štrcaljku za usta i adapter u čistim i suhim uvjetima i zaštitite od sunčeve svjetlosti i topline.

Upotrijebite mjernu čašicu (ako je priložena) za rekonstituciju granula prije primjene (vidjeti u nastavku upute za rekonstituciju). Nakon rekonstitucije sa 100 ml vode, oralna suspenzija je blijedo smeđežuta suspenzija.

Nakon što su granule rekonstituirane, prije svake upotrebe snažno protresite bočicu 1 minutu. Štrcaljka za usta priložena uz Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem mora se koristiti s adapterom za mjerenje i primjenu točne doze.

Upute za rekonstituciju

1. Otvorite kutiju i uklonite vrećicu, štrcaljku i adapter. Čuvajte bočicu u neotvorenoj vrećici do trenutka rekonstitucije.
2. Kada ste spremni za rekonstituciju, otvorite vrećicu i uklonite bočicu i mjernu čašicu.
3. Bacite praznu vrećicu i sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.
4. Nekoliko puta lupnite po vrhu zatvorene bočice da olabavite granule.
5. Stavite bočicu na ravnu površinu i uklonite čep.

6. Izmjerite ukupno 100 ml vode i ulijte je u bočicu. Ako je priložena mjerna čašica, njome najprije izmjerite 50 ml vode i ulijte je u bočicu. Ponovno upotrijebite mjernu čašicu da izmjerite još 50 ml vode i ulijte je u bočicu.
7. Vratite čep na bočicu. Odmah snažno protresite 1 minutu, zatim ostavite da odstoji 10 do 30 minuta. Ponovno snažno protresite 1 minutu.
8. Zabilježite 28 dana od datuma rekonstitucije na naljepnici bočice.
9. Stavite bočicu na ravnu površinu i uklonite čep.
10. Čvrsto pritisnite adapter u grlić bočice.
11. Provjerite je li vrh adaptera poravnat s vrhom grla bočice. Adapter treba ostati u grlu bočice do kraja roka valjanosti od 28 dana.
12. Vratite čep na bočicu.

Čišćenje štrcaljke za usta

Nakon upotrebe, očistite štrcaljku za usta toplom vodom.

Štrcaljka za usta može se koristiti tijekom roka trajanja od 28 dana nakon prvog otvaranja (vidjeti dio 6.3).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Bacite sav preostali lijek 28 dana nakon rekonstitucije.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinac 2012.
Datum zadnje obnove odobrenja: 18. rujan 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva 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

Jedna 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

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
SN
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

Jedna 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

Serijska

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
SN
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

Serijska

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

Serijska

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Betmiga 8 mg/ml granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 830 mg mirabegrona. Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 105 ml oralne suspenzije. Jedan ml oralne suspenzije sadrži 8 mg mirabegrona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži (E214) i (E218).

Pročitajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem

1 bočica sadrži 8,3 g granula.

1 bočica i 1 čašica za mjerenje u vrećici, štrcaljka za usta od 5 ml, 1 adapter
105 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije sa 100 ml vode

Prije svake upotrebe snažno protresite 1 minutu.

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

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Čuvajte rekonstituiranu suspenziju na temperaturi ispod 25°C do 28 dana nakon rekonstitucije. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvajte bočicu u neotvorenoj vrećici radi zaštite od vlage do trenutka rekonstitucije.

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

Bacite sav neiskorišten lijek nakon 28 dana.

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

13. BROJ SERIJE

Lot

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

betmiga 8 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**VREĆICA****1. NAZIV LIJEKA**

Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem.

1 bočica
105 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE****7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvajte bočicu u neotvorenoj vrećici do trenutka rekonstitucije.

**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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

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**BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Betmiga 8 mg/ml granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem
mirabegron

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 830 mg mirabegrona.

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 105 ml oralne suspenzije. Jedan ml oralne suspenzije sadrži 8 mg mirabegrona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži etilparahidroksibenzoat (E214) i metilparahidroksibenzoat (E218).
Pročitajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije sa 100 ml vode.
Prije svake upotrebe snažno protresite 1 minutu.

