

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Ena tableta vsebuje 25 mg mirabegrona.

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:

Ena tableta vsebuje 50 mg mirabegrona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

tableta s podaljšanim sproščanjem

Betmiga 25 mg tablete:

Ovalna, rjava tableta z vtisnjenima oznakama logo podjetja in "325" na isti strani.

Betmiga 50 mg tablete:

Ovalna, rumena tableta z vtisnjenima oznakama logo podjetja in "355" na isti strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Prekomerno aktiven sečni mehur pri odraslih

Betmiga tablete s podaljšanim sproščanjem so indicirane za simptomatsko zdravljenje urgentne mikcije, večje pogostnosti mikcij in/ali urgentne inkontinence, ki se lahko pojavijo pri odraslih bolnikih s sindromom prekomerno aktivnega sečnega mehurja (PASM).

Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatrični populaciji

Betmiga tablete s podaljšanim sproščanjem so indicirane za zdravljenje nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja (NDO - Neurogenic Detrusor Activity) pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 18 let.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odmerjanje

Prekomerno aktiven sečni mehur

*Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)*

Priporočeni odmerek je 50 mg enkrat na dan.

### Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatrični populaciji

Pediatrični bolniki, stari od 3 do 18 let, z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja lahko prejmejo Betmiga tablete s podaljšanim sproščanjem ali Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem, odvisno od njihove telesne teže. Tablete s podaljšanim sproščanjem se lahko dajo bolnikom s telesno maso 35 kg ali več, zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem pa se priporočajo za bolnike s telesno maso manj kot 35 kg. Bolniki, ki prejemajo odmerek 6 ml peroralne suspenzije, lahko preidejo na odmerek 25 mg tablete. Bolniki, ki prejemajo odmerek 10 ml peroralne suspenzije, lahko preidejo na odmerek 50 mg tablete.

Priporočeni začetni odmerek Betmiga tablet s podaljšanim sproščanjem je 25 mg enkrat na dan s hrano. Po 4 do 8 tednih je odmerek po potrebi mogoče povečati na največji odmerek 50 mg enkrat na dan s hrano. V primeru dolgotrajne terapije je treba bolnike periodično spremljati ter presoditi potrebo po nadaljnjem zdravljenju oziroma prilagoditvi odmerka vsaj enkrat letno oziroma pogosteje, če je indicirano.

### Pozabljeni odmerek

Bolnikom je treba naročiti, da vzamejo morebitne pozabljene odmerke, razen če je od pozabljenega odmerka minilo več kot 12 ur. Če je minilo več kot 12 ur, se lahko pozabljeni odmerek preskoči, naslednji odmerek pa se mora vzeti ob običajnem času.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic in jeter*

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ocena glomerulne filtracije (oGF) < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ali bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) zdravilo Betmiga ni raziskano, zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Spodnja tabela prikazuje priporočene dnevne odmerke za odrasle bolnike s PASM z okvaro ledvic ali jeter (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

**Preglednica 1: Priporočeni dnevni odmerki za odrasle bolnike s PASM z okvaro ledvic ali jeter**

| Parameter                    | Razvrščanje           | Odmerek (mg)             |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| okvara ledvic <sup>(1)</sup> | blaga/zmerna*         | 50                       |
|                              | huda**                | 25                       |
|                              | končna odpoved ledvic | uporaba ni priporočljiva |
| okvara jeter <sup>(2)</sup>  | blaga*                | 50                       |
|                              | zmerna**              | 25                       |
|                              | huda                  | uporaba ni priporočljiva |

1. Blaga/zmerna: oGF od 30 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; huda: oGF od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; končna odpoved ledvic: oGF < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

2. Blaga: Child-Pugh A; zmerna: Child-Pugh B; huda: Child-Pugh C.

\* Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali blago okvaro jeter, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A, je priporočeni odmerek največ 25 mg.

\*\* Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali zmerno okvaro jeter, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A.

Spodnja preglednica prikazuje priporočene dnevne odmerke za pediatrične bolnike, stare od 3 do 18 let, z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, ki imajo okvaro ledvic ali jeter, s telesno maso 35 kg ali več (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

**Preglednica 2: Priporočeni dnevni odmerki za pediatrične bolnike, stare od 3 do 18 let, z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, ki imajo okvaro ledvic ali jeter, s telesno maso 35 kg ali več**

| Parameter                    | Razvrščanje           | Začetni odmerek (mg)     | Največji odmerek (mg) |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| okvara ledvic <sup>(1)</sup> | blaga/zmerna*         | 25                       | 50                    |
|                              | huda**                | 25                       | 25                    |
|                              | končna odpoved ledvic | uporaba ni priporočljiva |                       |
| okvara jeter <sup>(2)</sup>  | blaga*                | 25                       | 50                    |
|                              | zmerna**              | 25                       | 25                    |
|                              | huda                  | uporaba ni priporočljiva |                       |

1. Blaga/zmerna: oGF od 30 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; huda: oGF od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; končna odpoved ledvic: oGF < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

2. Blaga: Child-Pugh A; zmerna: Child-Pugh B; huda: Child-Pugh C.

\* Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali blago okvaro jeter, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A, je priporočen odmerek lahko le začetni odmerek.

\*\* Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali zmerno okvaro jeter, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A.

### *Spol*

Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

### *Pediatrična populacija*

#### Prekomerno aktiven sečni mehur

Varnost in učinkovitost mirabegrona pri otrocih s PASM, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja

Varnost in učinkovitost mirabegrona pri otrocih, mlajših od 3 let, še nista bili dokazani.

### Način uporabe

#### *Prekomerno aktiven sečni mehur pri odraslih*

Tableto je treba vzeti s tekočino, jo celo pogoltniti in se je ne sme zgristi, prelomiti ali zdrobiti. Vzame se jo lahko s hrano ali brez nje.

#### *Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatrični populaciji*

Tableto je treba vzeti s tekočino, jo celo pogoltniti in se ne sme zgristi, prelomiti ali zdrobiti. Treba jo je vzeti s hrano.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino/e ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda neobvladana hipertenzija (sistolični krvni tlak  $\geq 180$  mmHg in/ali diastolični krvni tlak  $\geq 110$  mmHg).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Okvara ledvic

Zdravilo Betmiga ni raziskano pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (oGF  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (oGF od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) so na voljo omejeni podatki; na podlagi farmakokinetične študije (glejte poglavje 5.2) je pri tej populaciji bolnikov priporočen odmerek 25 mg enkrat na dan. Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (oGF od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ki sočasno prejemajo močan zaviralec CYP3A (glejte poglavje 4.5).

#### Okvara jeter

Zdravilo Betmiga ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C), zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B), ki sočasno prejemajo močan zaviralec CYP3A (glejte poglavje 4.5).

#### Hipertenzija

##### *Prekomerno aktiven sečni mehur pri odraslih*

Mirabegron lahko povzroči povišanje krvnega tlaka. Krvni tlak je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem z mirabegronom, zlasti pri bolnikih s hipertenzijo. Podatkov pri bolnikih s stopnjo hipertenzije 2 (sistolični krvni tlak  $\geq 160$  mmHg in/ali diastolični krvni tlak  $\geq 100$  mmHg) je malo.

##### *Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatrični populaciji*

Mirabegron lahko pri pediatričnih bolnikih povzroči povišanje krvnega tlaka. Povišanja krvnega tlaka so lahko višja pri otrocih (od 3 do 12 let) kot pri mladostnikih (od 12 do 18 let). Krvni tlak je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem z mirabegronom.

#### Bolniki s prirojenim ali pridobljenim podaljšanjem intervala QT

V kliničnih študijah s terapevtskimi odmerki zdravilo Betmiga ni pokazalo klinično značilnega ustreznega podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 5.1). Ker bolniki z anamnezo podaljšanja intervala QT ali bolniki, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, niso bili vključeni v te študije, učinek mirabegrona pri teh bolnikih ni znan. Pri uporabi mirabegrona pri teh bolnikih je potrebna previdnost.

#### Bolniki z obstrukcijo sečnega mehurja in bolniki, ki jemljejo antimuskarinike za zdravljenje PASM

V obdobju trženja so pri bolnikih z zaporo izhoda iz sečnega mehurja (BOO – Bladder Outlet Obstruction), ki so jemali mirabegron, in pri bolnikih, ki so sočasno z antimuskariniki za zdravljenje PASM jemali mirabegron, poročali o zastoju urina. V kontrolirani klinični študiji pri bolnikih z BOO, zdravljenih z zdravilom Betmiga, ni bilo dokazanega povečanega zadrževanja urina; vendar pa je

potrebna previdnost pri uporabi zdravila Betmiga pri bolnikih s klinično pomembnim BOO in pri bolnikih, ki jemljejo antimuskarinska zdravila za zdravljenje PASM.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

##### Podatki *in vitro*

Transport in presnova mirabegrona potekata po več poteh. Mirabegron je substrat citokroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilholinesteraze, uridin-difosfo-glukuronoziltransferaz (UGT), iztočnega transporterja P-glikoproteina (P-gp) in vtočnih transporterjev organskih kationov (OCT) OCT1, OCT2 in OCT3. Študije mirabegrona s človeškimi jetrnimi mikrosomi in rekombinantnimi človeškimi encimi CYP so pokazale, da mirabegron zmerno in od časa odvisno zavira CYP2D6 in da šibko zavira CYP3A. V velikih koncentracijah je zavrl transport zdravil s P-gp.

##### Podatki *in vivo*

###### *Medsebojno delovanje zdravil*

Vpliv sočasne uporabe zdravil na farmakokinetiko mirabegrona in vpliv mirabegrona na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil so raziskali v študijah enkratnega in večkratnih odmerkov. Večino medsebojnih delovanj med zdravili so raziskali z odmerkom 100 mg mirabegrona v peroralnih tabletah s sistemom nadzorovane absorpcije (OCAS - *Oral Controlled Absorption System*). Za študije medsebojnega delovanja mirabegrona z metoprololom in metforminom so uporabili odmerek 160 mg mirabegrona v tabletah s takojšnjim sproščanjem.

Med mirabegronom in zdravili, ki zavirajo, inducirajo ali so substrati enega od izoenzimov CYP ali transporterjev, ni pričakovati drugih klinično pomembnih medsebojnih delovanj razen zaviralnega učinka mirabegrona na presnovo substratov CYP2D6.

###### *Vpliv zaviralcev encimov*

Pri zdravih prostovoljcih se je izpostavljenost mirabegronu (AUC) v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A/P-gp ketokonazola povečala za 1,8-krat. V primeru uporabe zdravila Betmiga skupaj z zaviralci CYP3A in/ali P-gp odmerka ni treba prilagoditi. A za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic (oGF od 30 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ali blago okvaro jeter (Child-Pugh A), ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A, npr. itakonazol, ketokonazol, ritonavir ali klaritromicin, je priporočeni odmerek 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Betmiga ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic (oGF od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B), ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

###### *Vpliv induktorjev encimov*

Snovi, ki inducirajo CYP3A ali P-gp, zmanjšajo koncentracijo mirabegrona v plazmi. Med uporabo mirabegrona s terapevtskimi odmerki rifampicina ali drugih induktorjev CYP3A ali P-gp odmerka mirabegrona ni treba prilagoditi.

###### *Polimorfizem CYP2D6*

Genetski polimorfizem CYP2D6 ima minimalni vpliv na povprečno plazemsko izpostavljenost mirabegronu (glejte poglavje 5.2). Medsebojnega delovanja mirabegrona z znanim zaviralcem CYP2D6 ni pričakovati in ni bilo raziskano. Med uporabo mirabegrona z zaviralci CYP2D6 ali pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2D6, odmerka mirabegrona ni treba prilagoditi.

###### *Vpliv mirabegrona na substrate CYP2D6*

Pri zdravih prostovoljcih je zaviralna moč mirabegrona na CYP2D6 zmerna; aktivnost CYP2D6 se obnovi v 15 dneh po prenehanju uporabe mirabegrona. Večkratno odmerjanje mirabegrona v tabletah s takojšnjim sproščanjem enkrat na dan je povzročilo 90 % povečanje  $C_{max}$  in 229 % povečanje AUC enega samega odmerka metoprolola. Večkratno odmerjanje mirabegrona enkrat na dan je povzročilo 79 % povečanje  $C_{max}$  in 241 % povečanje AUC enega samega odmerka dezipramina.

Previdnost je potrebna, če je mirabegron uporabljen sočasno z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v pomembni meri presnavljajo s CYP2D6, npr. s tioridazinom, antiaritmiki skupine IC (npr. s flekainidom, propafenonom) ali tricikličnimi antidepresivi (npr. z imipraminom, dezipraminom). Previdnost je potrebna tudi, če je mirabegron uporabljen sočasno s substrati CYP2D6, katerih odmerki so individualno titrirani.

#### *Vpliv mirabegrona na transporterje*

Mirabegron je šibek zaviralec P-gp. Pri zdravih prostovoljcih je za 29 % povečal  $C_{max}$  in za 27 % AUC digoksina, ki je substrat P-gp. Bolnikom, ki začnejo s sočasno uporabo mirabegrona in digoksina, je uvidoma potrebno predpisati najmanjši odmerek digoksina. Koncentracijo digoksina v serumu je potrebno spremljati in uporabiti za titriranje odmerka digoksina, da bi dosegli želeni klinični učinek. Če je zdravilo Betmiga uporabljeno v kombinaciji z občutljivimi substrati P-gp, npr. z dabigatranom, je potrebno upoštevati možnost zavrtja P-gp z mirabegronom.

#### *Druga medsebojna delovanja*

Med sočasno uporabo mirabegrona s terapevtskimi odmerki solifenacina, tamsulozina, varfarina, metformina ali kombiniranih peroralnih kontraceptivov z etinilestradiolom in levonorgestrelom niso opazili klinično pomembnih medsebojnih delovanj. Prilagoditev odmerka ni priporočljiva.

Večja izpostavljenost mirabegronu, nastala zaradi medsebojnega delovanja zdravil, je lahko povezana s povišanim srčnim utripom.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Zdravila Betmiga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi mirabegrona pri nosečnicah je malo oziroma jih ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravila Betmiga ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

#### Dojenje

Mirabegron se pri glodalcih izloča v mleku, zato je mogoče predvidevati, da je v materinem mleku prisoten tudi pri človeku (glejte poglavje 5.3). Študij za oceno vpliva mirabegrona na nastajanje mleka pri človeku, njegove prisotnosti v materinem mleku pri človeku in njegovih vplivov na dojenega otroka niso izvedli.

Zdravila Betmiga se med dojenjem ne sme uporabljati.

#### Plodnost

Pri živalih niso ugotovili z zdravljenjem povezanih vplivov mirabegrona na plodnost (glejte poglavje 5.3). Vpliv mirabegrona na plodnost pri človeku ni ugotovljen.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Betmiga nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Betmiga so ocenili pri 8433 odraslih bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem. Od teh jih je 5648 prejelo vsaj en odmerek mirabegrona v fazi kliničnega programa 2./3. faze, 622 bolnikov pa je zdravilo Betmiga prejelo vsaj 1 leto (365 dni). V treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze je 88 % bolnikov dokončalo zdravljenje s tem zdravilom; 4 % bolnikov so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

Najpogostejša neželena učinka pri odraslih bolnikih, poročana med uporabo 50 mg zdravila Betmiga v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze, sta bila tahikardija in okužbe sečil. Pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg zdravila Betmiga, je bila pogostnost tahikardije 1,2 %. Tahikardija je povzročila prekinitve zdravljenja pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s 50 mg zdravila Betmiga. Pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg zdravila Betmiga, je bila pogostnost okužb sečil 2,9 %. Okužbe sečil niso povzročile prekinitve zdravljenja pri nobenem od bolnikov, zdravljenih s 50 mg zdravila Betmiga. Resni neželeni učinek je bila atrijska fibrilacija (0,2 %).

Neželeni učinki, opaženi med 1-letno (dolgoročno) študijo, kontrolirano z zdravilno učinkovino (antimuskarinik), so bili podobne vrste in podobno izraziti kot neželeni učinki, opaženi v treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze.

##### Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke, opažene z mirabegronom pri odraslih s PASM v treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Organski sistem po MedDRA</b>                      | <b>Pogosti</b>                 | <b>Občasni</b>                                                             | <b>Redki</b>                                           | <b>Zelo redki</b>    | <b>Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)</b> |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | okužba sečil                   | okužba nožnice<br>cistitis                                                 |                                                        |                      |                                                                          |
| Psihiatrične motnje                                   |                                |                                                                            |                                                        |                      | nespečnost*<br>stanje zmedenosti*                                        |
| Bolezni živčevja                                      | glavobol*<br>vrtoglavica*      |                                                                            |                                                        |                      |                                                                          |
| Očesne bolezni                                        |                                |                                                                            | edem vek                                               |                      |                                                                          |
| Srčne bolezni                                         | tahikardija                    | palpitacije<br>atrijska fibrilacija                                        |                                                        |                      |                                                                          |
| Žilne bolezni                                         |                                |                                                                            |                                                        | hipertenzivna kriza* |                                                                          |
| Bolezni prebavil                                      | navzea*<br>zaprtje*<br>driska* | dispepsija<br>gastritis                                                    | edem ustnic                                            |                      |                                                                          |
| Hepatobiliarne motnje                                 |                                | zvišanje GGT<br>zvišanje AST<br>zvišanje ALT                               |                                                        |                      |                                                                          |
| Bolezni kože in podkožja                              |                                | urtikarija<br>izpuščaj makularen<br>izpuščaj papulozen<br>izpuščaj srbenje | levkocitoklastični vaskulitis<br>purpura<br>angioedem* |                      |                                                                          |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                | oteklost sklepov                                                           |                                                        |                      |                                                                          |
| Bolezni sečil                                         |                                |                                                                            | zastajanje urina*                                      |                      |                                                                          |
| Motnje reprodukcije in dojk                           |                                | vulvovaginalni pruritus                                                    |                                                        |                      |                                                                          |

|           |  |                   |  |  |  |
|-----------|--|-------------------|--|--|--|
| Preiskave |  | zvišan krvni tlak |  |  |  |
|-----------|--|-------------------|--|--|--|

\*opazili so jih v obdobju trženja zdravila

### Pediatrična populacija

Varnost tablet in peroralne suspenzije z mirabegronom so ocenili pri 86 pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, starih od 3 do 18 let, v okviru 52-tedenske odprte, izhodiščno nadzorovane, multicentrične študije titracije odmerkov. Najpogostejše poročani neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili okužba sečil, zaprtje in navzea.

Pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja niso poročali o resnih neželenih učinkih.

Varnost tablet in peroralne suspenzije z mirabegronom so ocenili pri 26 pediatričnih bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem, starih od 5 do manj kot 18 let, v okviru 12-tedenske, dvojno slepe, randomizirane, multicentrične, s placebom kontrolirane študije titracije zaporednih odmerkov z vzporedno skupino. Najpogostejše poročani neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili nazofaringitis, utrujenost in nihanje razpoloženja.

Varnostni profil pri otrocih in mladostnikih je bil na splošno podoben tistemu, opaženemu pri odraslih.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zdravim odraslim prostovoljcem so mirabegron dajali v enkratnih odmerkih do 400 mg. Pri tem odmerku so zabeleženi neželeni učinki obsegali palpitacije (1 od 6 preiskovancev) in povečanje srčne frekvence nad 100 utripov na minuto (3 od 6 preiskovancev). Večkratni odmerki mirabegrona do 300 mg na dan 10 dni so pri zdravih odraslih prostovoljcih povzročili povečanje srčne frekvence in zvišanje sistoličnega krvnega tlaka.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti simptomatsko in podporno. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo kontrolirati srčno frekvenco, krvni tlak in EKG.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje povečane pogostnosti uriniranja in inkontinence, oznaka ATC: G04BD12.