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

Čuvajte rekonstituiranu suspenziju na temperaturi ispod 25°C do 28 dana nakon rekonstitucije. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Bacite nakon: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvajte bočicu u neotvorenoj vrećici radi zaštite od vlage do trenutka rekonstitucije.

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

Bacite sav neiskorišten lijek nakon 28 dana.

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

13. BROJ SERIJE

Lot

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 korisnika

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 i smanjuje neurogenu prekomjernu aktivnost detruzora.

Betmiga se koristi za:

- liječenje simptoma stanja koje se zove prekomjerno aktivan mokraćni mjehur u odraslih.
Ti simptomi uključuju:
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).
- liječenje stanja koje se naziva neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u djece u dobi od 3 do manje od 18 godina. Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora je stanje u kojem dolazi do nevoljnih kontrakcija mjehura zbog stanja s kojim ste rođeni ili zbog ozljede živaca koji kontroliraju mjehur. Ako se ne liječi, neurogena prekomjerna aktivnost detruzora može dovesti do oštećenja Vašeg mjehura i/ili bubrega. Betmiga se koristi za povećanje količine urina koju Vaš mjehur može zadržati i smanjenje istjecanja urina.

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 ili neurogenu prekomjernu aktivnost detruzora. kao što su antikolinergički lijekovi
- 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.
- 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:
 - o lijekovi koji se primjenjuju kod poremećaja srčanog ritma, poput kinidina, sotalola, prokainamida, ibutilida, flekainida, dofetilida i amiodarona;
 - o lijekovi koji se primjenjuju kod alergijskog rinitisa;
 - o antipsihotici (lijekovi za duševne bolesti) poput tioridazina, mezoridazina, haloperidola i klorpromazina;
 - o lijekovi protiv infekcija poput pentamidina, moksifloksacina, eritromicina i klaritromicina.

Betmiga 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 ovog lijeka.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina starosti za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura jer sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Betmiga još nije utvrđena u ovoj populaciji.

Betmiga se ne smije koristiti u djece mlađe od 3 godine za liječenje neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora.

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 začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima u mozgu ili tijelu, u 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 smijete 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.

Uporaba u odraslih s prekomjerno aktivnim mjehurom

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 morate uzeti s tekućinom i tabletu progutati cijelu. Tablet u nemojte drobiti ili žvakati. Betmiga se može uzimati s hranom ili bez nje.

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 3 do manje od 18 godina) s neurogenom prekomjernom aktivnošću detruzora.

Uzimajte ovaj lijek na usta jednom dnevno. Ovaj lijek morate uzeti s tekućinom i tabletu progutati cijelu. Tablet u nemojte drobiti ili žvakati. Lijek Betmigu morate uzimati s hranom. Vaš liječnik će Vam reći koju dozu Vi/Vaše dijete trebate uzeti. Vaš liječnik će izračunati točnu dozu za bolesnika ovisno o njegovoj ili njezinoj tjelesnoj težini. Morate pažljivo slijediti njihove upute.

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, ili neurogenu prekomjernu aktivnost detruzora.

Nemojte prestati uzimati Betmigu bez da ste se prethodno savjetovali sa svojim liječnikom, jer se simptomi prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura ili neurogenu prekomjernu aktivnost detruzora 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 atrijska). 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:

Često (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 ljudi)

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

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

- Vaginalna infekcija
- Infekcija mokraćnog mjehura (cistitis)
- Osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- Problemi u srčanom ritmu (srčane fibrilacije)
- Probavne tegobe (dispepsija)
- Infekcija želuca (gastritis)
- Svrbež, osip ili koprivnjača (urtikarija, osip, makularni osip, papularni osip, pruritus)
- Oteknuće zglobova
- Svrbež stidnice i rodnice (vulvovaginalni pruritus)
- Povišeni krvni tlak
- Porast jetrenih enzima (GGT, AST i ALT).

Rijetko (mogu se pojaviti kod do 1 na 1000 ljudi)

- Oticanje očnih kapaka (edem kapaka)
- Oticanje usana (edem usana)
- Upala malih krvnih žila prvenstveno u koži (leukocitoklastični vaskulitis).
- Male ljubičaste točke po koži (purpura)
- 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)
- Nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura (retencija urina)

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

- Jako visoki krvni tlak (hipertenzivna kriza)

Nepoznato (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 ili blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili kratice “EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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
Jedna tableta sadrži 25 mg mirabegrona.
Betmiga 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Jedna tableta sadrži 50 mg mirabegrona.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: Makrogoli, hidroksipropilceluloza, butilhidroksitoluen, magnezijev stearat
Film ovojnice: 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.

Sve veličine pakiranja ne moraju biti dostupne u Vašoj zemlji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Proizvođač

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

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

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

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

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

Κύπρος

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +371 67 619365

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited

Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018

International number: +353 (0)1 4671555

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Betmiga 8 mg/ml granule za oralnu suspenziju 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 lijek Betmiga
3. Kako uzimati lijek Betmiga
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Betmiga
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.

Betmiga se koristi za liječenje stanja koje se naziva neurogena prekomjerna aktivnost detruzora u djece u dobi od 3 do manje od 18 godina. Neurogena prekomjerna aktivnost detruzora je stanje u kojem dolazi do nevoljnih kontrakcija mjehura zbog stanja s kojim ste rođeni ili zbog ozljede živaca koji kontroliraju mjehur. Ako se ne liječi, neurogena prekomjerna aktivnost detruzora može dovesti do oštećenja mjehura i/ili bubrega. Betmiga se koristi za povećanje količine urina koju mjehur može zadržati i smanjenje istjecanja urina.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Betmiga

Nemojte uzimati lijek Betmiga:

- 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 lijek Betmiga ako:

- imate problema s pražnjenjem mjehura ili imate slabiji mlaz urina ili ako uzimate ostale lijekove za liječenje sindroma prekomjerno aktivnog mjehura kao što su antikolinergički lijekovi.
- imate problema s bubrezima ili jetrom. Možda će Vam liječnik trebati smanjiti dozu ili će Vam možda reći da ne uzimate lijek Betmiga, naročito ako uzimate neke druge lijekove, poput itrakonazola, ketokonazola (gljivične infekcije), ritonavira (HIV/SIDA) ili klaritromicina (bakterijske infekcije). Recite svom liječniku koje lijekove uzimate.
- ako u EKG-u (na zapisu rada srca) imate nenormalan nalaz poznat pod nazivom produljenje 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.

Betmiga može uzrokovati povišenje krvnog tlaka ili pogoršati krvni tlak ako imate visok krvni tlak u povijesti bolesti. Preporučuje se da Vam liječnik provjerava krvni tlak tijekom uzimanja ovog lijeka.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina za liječenje prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura jer sigurnost i djelotvornost lijeka Betmiga još nije utvrđena u ovoj dobnoj skupini.

Betmiga se ne smije koristiti u djece mlađe od 3 godine za liječenje neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora.

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 (liječak za duševne bolesti), propafenon ili flekainid (lijekove za poremećaje srčanog ritma), imipramin ili dezipramin (lijekove koji se primjenjuju kod depresije). Ti specifični lijekovi mogu zahtijevati prilagodbu doze koju će izvršiti Vaš liječnik.
- Obavijestite svog liječnika ako uzimate digoksin (liječak 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 (liječak koji se koristi za smanjenje rizika od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima u mozgu ili tijelu, u 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 smijete uzimati lijek Betmiga.

Ako dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ovaj lijek vjerojatno prelazi u majčino mlijeko. Vi i Vaš liječnik ćete odlučiti hoćete li uzimati lijek Betmiga 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.

Betmiga sadrži etilparahidroksibenzoat (E214), metilparahidroksibenzoat (E218) i natrij.

Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 10 ml oralne suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Betmiga