### Mehanizem delovanja

Mirabegron je močan in selektiven agonist adrenergičnih receptorjev beta 3. Mirabegron sprosti gladke mišice sečnega mehurja v izoliranem podganjem in človeškem tkivu, poveča koncentracijo cikličnega

adenozin monofosfata (cAMP) v tkivu podganjega sečnega mehurja in sprosti mehur v funkcijskih modelih podganjega sečnega mehurja. Mirabegron v podganjih modelih prekomerne aktivnosti sečnega mehurja poveča povprečno izpraznjeno količino urina na mikcijo in zmanjša pogostnost nemikcijskih kontrakcij, ne da bi vplival na tlak med praznjenjem ali količino rezidualnega urina. V opičjem modelu je mirabegron zmanjšal pogostnost praznjenja. Ti rezultati kažejo, da mirabegron s stimulacijo adrenergičnih receptorjev beta 3 v sečnem mehurju izboljša shranjevanje urina.

Med fazo shranjevanja urina, ko se urin nabira v mehurju, prevladuje simpatična živčna stimulacija. Iz živčnih končičev se sprošča noradrenalin. To povzroči predvsem aktiviranje adrenergičnih receptorjev beta v mišičju mehurja in s tem sprostitve gladkih mišic mehurja. Med fazo praznjenja urina je mehur pretežno pod nadzorom parasimpatičnega živčevja. Acetilholin, ki se sprošča iz medeničnih živčnih končičev, spodbuja holinergične receptorje M2 in M3 in tako izzove krčenje mehurja. Aktivacija poti M2 zavre tudi zvišanje cAMP, izzvano preko adrenergičnih receptorjev beta 3. Zato stimulacija adrenergičnih receptorjev beta 3 ne bi smela motiti praznjenja. To so potrdili pri podganah z delno zaporo sečnice, kjer je mirabegron zmanjšal pogostnost nemikcijskih kontrakcij, ne da bi vplival na količino izpraznjenega urina na mikcijo, na tlak med praznjenjem ali na rezidualno količino urina.

### Farmakodinamični učinki

#### *Urodinamika*

Med 12-tedensko uporabo odmerkov 50 mg in 100 mg na dan pri moških s simptomi spodnjih sečil (LUTS – *lower urinary tract symptoms*) in zaporo izhoda iz mehurja (BOO) zdravilo Betmiga ni vplivalo na cistometrične parametre. Izkazalo se je za varnega in bolniki so ga dobro prenašali. Učinke mirabegrona na največji pretok in na tlak detruzorja med največjim pretokom so ocenili v tej urodinamski študiji 200 moških s simptomi LUTS in BOO. Uporaba 50 mg oz. 100 mg mirabegrona na dan 12 tednov ni neugodno vplivala na največji pretok ali na tlak detruzorja med največjim pretokom. V tej študiji pri moških bolnikih z LUTS/BOO, je bila prilagojena povprečna sprememba (SE) volumna (ml) po praznjenju urina od začetka do konca zdravljenja 0,55 (10,702) za placebo, 17,89 (10,190) za mirabegron 50 mg in 30,77 (10,598) za mirabegron 100 mg.

#### *Vpliv na interval QT*

Zdravilo Betmiga v odmerkih 50 mg ali 100 mg ni vplivalo na interval QT, individualno korigiran za srčno frekvenco (interval QTcI), ovrednoten bodisi po spolu bodisi po celotni skupini.

Podrobna študija QT (TQT – *Thorough QT Study*) je zajela 164 zdravih prostovoljcev in 153 zdravih prostovoljk, povprečno starih 33 let. Ocenila je vpliv večkratne peroralne uporabe mirabegrona v indiciranem odmerku (50 mg enkrat na dan) in v dveh supratrapevtskih odmerkih (100 mg in 200 mg enkrat na dan) na interval QTcI. Izpostavljenost med uporabo supratrapevtskih odmerkov je bila približno 2,6-krat oz. 6,5-krat večja kot med uporabo terapevtskega odmerka. Kot pozitivna kontrola je bil uporabljen en 400-mg odmerek moksifloksacina. Vsako raven odmerka mirabegrona in moksifloksacina so ocenili v ločenem terapevtskem kraku; vsak krak je vključeval kontrolo s placebom (vzporedni navzkrižni načrt študije). Ne pri moških ne pri ženskah, ki so prejeli 50 mg in 100 mg mirabegrona, zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja za interval QTcI ni ob nobenem času presegla 10 milisekund za največjo časovno usklajeno povprečno razliko v primerjavi s placebom. Pri ženskah, ki so prejele odmerek 50 mg mirabegrona, je bila povprečna razlika intervala QTcI v primerjavi s placebom po 5 urah 3,67 milisekund (zgornja meja enostranskega 95 % IZ 5,72 milisekunde). Pri moških je bila razlika 2,89 ms (zgornja meja enostranskega 95 % IZ 4,90 milisekunde). Z odmerkom 200 mg mirabegrona interval QTcI pri moških ni ob nobenem času presegel 10 milisekund, pri ženskah pa je zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja presegla 10 milisekund v obdobju od 0,5 do 6 ur; največjo razliko v primerjavi s placebom so zabeležili po 5 urah, ko je bil povprečni učinek

10,42 milisekund (zgornja meja enostranskega 95 % IZ 13,44 milisekunde). Rezultati za QTcF in QTcIf so se skladali z rezultati za QTcI.

V tej študiji TQT je mirabegron v raziskanem razponu odmerkov od 50 mg do 200 mg povečal srčno frekvenco na EKG odvisno od odmerka. Največja povprečna razlika srčne frekvence v primerjavi s placebom je pri zdravih preiskovancih segala od 6,7 utripov na minuto s 50 mg mirabegrona do 17,3 utripov na minuto z 200 mg mirabegrona.

#### *Vpliv na srčno frekvenco in krvni tlak pri odraslih bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem (PASM)*

Pri bolnikih s PASM (povprečna starost 59 let) ki so v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze prejeli 50 mg zdravila Betmiga enkrat na dan, so v primerjavi s placebom ugotovili povečanje povprečne razlike srčne frekvence za približno 1 utrip na minuto in sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za približno 1 mmHg ali manj. Spremembe srčne frekvence in krvnega tlaka so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

#### *Vpliv na krvni tlak pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja*

Mirabegron lahko pri pediatričnih bolnikih povzroči povišanje krvnega tlaka. Povišanja krvnega tlaka so lahko višja pri otrocih (od 3 do 12 let) kot pri mladostnikih (od 12 do 18 let). Krvni tlak je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem z mirabegronom.

#### *Vpliv na očesni tlak*

Mirabegron v odmerku 100 mg enkrat na dan pri zdravih odraslih osebah po 56 dneh uporabe ni zvišal očesnega tlaka. V študiji 1. faze so pri 310 zdravih preiskovancih ocenili vpliv zdravila Betmiga na očesni tlak z Goldmanovo aplanacijsko tonometrijo. Odmerek 100 mg mirabegrona je bil neinferioren placebo, kar zadeva primarni opazovani dogodek terapevtske razlike, tj. povprečno spremembo posameznikovega povprečnega očesnega tlaka od izhodišča do 56. dneva. Zgornja meja dvostranskega 95 % IZ za terapevtsko razliko med 100 mg mirabegrona in placebo je bila 0,3 mmHg.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Prekomerno aktiven sečni mehur pri odraslih bolnikih*

Učinkovitost mirabegrona so ocenili v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja s simptomi urgentne mikcije in pogostnosti, z inkontinenco ali brez nje. Študije so zajele bolnice (72 %) in bolnike (28 %) s povprečno starostjo 59 let (razpon: od 18 do 95 let). Študijska populacija je obsegala približno 48 % oseb, ki predhodno niso prejemale antimuskarinskih zdravil, in približno 52 % oseb, predhodno že zdravljenih z antimuskarinskimi zdravili. V eni študiji je 495 bolnikov prejelo kontrolno zdravilno učinkovino (tolterodin v obliki s podaljšanim sproščanjem).

Soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila (1) sprememba povprečnega števila epizod inkontinence na 24 ur od izhodišča do konca zdravljenja in (2) spremembe povprečnega števila mikcij na 24 ur (na podlagi 3-dnevnega dnevnika mikcij) od izhodišča do konca zdravljenja. Mirabegron je oba soprimarna opazovana dogodka in sekundarne opazovane dogodke izboljšal statistično značilno bolj kot placebo (glejte preglednici 3 in 4).

**Preglednica 3: Soprimarna opazovana dogodka in izbrani sekundarni končni dogodki učinkovitosti na koncu zdravljenja zbranih študij pri odraslih**

| Parameter                                                                           | Študije kumulativno<br>(046, 047, 074) |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                                                                                     | Placebo                                | Mirabegron<br>50 mg  |
| <b>Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I) (soprimarni)</b>          |                                        |                      |
| n                                                                                   | 878                                    | 862                  |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                       | 2,73                                   | 2,71                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                   | -1,10                                  | -1,49                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                             | --                                     | -0,40 (-0,58, -0,21) |
| Vrednost p                                                                          | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS) (soprimarni)</b>                         |                                        |                      |
| n                                                                                   | 1328                                   | 1324                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                       | 11,58                                  | 11,70                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                   | -1,20                                  | -1,75                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                             | --                                     | -0,55 (-0,75, -0,36) |
| Vrednost p                                                                          | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečna količina urina na mikcijo (ml) (FAS) (sekundarni)</b>                  |                                        |                      |
| n                                                                                   | 1328                                   | 1322                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                       | 159,2                                  | 159,0                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                   | 9,4                                    | 21,4                 |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                             | --                                     | 11,9 (8,3, 15,5)     |
| Vrednost p                                                                          | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečna raven urgentnih mikcij (FAS) (sekundarni)</b>                          |                                        |                      |
| n                                                                                   | 1325                                   | 1323                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                       | 2,39                                   | 2,42                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                   | -0,15                                  | -0,26                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                             | --                                     | -0,11 (-0,16, -0,07) |
| Vrednost p                                                                          | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečno število epizod urgentne inkontinence na 24 ur (FAS-I) (sekundarni)</b> |                                        |                      |
| n                                                                                   | 858                                    | 834                  |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                       | 2,42                                   | 2,42                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                   | -0,98                                  | -1,38                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                             | --                                     | -0,40 (-0,57, -0,23) |
| Vrednost p                                                                          | --                                     | < 0,001‡             |

| Parameter                                                                                      | Študije kumulativno<br>(046, 047, 074) |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                | Placebo                                | Mirabegron<br>50 mg  |
| <b>Povprečno število epizod urgentne mikcije 3. ali 4. stopnje na 24 ur (FAS) (sekundarni)</b> |                                        |                      |
| n                                                                                              | 1324                                   | 1320                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 5,61                                   | 5,80                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | -1,29                                  | -1,93                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                                        | --                                     | -0,64 (-0,89, -0,39) |
| Vrednost p                                                                                     | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Zadovoljstvo z zdravljenjem – vizualna analogna skala (FAS) (sekundarni)</b>                |                                        |                      |
| n                                                                                              | 1195                                   | 1189                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 4,87                                   | 4,82                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | 1,25                                   | 2,01                 |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                                        | --                                     | 0,76 (0,52, 1,01)    |
| Vrednost p                                                                                     | --                                     | < 0,001†             |

Kumulativno prikazane študije obsegajo študijo 046 (EU/Avstralija), 047 (Severna Amerika [SA]) in 074 (EU/SA).

\* Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol in študijo.

† Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in brez korekcije za večkratne primerjave.

‡ Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – Full Analysis Set) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila ter so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

IZ: interval zaupanja

**Preglednica 4: Soprimarna opazovana dogodka in izbrani sekundarni končni dogodki učinkovitosti na koncu zdravljenja za študije 046, 047 in 074 pri odraslih**

| Parameter                                                                  | Študija 046 |                     |                       | Študija 047 |                     | Študija 074 |                     |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
|                                                                            | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg |
| <b>Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I) (soprimarni)</b> |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                          | 291         | 293                 | 300                   | 325         | 312                 | 262         | 257                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                              | 2,67        | 2,83                | 2,63                  | 3,03        | 2,77                | 2,43        | 2,51                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                          | -1,17       | -1,57               | -1,27                 | -1,13       | -1,47               | -0,96       | -1,38               |
| Povprečna razlika od placeba*                                              | --          | -0,41               | -0,10                 | --          | -0,34               | --          | -0,42               |
| 95-% interval zaupanja                                                     | --          | (-0,72, -0,09)      | (-0,42, 0,21)         | --          | (-0,66, -0,03)      | --          | (-0,76, -0,08)      |
| Vrednost p                                                                 | --          | 0,003‡              | 0,11                  | --          | 0,026‡              | --          | 0,001‡              |
| <b>Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS) (soprimarni)</b>                |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                          | 480         | 473                 | 475                   | 433         | 425                 | 415         | 426                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                              | 11,71       | 11,65               | 11,55                 | 11,51       | 11,80               | 11,48       | 11,66               |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                          | -1,34       | -1,93               | -1,59                 | -1,05       | -1,66               | -1,18       | -1,60               |
| Povprečna razlika od placeba*                                              | --          | -0,60               | -0,25                 | --          | -0,61               | --          | -0,42               |
| 95-% interval zaupanja                                                     | --          | (-0,90, -0,29)      | (-0,55, 0,06)         | --          | (-0,98, -0,24)      | --          | (-0,76, -0,08)      |
| Vrednost p                                                                 | --          | < 0,001‡            | 0,11                  | --          | 0,001‡              | --          | 0,015‡              |
| <b>Povprečna količina urina na mikcijo (ml) (FAS) (sekundarni)</b>         |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                          | 480         | 472                 | 475                   | 433         | 424                 | 415         | 426                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                              | 156,7       | 161,1               | 158,6                 | 157,5       | 156,3               | 164,0       | 159,3               |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                          | 12,3        | 24,2                | 25,0                  | 7,0         | 18,2                | 8,3         | 20,7                |
| Povprečna razlika od placeba*                                              | --          | 11,9                | 12,6                  | --          | 11,1                | --          | 12,4                |

| Parameter                                                                                      | Študija 046 |                     |                       | Študija 047 |                     | Študija 074 |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
|                                                                                                | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg |
| 95-% interval<br>zaupanja                                                                      | --          | (6,3, 17,4)         | (7,1, 18,2)           | --          | (4,4, 17,9)         | --          | (6,3, 18,6)         |
| Vrednost p                                                                                     | --          | < 0,001‡            | < 0,001†              | --          | 0,001‡              | --          | < 0,001‡            |
| <b>Povprečna raven urgentnih mikcij (FAS) (sekundarni)</b>                                     |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                                              | 480         | 472                 | 473                   | 432         | 425                 | 413         | 426                 |
| Povprečna<br>izhodiščna<br>vrednost                                                            | 2,37        | 2,40                | 2,41                  | 2,45        | 2,45                | 2,36        | 2,41                |
| Povprečna<br>sprememba od<br>izhodišča*                                                        | -0,22       | -0,31               | -0,29                 | -0,08       | -0,19               | -0,15       | -0,29               |
| Povprečna<br>razlika od<br>placeba*                                                            | --          | -0,09               | -0,07                 | --          | -0,11               | --          | -0,14               |
| 95-% interval<br>zaupanja                                                                      | --          | (-0,17,<br>-0,02)   | (-0,15,<br>0,01)      | --          | (-0,18,<br>-0,04)   | --          | (-0,22,<br>-0,06)   |
| Vrednost p                                                                                     | --          | 0,018†              | 0,085                 | --          | 0,004†              | --          | < 0,001§            |
| <b>Povprečno število epizod urgentne inkontinence na 24 ur (FAS-I) (sekundarni)</b>            |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                                              | 283         | 286                 | 289                   | 319         | 297                 | 256         | 251                 |
| Povprečna<br>izhodiščna<br>vrednost                                                            | 2,43        | 2,52                | 2,37                  | 2,56        | 2,42                | 2,24        | 2,33                |
| Povprečna<br>sprememba od<br>izhodišča*                                                        | -1,11       | -1,46               | -1,18                 | -0,89       | -1,32               | -0,95       | -1,33               |
| Povprečna<br>razlika od<br>placeba*                                                            | --          | -0,35               | -0,07                 | --          | -0,43               | --          | -0,39               |
| 95-% interval<br>zaupanja                                                                      | --          | (-0,65,<br>-0,05)   | (-0,38,<br>0,23)      | --          | (-0,72,<br>-0,15)   | --          | (-0,69,<br>-0,08)   |
| Vrednost p                                                                                     | --          | 0,003†              | 0,26                  | --          | 0,005†              | --          | 0,002§              |
| <b>Povprečno število epizod urgentne mikcije 3. ali 4. stopnje na 24 ur (FAS) (sekundarni)</b> |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                                              | 479         | 470                 | 472                   | 432         | 424                 | 413         | 426                 |
| Povprečna<br>izhodiščna<br>vrednost                                                            | 5,78        | 5,72                | 5,79                  | 5,61        | 5,90                | 5,42        | 5,80                |
| Povprečna<br>sprememba od<br>izhodišča*                                                        | -1,65       | -2,25               | -2,07                 | -0,82       | -1,57               | -1,35       | -1,94               |

| Parameter                                                                       | Študija 046 |                     |                       | Študija 047 |                     | Študija 074 |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
|                                                                                 | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg |
| Povprečna razlika od placeba*                                                   | --          | -0,60               | -0,42                 | --          | -0,75               | --          | -0,59               |
| 95-% interval zaupanja                                                          | --          | (-1,02, -0,18)      | (-0,84, -0,00)        | --          | (-1,20, -0,30)      | --          | (-1,01, -0,16)      |
| Vrednost p                                                                      | --          | 0,005†              | 0,050†                | --          | 0,001†              | --          | 0,007§              |
| <b>Zadovoljstvo z zdravljenjem – vizualna analogna skala (FAS) (sekundarni)</b> |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                               | 428         | 414                 | 425                   | 390         | 387                 | 377         | 388                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                   | 4,11        | 3,95                | 3,87                  | 5,5         | 5,4                 | 5,13        | 5,13                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                               | 1,89        | 2,55                | 2,44                  | 0,7         | 1,5                 | 1,05        | 1,88                |
| Povprečna razlika od placeba*                                                   | --          | 0,66                | 0,55                  | --          | 0,8                 | --          | 0,83                |
| 95-% interval zaupanja                                                          | --          | (0,25, 1,07)        | (0,14, 0,95)          | --          | (0,4, 1,3)          | --          | (0,41, 1,25)        |
| Vrednost p                                                                      | --          | 0,001†              | 0,008†                | --          | < 0,001†            | --          | < 0,001†            |

\* Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol in geografsko regijo.

† Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in brez korekcije za večkratne primerjave.

‡ Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

§ Ni statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – Full Analysis Set) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila ter so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

Zdravilo Betmiga 50 mg enkrat na dan je bilo učinkovito ob prvem času merjenja 4. teden in je ostalo učinkovito med celotnim 12-tedenskim obdobjem zdravljenja. Randomizirana dolgoročna študija, kontrolirana z zdravilno učinkovino, je pokazala, da se je učinkovitost ohranila med 1-letnim obdobjem zdravljenja.

#### *Subjektivno izboljšanje mer zdravstvene kakovosti življenja*

V treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze je zdravljenje simptomov PASM z mirabegronom enkrat na dan v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšalo zadovoljstvo z zdravljenjem in moteči vpliv simptomov (meri zdravstvene kakovosti življenja).