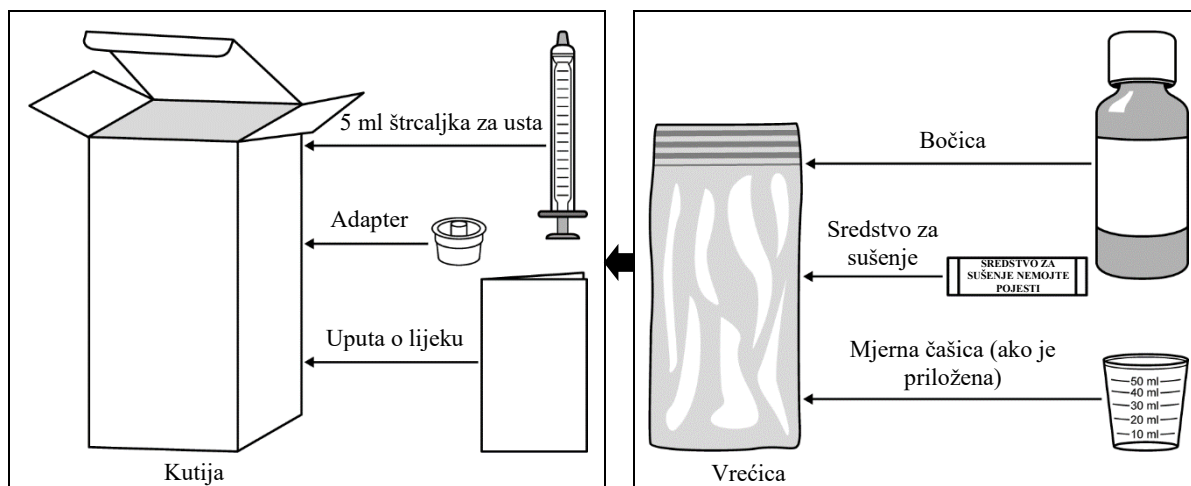
Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzimajte ovaj lijek na usta jednom dnevno. Betmiga se mora uzimati s hranom. Vaš liječnik će Vam reći koju dozu Vi/Vaše dijete trebate uzeti. Vaš liječnik će izračunati točnu dozu za bolesnika ovisno o njegovoj ili njezinoj tjelesnoj težini. Trebate pažljivo slijediti njihove upute.

Kako uzimati lijek Betmiga štrcaljkom za usta

Rekonstituciju treba napraviti ljekarnik, osim u situacijama u kojima ljekarnici to nisu u mogućnosti učiniti. U situacijama u kojima ljekarnici ne mogu izvršiti rekonstituciju, upotrijebite priloženu mjernu čašicu za mjerenje količine vode korištene za rekonstituciju.

Za mjerenje točne doze potrebno upotrijebite štrcaljku za usta i adapter priložene uz Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem. Ako trebate uzeti dozu veću od 5 ml na dan, morat ćete upotrijebiti štrcaljku za usta dva puta kako biste primijenili ukupnu količinu svake doze. Pakiranje sadrži sljedeće predmete:



Napomena: U vrećici se nalaze mjerna čašica (ako je priložena), bočica i sredstvo za sušenje. Vrećica se nalazi u kutiji zajedno sa štrcaljkom za usta, adapterom i uputom o lijeku.

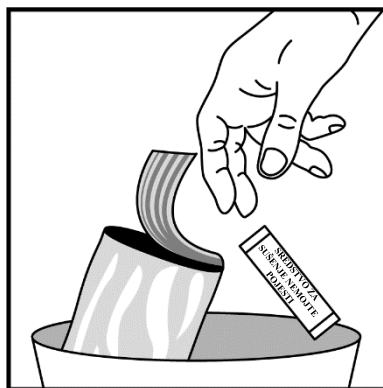
Priprema za prvu upotrebu bočice Betmiga granula za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem (s mjernom čašicom)

Napomena: Ako je ljekarnik već izvršio rekonstituciju, preskočite ovaj dio i prijedite na dio (Prije svake oralne primjene) u nastavku.

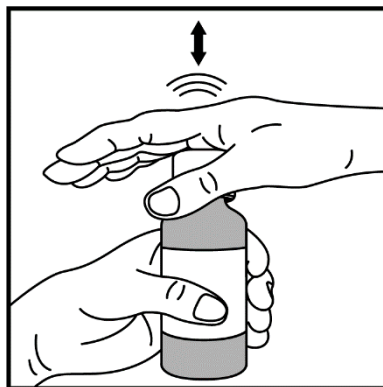
1.
 - Otvorite kutiju i uklonite vrećicu, štrcaljku i adapter.
 - Čuvajte bočicu u neotvorenoj vrećici do trenutka rekonstitucije.
 - Otvorite vrećicu i uklonite bočicu i mjernu čašicu.



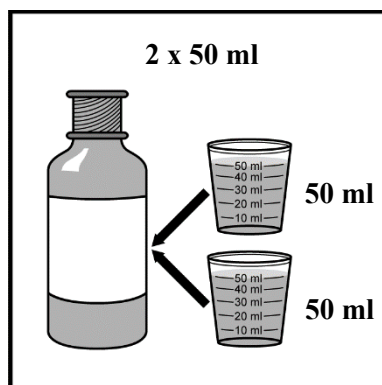
2. • Bacite praznu vrećicu i sredstvo za sušenje.
Nemojte progutati sredstvo za sušenje.



3. • Nekoliko puta lupnite po vrhu zatvorene bočice da olabavite granule.
• Stavite bočicu na ravnu površinu i uklonite čep.



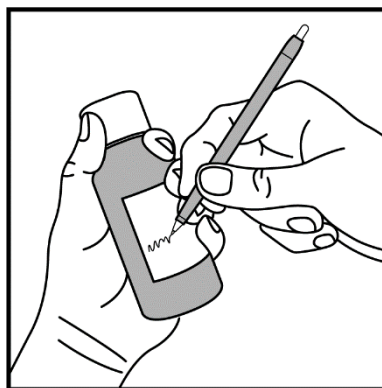
4. • Upotrijebite mjernu čašicu da izmjerite 50 ml vode i ulijete je u bočicu.
• Ponovno upotrijebite mjernu čašicu da izmjerite još 50 ml vode i ulijte je u bočicu tako da dodate ukupno 100 ml vode.



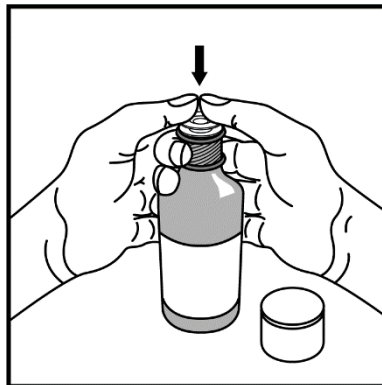
5. • Vratite čep na bočicu.
• Odmah snažno protresite 1 minutu, zatim ostavite da odstoji 10 do 30 minuta.
• Ponovno snažno protresite 1 minutu.



6. • Zabilježite datum 28 dana od datuma rekonstitucije na naljepnici bočice.



7. • Stavite bočicu na ravnu površinu i uklonite čep.
• Čvrsto pritisnite adapter u grlić bočice.
• Provjerite je li vrh adaptera poravnat s vrhom grla bočice. Adapter treba ostati u grlu bočice do kraja roka valjanosti od 28 dana.
• Vratite čep na bočicu.



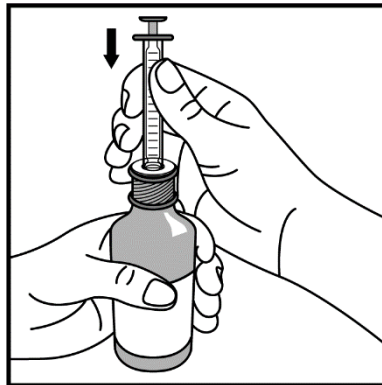
Prije svake primjene kroz usta

Napomena: Svaki dan snažno protresite bočicu 1 minutu da biste bili sigurni da su granule suspendirane.

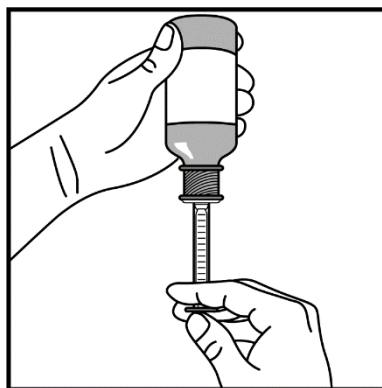
1. • Snažno protresite bočicu 1 minutu.
• Ostavite da odstoji dok pjena s površine suspenzije ne nestane (otprilike 1 do 2 minute).



2. • Skinite čep s bočice.
• Umetnite vrh štrcaljke za usta u središnji otvor adaptera za bočicu dok čvrsto ne sjedne na mjesto.
• Nemojte povlačiti klip štrcaljke.