*Učinkovitost pri bolnikih s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM ali brez njega*

Učinkovitost je bila dokazana tako pri bolnikih s PASM, ki so predhodno prejeli antimuskarinsko zdravljenje, kot pri tistih, ki ga niso. Poleg tega se je mirabegron izkazal za učinkovitega pri bolnikih, ki so predhodno antimuskarinsko zdravljenje PASM končali zaradi nezadostne učinkovitosti (glejte preglednico 5).

**Preglednica 5: Soprimarni opazovani dogodki učinkovitosti pri odraslih bolnikih, ki so zaradi PASM predhodno prejeli antimuskarinsko zdravljenje**

| Parameter                                                                                                                    | Študije kumulativno<br>(046, 047, 074) |                     | Študija 046 |                     |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|-------------|---------------------|-----------------------|
|                                                                                                                              | Placebo                                | Mirabegron<br>50 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg |
| <b>Bolniki s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM</b>                                                               |                                        |                     |             |                     |                       |
| <b>Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I)</b>                                                                |                                        |                     |             |                     |                       |
| n                                                                                                                            | 518                                    | 506                 | 167         | 164                 | 160                   |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                                                | 2,93                                   | 2,98                | 2,97        | 3,31                | 2,86                  |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                                                            | -0,92                                  | -1,49               | -1,00       | -1,48               | -1,10                 |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                                                | --                                     | -0,57               | --          | -0,48               | -0,10                 |
| 95-% interval zaupanja                                                                                                       | --                                     | (-0,81, -0,33)      | --          | (-0,90, -0,06)      | (-0,52, 0,32)         |
| <b>Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS)</b>                                                                               |                                        |                     |             |                     |                       |
| n                                                                                                                            | 704                                    | 688                 | 238         | 240                 | 231                   |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                                                | 11,53                                  | 11,78               | 11,90       | 11,85               | 11,76                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                                                            | -0,93                                  | -1,67               | -1,06       | -1,74               | -1,26                 |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                                                | --                                     | -0,74               | --          | -0,68               | -0,20                 |
| 95-% interval zaupanja                                                                                                       | --                                     | (-1,01, -0,47)      | --          | (-1,12, -0,25)      | (-0,64, 0,23)         |
| <b>Bolniki s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM, ki so to zdravljenje končali zaradi nezadostne učinkovitosti</b> |                                        |                     |             |                     |                       |
| <b>Povprečno število pojavov inkontinence na 24 ur (FAS-I)</b>                                                               |                                        |                     |             |                     |                       |
| n                                                                                                                            | 336                                    | 335                 | 112         | 105                 | 102                   |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                                                | 3,03                                   | 2,94                | 3,15        | 3,50                | 2,63                  |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                                                            | -0,86                                  | -1,56               | -0,87       | -1,63               | -0,93                 |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                                                | --                                     | -0,70               | --          | -0,76               | -0,06                 |
| 95-% interval zaupanja                                                                                                       | --                                     | (-1,01, -0,38)      | --          | (-1,32, -0,19)      | (-0,63, 0,50)         |
| <b>Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS)</b>                                                                               |                                        |                     |             |                     |                       |
| n                                                                                                                            | 466                                    | 464                 | 159         | 160                 | 155                   |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                                                | 11,60                                  | 11,67               | 11,89       | 11,49               | 11,99                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                                                            | -0,86                                  | -1,54               | -1,03       | -1,62               | -1,11                 |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                                                | --                                     | -0,67               | --          | -0,59               | -0,08                 |
| 95-% interval zaupanja                                                                                                       | --                                     | (-0,99, -0,36)      | --          | (-1,15, -0,04)      | (-0,64, 0,47)         |

Kumulativno prikazane študije obsegajo študijo 046 (Evropa/Avstralija), 047 (Severna Amerika) in 074 (Evropa/Severna Amerika).

\* Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol, študijo, podskupino, in podskupino za študije kumulativno ter povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol, geografsko regijo, podskupino in podskupino interakcij zdravljenja za študijo 046.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – Full Analysis Set) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila ter so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

#### *Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatričnih bolnikih*

Učinkovitost tablet in peroralne suspenzije mirabegrona so ocenili v 52-tedenski odprti, izhodiščno nadzorovani, multicentrični študiji titracije odmerkov za zdravljenje nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja pri pediatričnih bolnikih. Bolniki so imeli diagnozo nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja z nehotenimi kontrakcijami detruzorja s povišanjem tlaka detruzorja, višjim od 15 cm H<sub>2</sub>O. Pri bolnikih je bila izvedena čista intermitentna kateterizacija (CIC - Clean Intermittent Catheterization). Bolniki s telesno maso 35 kg ali več so prejeli tablete, bolniki s telesno maso manj kot 35 kg (oziroma 35 kg ali več, ki niso mogli prenašati tablet) pa so prejeli peroralno suspenzijo. Vsi bolniki so mirabegron prejeli peroralno enkrat na dan s hrano. Začetni odmerek je bil 25-mg tableta ali 3–6 ml peroralne suspenzije (glede na telesno maso bolnika). Ta odmerek je bil postopoma povečan na 50-mg tableto ali 6–11 ml peroralne suspenzije (glede na telesno maso). Obdobje titriranja odmerka je bilo največ 8-tedensko, sledilo pa mu je najmanj 52-tedensko obdobje vzdrževanja odmerka.

Mirabegron je prejelo skupno 86 bolnikov, starih od 3 do 18 let. 71 od teh bolnikov je bilo zdravljenih 24 tednov, 70 pa jih je zaključilo 52-tedensko zdravljenje. Skupno 68 bolnikov je imelo veljavne urodinamske meritve za ocenjevanje učinkovitosti. Študijska populacija je vključevala 39 (45,3 %) moških in 47 (54,7 %) žensk. Optimizirani vzdrževalni odmerek v študijski populaciji je vključeval 94 % bolnikov, ki so se zdravili z največjim odmerkom, in 6 % bolnikov, ki so se zdravili z začetnim odmerkom.

Najpogostejša (pri več kot 10 % vseh bolnikov) osnovna zdravstvena stanja, povezana z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, pri otrocih in mladostnikih, ki so bili vključeni v študijo, so bila prirojena anomalija osrednjega živčnega sistema (54,5 % pri otrocih in 48,4 % pri mladostnikih), meningomielokela (27,3 % pri otrocih in 19,4 % pri mladostnikih) in spina bifida (10,9 % pri otrocih in 12,9 % pri mladostnikih). 12,9 % mladostnikov je imelo poškodbo hrbtenjače.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba od izhodišča pri največji cistometrični kapaciteti (MCC - Maximum Cystometric Capacity) po 24 tednih zdravljenja z mirabegronom. Izboljšanja največje cistometrične kapacitete so bila opažena v vseh skupinah bolnikov (glejte preglednico 6).

#### **Preglednica 6: Primarni opazovani dogodek učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja**

| <b>Parameter</b>                              | <b>Otroci,<br/>stari od 3 do &lt; 12 let<br/>(N = 43)*<br/>Povprečje (SD)</b> | <b>Mladostniki,<br/>stari od 12 do &lt; 18 let<br/>(N = 25)*<br/>Povprečje (SD)</b> |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Največja cistometrična kapaciteta (ml)</b> |                                                                               |                                                                                     |
| Izhodiščna vrednost                           | 158,6 (94,5)                                                                  | 238,9 (99,1)                                                                        |
| 24. teden                                     | 230,7 (129,1)                                                                 | 352,1 (125,2)                                                                       |
| Sprememba od izhodišča                        | 72,0 (87,0)                                                                   | 113,2 (82,9)                                                                        |
| 95-% interval zaupanja                        | (45,2, 98,8)                                                                  | (78,9, 147,4)                                                                       |

\* N je število bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek in imeli veljavne vrednosti največje cistometrične kapacitete v izhodišču in 24. tednu.

Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili sprememba od izhodišča pri skladnosti sečnega mehurja, število kontrakcij prekomerno aktivnega detruzorja, tlak detruzorja ob koncu polnjenja sečnega mehurja, volumen sečnega mehurja pred prvo kontrakcijo detruzorja, največja kateterizirana količina urina na dan in število epizod uhajanja na dan po 24 tednih zdravljenja z mirabegronom (glejte preglednico 7).

**Preglednica 7: Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja**

| Parameter                                                                                    | Otroci,<br>stari od 3 do 12 let<br>(N = 43)*<br>Povprečje (SD) | Mladostniki,<br>stari od 12 do 18 let<br>(N = 25)*<br>Povprečje (SD) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Stabilnost sečnega mehurja (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>                                    |                                                                |                                                                      |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 14,5 (50,7)                                                    | 11,0 (10,0)                                                          |
| 24. teden                                                                                    | 29,6 (52,8)                                                    | 23,8 (15,3)                                                          |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | 14,6 (42,0)                                                    | 13,5 (15,0)                                                          |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (-0,3, 29,5)                                                   | (6,7, 20,4)                                                          |
| <b>Število kontrakcij prekomerno aktivnega detruzorja (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>       |                                                                |                                                                      |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 3,0 (3,8)                                                      | 2,0 (2,9)                                                            |
| 24. teden                                                                                    | 1,0 (2,2)                                                      | 1,4 (2,3)                                                            |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | -1,8 (4,1)                                                     | -0,7 (3,8)                                                           |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (-3,2, -0,4)                                                   | (-2,4, 0,9)                                                          |
| <b>Tlak detruzorja (cm H<sub>2</sub>O) ob koncu polnjenja sečnega mehurja†</b>               |                                                                |                                                                      |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 42,2 (26,2)                                                    | 38,6 (17,9)                                                          |
| 24. teden                                                                                    | 25,6 (21,2)                                                    | 27,8 (27,8)                                                          |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | -18,1 (19,9)                                                   | -13,1 (19,9)                                                         |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (-24,8, -11,3)                                                 | (-22,0, -4,3)                                                        |
| <b>Volumen sečnega mehurja pred prvo kontrakcijo detruzorja (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b> |                                                                |                                                                      |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 115,8 (87,0)                                                   | 185,2 (121,2)                                                        |
| 24. teden                                                                                    | 207,9 (97,8)                                                   | 298,7 (144,4)                                                        |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | 93,1 (88,1)                                                    | 121,3 (159,8)                                                        |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (64,1, 122,1)                                                  | (53,8, 188,8)                                                        |
| <b>Največja kateterizirana količina urina na dan (ml)†</b>                                   |                                                                |                                                                      |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 300,1 (105,7)                                                  | 367,5 (119,0)                                                        |
| 24. teden                                                                                    | 345,9 (84,6)                                                   | 449,9 (146,6)                                                        |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | 44,2 (98,3)                                                    | 81,3 (117,7)                                                         |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (13,2, 75,2)                                                   | (30,4, 132,3)                                                        |
| <b>Število epizod uhajanja na dan†</b>                                                       |                                                                |                                                                      |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 3,2 (3,7)                                                      | 1,8 (1,7)                                                            |
| 24. teden                                                                                    | 0,7 (1,2)                                                      | 0,9 (1,2)                                                            |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | -2,0 (3,2)                                                     | -1,0 (1,1)                                                           |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (-3,2, -0,7)                                                   | (-1,5, -0,5)                                                         |

\* N je število bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek in imeli veljavne vrednosti največje cistometrične kapacitete v izhodišču in 24. tednu.