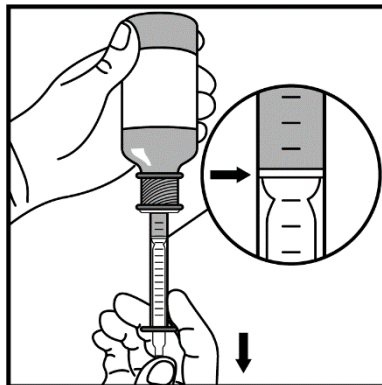


3. • Pažljivo okrenite bočicu i štrcaljku naopako.

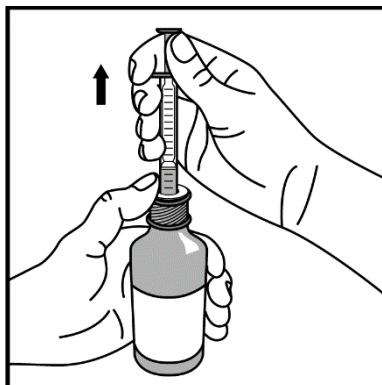


4. • Polako povucite klip štrcaljke da biste iz naopako okrenute bočice izvukli količinu koju Vam je propisao liječnik. Lijek se mora uzeti unutar 1 sata nakon što je prebačen u štrcaljku.
- Ako vam je liječnik propisao više od 5 ml, štrcaljku ćete morati upotrijebiti dvaput.

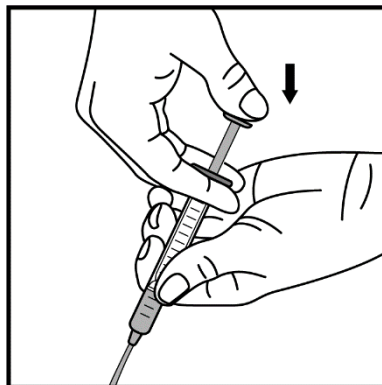
Na primjer, ako je doza 8 ml, prvo izvucite 5 ml i primijenite lijek, zatim izvucite 3 ml i ponovno primijenite lijek.



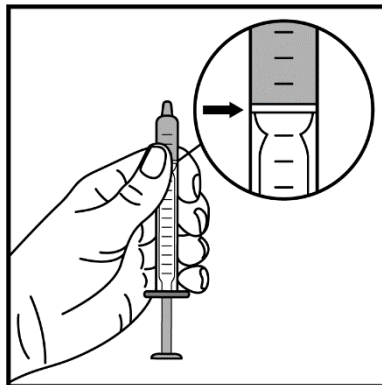
5. • Ostavite štrcaljku na mjestu i okrenite bočicu uspravno, pazeći da se klip štrcaljke ne pomiče.
- Nježno skinite štrcaljku s adaptera.
 - Nakon završetka doziranja bočicu zatvorite čepom.



6. • Uklonite višak ako je slučajno izvučeno previše lijeka.



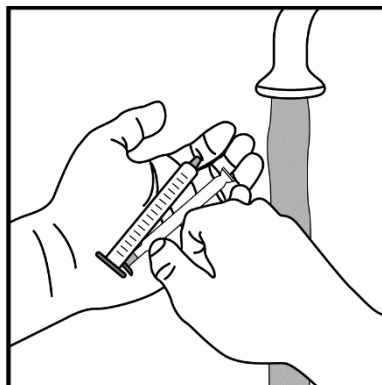
7. • Potvrdite da je izmjerena točna količina.



8. • Stavite štrcaljku u usta i polako pritisnite klip da primijenite lijek.



9. • Rastavite štrcaljku i isperite toplom vodom.
• Pričekajte da se osuši prije ponovne upotrebe.



Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Ako uzmete više lijeka Betmiga nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka Betmiga ili ako je netko drugi slučajno uzeo lijek Betmiga, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili bolnici za savjet.

Simptomi predoziranja mogu uključivati snažno lupanje srca, ubrzan puls ili povišen krvni tlak.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Betmiga

Ako ste zaboravili uzeti lijek, uzmite propuštenu dozu osim ako je prošlo više od 12 sati od propuštene doze. Ako je prošlo više od 12 sati, preskočite dozu i nastavite uzimati lijek u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako ste preskočili nekoliko doza, obavijestite svog liječnika i slijedite dobivene upute.