† Število bolnikov (otroci/mladostniki) z razpoložljivimi podatki za izhodišče in 24. teden; skladnost mehurja: n = 33/21; število kontrakcij prekomerno aktivnega detruzorja: n = 36/22; tlak detruzorja ob koncu polnjenja sečnega mehurja: n = 36/22; volumen sečnega mehurja pred prvo kontrakcijo detruzorja: n = 38/24; največja kateterizirana količina urina na dan: n = 41/23; število epizod uhajanja na dan: n = 26/21.

Opazovani dogodki, o katerih so v vprašalnikih poročali bolniki ali klinični zdravniki, so vključevali sprejemljivost, spremembo od izhodišča glede na vprašalnik o pediatrični inkontinenci (PIN-Q - Pediatric Incontinence Questionnaire), spremembo od izhodišča glede na lestvico bolnikovega splošnega vtisa o resnosti simptomov (PGI-S - Patient Global Impression of Severity Scale) in globalni klinični vtis sprememb (CGI-C - Clinician Global Impression of Change) (glejte preglednico 8).

**Preglednica 8: Opazovani dogodki pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, o katerih so v vprašalnikih poročali bolniki ali klinični zdravniki**

| Parameter                                                                                        | Otroci,<br>stari od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Povprečje (SD) | Mladostniki,<br>stari od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Povprečje (SD) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rezultat po vprašalniku o pediatrični inkontinenci (PIN-Q)</b>                                |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                              | 30,8 (15,7)                                                      | 29,4 (14,6)                                                            |
| 24. teden                                                                                        | 30,6 (15,2)                                                      | 25,2 (15,5)                                                            |
| Sprememba od izhodišča                                                                           | 2,0 (10,5)                                                       | -4,9 (14,1)                                                            |
| 95-% interval zaupanja                                                                           | (-2,4, 6,4)                                                      | (-11,3, 1,5)                                                           |
| <b>Skupni rezultat po lestvici bolnikovega splošnega vtisa glede resnosti simptomov (PGI-S)†</b> |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                              | 2,2 (0,8)                                                        | 2,3 (0,9)                                                              |
| 24. teden                                                                                        | 2,6 (0,8)                                                        | 3,0 (0,7)                                                              |
| Sprememba od izhodišča                                                                           | 0,3 (1,2)                                                        | 0,6 (1,0)                                                              |
| 95-% interval zaupanja                                                                           | (-0,1, 0,8)                                                      | (0,1, 1,0)                                                             |
| <b>Skupni globalni klinični vtis sprememb (CGI-C) v 24. tednu, N (%)†</b>                        |                                                                  |                                                                        |
| Zelo veliko izboljšanje                                                                          | 6 (14,6 %)                                                       | 10 (41,7 %)                                                            |
| Veliko izboljšanje                                                                               | 24 (58,5 %)                                                      | 7 (29,2 %)                                                             |
| Majhno izboljšanje                                                                               | 6 (14,6 %)                                                       | 5 (20,8 %)                                                             |
| Brez sprememb                                                                                    | 4 (9,8 %)                                                        | 1 (4,2 %)                                                              |
| Majhno poslabšanje                                                                               | 1 (2,4 %)                                                        | 1 (4,2 %)                                                              |
| Veliko poslabšanje                                                                               | 0                                                                | 0                                                                      |
| Zelo veliko poslabšanje                                                                          | 0                                                                | 0                                                                      |

\* N je število bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek in imeli veljavne vrednosti največje cistometrične kapacitete v izhodišču in 24. tednu.

† Število bolnikov (otroci/mladostniki) z razpoložljivimi podatki za izhodišče in 24. teden. Rezultat po vprašalniku PIN-Q: n = 24/21, skupni rezultat po lestvici PGI-S: n = 25/22; skupni CGI-C v 24. tednu: n = 41/24.

### *Pediatrična populacija*

#### *Prekomerno aktiven sečni mehur*

Učinkovitost tablet in peroralne suspenzije mirabegrona so ocenili v 12-tedenski, dvojno slepi, randomizirani, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji titracije zaporednih odmerkov za zdravljenje PASM pri pediatričnih bolnikih (starih od 5 do manj kot 18 let). Bolniki s telesno maso 35 kg ali več so prejeli tablete, bolniki s telesno maso manj kot 35 kg (oziroma 35 kg ali več, ki niso mogli pogoltniti tablet) pa so prejeli peroralno suspenzijo. Vsi bolniki so mirabegron prejeli peroralno enkrat na dan s hrano. Začetni odmerek je bil 25-mg tableta ali 3–6 ml peroralne suspenzije (glede na telesno maso bolnika). Ta odmerek je bil postopoma titriran na 50-mg tableto ali 6–11 ml peroralne suspenzije (glede na

telesno maso bolnika). Titracija odmerka na večji odmerek se je izvedla po 4 tednih zdravljenja, razen če se je raziskovalec odločil drugače.

Študijsko zdravilo je prejelo skupno 23 otrok (starih od 5 do manj kot 12 let) in 3 mladostniki (stari od 12 do manj kot 18 let): 13 preiskovancev je prejelo placebo, 13 pa jih je prejelo mirabegron. Deset od 12 preiskovancev v skupini s placebom in 9 od 11 preiskovancev v skupini z mirabegronom je zaključilo študijo po 12 tednih zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba povprečnega števila mikcij na 24 ur od izhodišča po 12 tednih zdravljenja, kar se je ocenjevalo samo pri otrocih (starih od 5 do manj kot 12 let). Zaradi majhnega števila preiskovancev opazovanih dogodkov učinkovitosti ni bilo mogoče ustrezno oceniti, ugotovljeni rezultati pa so bili premalo prepričljivi.

Korigirana povprečna sprememba pogostnosti dogodkov mikcije na 24 ur od izhodišča do 12. tedna/konca zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov (SEM) je pri otrocih, ki so prejeli placebo, znašala  $-3,84$  (0,89), pri otrocih, ki so prejeli mirabegron, pa  $-1,62$  (0,89). Povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov (SEM) med skupinama zdravljenja (placebo minus mirabegron) ni bila statistično značilna: 2,22 (1,34) (90-% IZ:  $-0,15$ ; 4,59;  $P = 0,121$ ).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Betmiga za vse podskupine pediatrične populacije pri "Zdravljenju idiopatskega prekomerno aktivnega sečnega mehurja" (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

#### *Odrasli*

Po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih se je mirabegron absorbiral tako, da je bila največja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) dosežena v 3 do 4 urah. Absolutna biološka uporabnost se je povečala z 29 % pri odmerku 25 mg na 35 % pri odmerku 50 mg. Povprečna  $C_{max}$  in AUC sta se v razponu odmerkov povečali več kot sorazmerno odmerku. V celotni odrasli populaciji moških in žensk je 2-kratno povečanje odmerka s 50 mg na 100 mg mirabegrona povečalo  $C_{max}$  za približno 2,9-krat in  $AUC_{tau}$  za približno 2,6-krat, 4-kratno povečanje odmerka s 50 mg na 200 mg mirabegrona pa je povečalo  $C_{max}$  za približno 8,4-krat in  $AUC_{tau}$  za približno 6,5-krat. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 7 dneh uporabe mirabegrona enkrat na dan. Po uporabi enkrat na dan je plazemska izpostavljenost mirabegronu v stanju dinamičnega ravnovesja približno dvakrat tolikšna kot po enkratnem odmerku.

#### *Pediatrična populacija*

Mediana vrednost  $T_{max}$  mirabegrona po peroralni uporabi enega odmerka tablet ali peroralne suspenzije mirabegrona pri bolnikih po obroku je znašala 4–5 ur. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je mediana vrednost  $T_{max}$  tablet ali peroralne suspenzije mirabegrona v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 3–4 ure.

Biološka uporabnost zdravila v obliki peroralne suspenzije je manjša kot biološka uporabnost zdravila v obliki tablete. Razmerje srednje izpostavljenosti populacije ( $AUC_{tau}$ ) peroralne suspenzije v primerjavi s tableto je znašalo približno 45 %.

## Vpliv hrane na absorpcijo

### *Odrasli*

Sočasna uporaba 50-mg tablete z zelo mastnim obrokom je zmanjšala  $C_{\max}$  mirabegrona za 45 % in njegovo AUC za 17 %. Malo masten obrok je zmanjšal  $C_{\max}$  mirabegrona za 75 % in njegovo AUC za 51 %. V študijah 3. faze je bil mirabegron uporabljen tako s hrano kot brez nje in dokazali so, da je varen in učinkovit. Zato se lahko mirabegron v priporočenem odmerku uporabi s hrano ali brez nje.

### *Pediatrična populacija*

Model populacijske farmakokinetike je predvideval, da bodo bolniki, ki mirabegron prejmejo po obroku, imeli 44,7-% razmerje  $AUC_{\tau}$  v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z enakim odmerkom, prejetim na tešče. Ta vrednost je skladna z rezultati vrednosti  $AUC_{\inf}$  študije vpliva hrane z enkratnim odmerkom za mirabegron. V pediatrični študiji 3. faze se je mirabegron dajal s hrano, pri čemer sta bili dokazani varnost in učinkovitost. Priporočeni odmerki temeljijo na izpostavljenosti, ki se pričakuje po obroku. Zato morajo pediatrični bolniki priporočeni odmerek mirabegrona jemati s hrano.

## Porazdelitev

### *Odrasli*

Mirabegron se izdatno porazdeli. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}$ ) je približno 1670 l. Mirabegron je (približno 71 %) vezan na beljakovine v človeški plazmi in ima zmerno afiniteto za albumin in alfa-1-kisli glikoprotein. Mirabegron se porazdeli v eritrocite. *In vitro* je bila koncentracija  $^{14}\text{C}$ -mirabegrona v eritrocitih približno 2-krat večja kot v plazmi.

### *Pediatrična populacija*

Volumen porazdelitve mirabegrona je bil relativno velik in se je povečeval z višjo telesno maso v skladu z načeli alometrije na podlagi analize populacijske farmakokinetike. Starost, spol in populacija bolnikov niso imeli vpliva na volumen porazdelitve po upoštevanju morebitnih razlik v telesni masi.

## Biotransformacija

Mirabegron se presnovi po več poteh, ki vključujejo dealkilacijo, oksidacijo, (neposredno) glukuronidacijo in amidno hidrolizo. Mirabegron je po enem odmerku  $^{14}\text{C}$ -mirabegrona glavna snov v obtoku. V plazmi odraslega človeka so ugotovili dva presnovka; oba sta glukuronida 2. faze in predstavljata 16 % in 11 % celotne izpostavljenosti. Ta presnovka nista farmakološko aktivna.

Na podlagi *in vitro* študij ni verjetno, da bi mirabegron zaviral presnovo sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo encimi citokroma P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2E1. Mirabegron namreč v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral aktivnosti teh encimov. Prav tako ni induciral CYP1A2 ali CYP3A. Transporta zdravil z OCT mirabegron predvidoma ne zavre klinično pomembno.

Študije *in vitro* sicer kažejo vlogo CYP2D6 in CYP3A4 v oksidativni presnovi mirabegrona, toda rezultati *in vivo* kažejo, da imata ta izoencima v celotnem odstranjevanju majhno vlogo. Študije *in vitro* in

*ex vivo* so pokazale, da so v presnovo mirabegrona poleg CYP3A4 in CYP2D6 vključene še butirilholinesteraza, UGT in morda alkoholna dehidrogenaza (ADH).

#### *Polimorfizem CYP2D6*

Mirabegron so preučili pri zdravih odraslih osebah, ki so genotipsko slabi metabolizatorji substratov CYP2D6 (to je nadomestni kazalnik zavrtja CYP2D6). Po enkratnem odmerku 160 mg mirabegrona s takojšnjim sproščanjem je bila povprečna  $C_{max}$  pri teh preiskovancih za 14 % večja,  $AUC_{inf}$  pa za 19 % večja kot pri dobrih metabolizatorjih. To kaže, da genetski polimorfizem CYP2D6 le malo vpliva na povprečno plazemsko izpostavljenost mirabegronu. Medsebojnega delovanja mirabegrona z znanim zaviralcem CYP2D6 ni pričakovati in ni bilo raziskano. Med uporabo mirabegrona z zaviralci CYP2D6 ali pri odraslih bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2D6, njegovega odmerka ni treba prilagoditi.

#### Izločanje

##### *Odrasli*

Celotni telesni očistek ( $CL_{tot}$ ) iz plazme je približno 57 l/h. Terminalni eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) je približno 50 ur. Ledvični očistek ( $CL_R$ ) je približno 13 l/h in pomeni skoraj 25 %  $CL_{tot}$ . Izločanje mirabegrona skozi ledvice poteka predvsem z aktivno tubularno sekrecijo, obenem z glomerularno filtracijo. Izločanje nespremenjenega mirabegrona v urinu je odvisno od odmerka in sega od približno 6,0 % po dnevnem odmerku 25 mg do 12,2 % po dnevnem odmerku 100 mg. Po uporabi 160 mg  $^{14}C$ -mirabegrona pri zdravih prostovoljcih se je približno 55 % radioaktivnosti pojavilo v urinu in 34 % v blatu. Na račun nespremenjenega mirabegrona je šlo 45 % radioaktivnosti v urinu; to kaže na prisotnost presnovkov. Večina radioaktivnosti v blatu je šla na račun nespremenjenega mirabegrona.

##### *Pediatrična populacija*

Predvidevalo se je, da se bo očistek mirabegrona povečeval pri bolnikih z naraščajočo telesnomaso v skladu z načeli alometrije na podlagi analize populacijske farmakokinetike. Na parameter navideznega očistka so znatno vplivali odmerki, farmacevtska oblika in vpliv hrane na relativno biološko uporabnost. Vrednosti navideznega očistka so bile zaradi teh učinkov na biološko uporabnost zelo spremenljive, vendar na splošno podobne pri otrocih in odraslih, kljub razlikam v telesni masi.

#### Starost

##### *Odrasli*

$C_{max}$  in  $AUC$  mirabegrona in njegovih presnovkov sta bili po večkratnih peroralnih odmerkih pri starejših prostovoljcih ( $\geq 65$  let) podobni kot pri mlajših (18-45 let).

##### *Pediatrična populacija*

Pri bolnikih, starih od 3 do 18 let, se ni predvidevalo, da bi starost imela kakršen koli vpliv na ključne farmakokinetične parametre mirabegrona po upoštevanju razlik v telesni masi. Modeli, ki so vključevali starost, niso privedli do znatnih izboljšanj farmakokinetičnega modela pediatrične populacije, kar kaže, da je bila vključitev telesne mase zadostna za obravnavo razlik pri farmakokinetiki mirabegrona zaradi starosti.

#### Spol

##### *Odrasli*

$C_{\max}$  in AUC sta približno 40 % do 50 % večja pri ženskah kot pri moških. Razlike  $C_{\max}$  in AUC med spoloma so posledica razlik v telesni masi in biološki uporabnosti.

### *Pediatrična populacija*

Spol ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko mirabegrona pri pediatrični populaciji v starosti od 3 do 18 let.

### Rasa

Rasa ne vpliva na farmakokinetiko mirabegrona pri odraslih.

### Okvara ledvic

Pri odraslih prostovoljcih z blago okvaro ledvic (oGF-MDRD od 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po) sta bili povprečna  $C_{\max}$  in AUC zdravila Betmiga po enkratnem odmerku 100 mg za 6 % ( $C_{\max}$ ) oz. 31 % (AUC) večji kot pri odraslih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic. Pri odraslih prostovoljcih z zmerno okvaro ledvic (oGF-MDRD od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila  $C_{\max}$  za 23 % večja in AUC za 66 % večja. Pri odraslih prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (oGF-MDRD od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila povprečna  $C_{\max}$  za 92 % večja in AUC za 118 % večja. Mirabegron ni raziskan pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (oGF < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo.

### Okvara jeter

Pri odraslih prostovoljcih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) sta bili povprečna  $C_{\max}$  in AUC zdravila Betmiga po enkratnem odmerku 100 mg mirabegrona za 9 % ( $C_{\max}$ ) oz. 19 % (AUC) večji kot pri odraslih prostovoljcih z normalnim delovanjem jeter. Pri odraslih prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) je bila povprečna  $C_{\max}$  175 % večja in povprečna AUC 65 % večja. Mirabegron ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ugotovitve predkliničnih študij o ciljnih organih toksičnosti se skladajo s kliničnimi opažanji. Pri podganah so ugotovili prehodno zvišanje jetrnih encimov in spremembe hepatocitov (nekrozo in zmanjšanje glikogenskih delcev) ter znižane ravni leptina v plazmi. Pri podganah, kuncih, psih in opicah so ugotovili povečanje srčne frekvence. Študije genotoksičnosti in kancerogenosti *in vivo* niso pokazale genotoksičnega ali kancerogenega potenciala.

Mirabegron ni imel vidnega vpliva na ravni gonadotropnih ali spolnih steroidnih hormonov. Med uporabo subletalnih odmerkov (ekvivalent človeškega odmerka je bil več kot 19-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri človeku (MHRD – Maximum Human Recommended Dose)) prav tako niso opazili nobenega vpliva na plodnost. Glavne ugotovitve fetalno embriorazvojnih študij na kuncih, pri 36-krat večji sistemski izpostavljenosti kot pri MHRD, so vključevale malformacije srca (razširjena aorta, kardiomegalija). Poleg tega so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 14-krat večja kot pri MHRD, pri kuncih opazili malformacije pljuč (odsotnost dodatnega režnja v pljučih) in povečanje izgub po implantaciji, medtem ko so pri podganah pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 22-krat višja kot pri MHRD, opazili reverzibilne učinke na okostenelost (valovita rebra, zapoznena osifikacija, zmanjšano število okostenelih reber, dlančnic ali stopalnic). Embriofetalno toksičnost so opazili pri odmerkih, ki so bili povezani s toksičnostjo za mater. Kardiovaskularne malformacije, ki so jih opazili pri kuncih so bile posredovane preko aktivacije adrenergičnih receptorjev beta 1.