Ako prestanete uzimati lijek Betmiga

Ako ne vidite neposredni učinak lijeka Betmiga, nemojte prerano prekinuti liječenje. Vašem je mjehuru možda potrebno neko vrijeme da se prilagodi. Trebate nastaviti s uzimanjem lijeka. Nemojte ih prestati uzimati nakon što se stanje Vašeg mjehura popravi. Prekidom liječenja mogu se povratiti simptomi neurogene prekomjerne aktivnosti detruzora.

Nemojte prestati uzimati lijek Betmiga bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom, jer se Vaša neurogena prekomjerna aktivnost detruzora može vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite 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 atrijs). To je manje česta nuspojava (može se javiti kod do 1 na 100 ljudi), ali **ako se ta 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. To mogu biti znakovi jakog povišenja krvnog tlaka.

Ostale nuspojave uključuju:

Često (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 ljudi)

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

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

- Vaginalna infekcija
- Infekcija mokraćnog mjehura (cistitis)
- Osjećaj lupanja srca (palpitacije)
- Problemi u srčanom ritmu (srčane fibrilacije)
- Probavne tegobe (dispepsija)
- Infekcija želuca (gastritis)
- Svrbež, osip ili koprivnjača (urtikarija, osip, makularni osip, papularni osip, pruritus)
- Oteknuće zglobova
- Svrbež stidnice i rodnice (vulvovaginalni pruritus)
- Povišeni krvni tlak
- Porast jetrenih enzima (GGT, AST i ALT).

Rijetko (mogu se pojaviti kod do 1 na 1000 ljudi)

- Oticanje očnih kapaka (edem kapaka)
- Oticanje usana (edem usana)
- Upala malih krvnih žila prvenstveno u koži (leukocitoklastični vaskulitis).
- Male ljubičaste točke po koži (purpura)

- 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)
- Nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura (retencija urina)

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

- Jako visoki krvni tlak (hipertenzivna kriza)

Nepoznato (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 lijek Betmiga

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvajte bočicu u neotvorenoj vrećici radi zaštite od vlage do trenutka rekonstitucije.

Čuvajte štrcaljku za usta u čistim i suhim uvjetima i zaštitite od sunčeve svjetlosti i topline.

Čuvajte rekonstituiranu suspenziju na temperaturi ispod 25 °C do 28 dana nakon datuma pripreme suspenzije. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Bacite sav preostali lijek 28 dana nakon rekonstitucije.

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. Jedna bočica granula za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem sadrži 830 mg mirabegrona. Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 100 ml oralne suspenzije. Jedan ml oralne suspenzije sadrži 8 mg mirabegrona.
- Drugi sastojci su metilparahidroksibenzoat (E218); etilparahidroksibenzoat (E214); natrijev polistirensulfonat; kloridna kiselina, razrijeđena; ksantanska guma; hipromeloza; manitol (E421); magnezijev stearat; acesulfamkalij; simetikon; silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani. Pogledajte dio 2 „Betmiga sadrži etilparahidroksibenzoat (E214), metilparahidroksibenzoat (E218) i natrij“.

Kako Betmiga izgleda i sadržaj pakiranja

Betmiga granule za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem su žućkasto bijele granule. Nakon rekonstitucije, oralna suspenzija je blijedo smeđežuta suspenzija.

Postoje dva oblika Betmiga granula za oralnu suspenziju s produljenim oslobađanjem, a obje se isporučuju kao nekoliko komponenti za rekonstituciju. Jedan oblik sadrži:

- U kutiji: vrećica, štrcaljka za usta od 5 ml, adapter i uputa o lijeku
- U vrećici: mjerna čašica, bočica od polietilen tereftalata (PET) boje jantara (100 ml) s čepom na odvrtanje od polipropilena (PP) i sredstvo za sušenje

Drugi oblik sadrži:

- U kutiji: vrećica, štrcaljka za usta od 5 ml, adapter i uputa o lijeku
- U vrećici: jantarna bočica od polietilen tereftalata (PET) (100 ml) s polipropilenskim (PP) čepom na navoj i sredstvom za sušenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
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

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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