Celoten varnostni profil, opažen pri mladih podganah je bil primerljiv s tistim, opaženim pri odraslih živalih. Pri mladih podganah, ki so 13 tednov peroralno prejemale mirabegron, je prišlo do zvišanja vrednosti jetrnih encimov s povečanjem mase jeter brez izsledkov histopatoloških preiskav pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 12-krat višja kot pri predvideni sistemski izpostavljenosti pri otrocih. Študije varnosti večkratnih odmerkov pri mladih podganah niso pokazale učinka na telesni razvoj ali spolno dozorevanje. Uporaba mirabegrona od odstavitve do spolnega dozorevanja ni imela učinka na sposobnost parjenja, plodnost ali embrio-fetalni razvoj. Uporaba mirabegrona je povečala lipolizo in uživanje hrane ter zmanjšala pridobivanje telesne mase pri mladih podganah.

Farmakokinetične študije z radioaktivno označenim mirabegronom so pokazale, da se matična spojina in/ali njeni presnovki izločajo v mleku podgan v koncentraciji, ki je približno 1,7-krat večja od koncentracije v plazmi 4 ure po uporabi (glejte poglavje 4.6).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

makrogol 8000 in 2 000 000  
hidroksipropilceluloza  
butilhidroksitoluen  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

##### *Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:*

hipromeloza 2910,6 mPa.s  
makrogol 8000  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

##### *Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:*

hipromeloza 2910,6 mPa.s  
makrogol 8000  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Alu-Alu pretisni omoti v škatlah, ki vsebujejo 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ali 200 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. december 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 8 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena plastenka vsebuje 8,3 g zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem z mirabegronom (830 mg mirabegrona).

Po rekonstituciji ena plastenka vsebuje 105 ml peroralne suspenzije. 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 8 mg mirabegrona.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 0,5 mg etil parahidroksibenzoata (E214).

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 1,4 mg metil parahidroksibenzoata (E218).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem.

Rumenkasto bela zrnca.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem so indicirana za zdravljenje nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja (NDO – Neurogenic Detrusor Overactivity) pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 18 let.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Pediatrični bolniki, stari od 3 do 18 let, z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja lahko glede na svojo telesno maso prejmejo Betmiga zrnca s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo ali Betmiga tablete s podaljšanim sproščanjem.

Priporočeni odmerek Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem se določi glede na maso bolnika in ga je treba vzeti enkrat na dan s hrano. Zdravljenje je treba začeti s priporočenim začetnim odmerkom. Odmerek je nato mogoče povečati na najmanjši učinkoviti odmerek. Največji odmerek se ne sme preseči. Pri bolnikih, ki med zdravljenjem dosežejo 35 kg ali več, je mogoče preiti z oblike peroralne suspenzije na obliko tablete, če lahko tablete pogoltnejo. Bolniki, ki prejemajo odmerek 6 ml peroralne suspenzije, lahko preidejo na odmerek 25 mg tablete. Bolniki, ki prejemajo odmerek 10 ml

peroralne suspenzije, lahko preidejo na odmerek 50 mg tablete. V primeru dolgotrajnega zdravljenja je treba bolnike redno ocenjevati glede primernosti za nadaljevanje zdravljenja in morebitne prilagoditve odmerka, pri čemer je treba ocenjevanje izvajati vsaj enkrat letno ali pogosteje, če je indicirano.

Spodnja preglednica prikazuje odmerke za peroralno suspenzijo glede na razpon telesne mase.

**Preglednica 1: Priporočeni dnevni odmerki peroralne suspenzije za pediatrične bolnike, stare od 3 do 18 let, z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja glede na telesno maso bolnika**

| Razpon telesne mase (kg) | Začetni odmerek (ml) | Največji odmerek (ml) |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| Od 11 do < 22            | 3                    | 6                     |
| Od 22 do < 35            | 4                    | 8                     |
| ≥ 35                     | 6                    | 10                    |

#### Pozabljeni odmerek

Bolnikom je treba naročiti, da vzamejo morebitne pozabljene odmerke, razen če je od pozabljenega odmerka minilo več kot 12 ur. Če je minilo več kot 12 ur, se lahko pozabljeni odmerek preskoči, naslednji odmerek pa se mora vzeti ob običajnem času.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Okvara ledvic in jeter*

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ocena glomerulne filtracije (oGF) < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, ali bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem niso raziskana, zato jih v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Spodnja preglednica prikazuje priporočene dnevne odmerke za pediatrične bolnike, stare od 3 do 18 let, z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, ki imajo okvaro ledvic ali jeter, glede na telesno maso (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

**Preglednica 2: Priporočeni dnevni odmerki peroralne suspenzije za pediatrične bolnike, stare od 3 do 18 let, z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja z okvaro ledvic ali jeter glede na telesno maso bolnika**

| Parameter                    | Razvrščanje           | Razpon telesne mase (kg) | Začetni odmerek (ml) | Največji odmerek (ml) |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| Okvara ledvic <sup>(1)</sup> | Blaga/zmerna*         | Od 11 do < 22            | 3                    | 6                     |
|                              |                       | Od 22 do < 35            | 4                    | 8                     |
|                              |                       | ≥ 35                     | 6                    | 10                    |
|                              | Huda**                | Od 11 do < 22            | 3                    | 3                     |
|                              |                       | Od 22 do < 35            | 4                    | 4                     |
|                              |                       | ≥ 35                     | 6                    | 6                     |
|                              | Končna odpoved ledvic | Uporaba ni priporočljiva |                      |                       |
| Okvara jeter <sup>(2)</sup>  | Blaga*                | Od 11 do < 22            | 3                    | 6                     |
|                              |                       | Od 22 do < 35            | 4                    | 8                     |
|                              |                       | ≥ 35                     | 6                    | 10                    |

|  |          |                          |   |   |
|--|----------|--------------------------|---|---|
|  | Zmerna** | Od 11 do < 22            | 3 | 3 |
|  |          | Od 22 do < 35            | 4 | 4 |
|  |          | ≥ 35                     | 6 | 6 |
|  | Huda     | Uporaba ni priporočljiva |   |   |

1. Blaga/zmerna: oGF od 30 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; huda: oGF od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; končna odpoved ledvic: oGF < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.
  2. Blaga: Child-Pugh A. Zmerna: Child-Pugh B. Huda: Child-Pugh C.
- \* Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali blago okvaro jeter, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A, je priporočeni odmerek lahko le začetni odmerek.
- \*\* Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali zmerno okvaro jeter, ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A.

### *Spol*

Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

### *Pediatrična populacija*

#### Prekomerno aktiven sečni mehur

Varnost in učinkovitost mirabegrona pri otrocih s PASM, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja

Varnost in učinkovitost mirabegrona pri otrocih, mlajših od 3 let, še nista bili dokazani.

### Način uporabe

Zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem z mirabegronom so indicirana za peroralno uporabo in jih je treba vzeti enkrat na dan s hrano.

Zrnca je treba pred dajanjem rekonstituirati s 100 ml vode. Če je priložena merica, jo je treba uporabiti za merjenje količine vode za rekonstitucijo. Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6. Po rekonstituciji je peroralna suspenzija bledorjaskasto rumene barve.

Z brizgo za peroralno dajanje in nastavkom, ki sta priložena zdravilu Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem, je potrebno izmeriti in dati ustrezen odmerek.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda neobvladana hipertenzija (sistolični krvni tlak ≥ 180 mmHg in/ali diastolični krvni tlak ≥ 110 mmHg).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Okvara ledvic

Mirabegron ni raziskan pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ( $\text{oGF} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ali bolnikih, ki potrebujejo hemodializo, zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ( $\text{oGF}$  od 15 do  $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) so na voljo omejeni podatki; na podlagi farmakokinetične študije (glejte poglavje 5.2) je pri tej populaciji bolnikov priporočena uporaba le začetnega odmerka. Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ( $\text{oGF}$  od 15 do  $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A (glejte poglavje 4.5).

##### Okvara jeter

Mirabegron ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C), zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B), ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A (glejte poglavje 4.5).

##### Hipertenzija

Mirabegron lahko povzroči povišanje krvnega tlaka pri pediatričnih bolnikih. Povišanja krvnega tlaka so lahko višja pri otrocih (od 3 do 12 let) kot pri mladostnikih (od 12 do 18 let). Krvni tlak je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem z mirabegronom.

##### Bolniki s prirojenim ali pridobljenim podaljšanjem intervala QT

V kliničnih študijah s terapevtskimi odmerki mirabegron ni pokazal klinično značilnega ustreznega podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 5.1). Ker bolniki z anamnezo podaljšanja intervala QT ali bolniki, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, niso bili vključeni v te študije, učinek mirabegrona pri teh bolnikih ni znan. Pri predpisovanju mirabegrona tem bolnikom je potrebna previdnost.

##### Bolniki z obstrukcijo sečnega mehurja in bolniki, ki jemljejo antimuskarinike za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja (PASM)

V obdobju trženja so pri bolnikih z zaporo izhoda iz sečnega mehurja (BOO – bladder outlet obstruction), ki so jemali mirabegron, in pri bolnikih, ki so sočasno z antimuskariniki za zdravljenje PASM jemali mirabegron, poročali o zastoju urina. V kontrolirani klinični študiji varnosti pri bolnikih z BOO, zdravljenih z mirabegronom, ni bilo dokazanega povečanega zadrževanja urina; vendar pa je pri bolnikih s klinično pomembnim BOO in pri bolnikih, ki jemljejo antimuskarinska zdravila za zdravljenje PASM, mirabegron treba uporabljati previdno.

##### Pomožne snovi

Zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem z mirabegronom vsebujejo etil parahidroksibenzoat (E214) in metil parahidroksibenzoat (E218). Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 10 ml peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Podatki *in vitro*

Transport in presnova mirabegrona potekata po več poteh. Mirabegron je substrat citokroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilholinesteraze, uridin-difosfo-glukuronoziltransferaz (UGT), iztočnega transporterja P-glikoproteina (P-gp) in vtočnih transporterjev organskih kationov (OCT) OCT1, OCT2 in OCT3. Študije mirabegrona s človeškimi jetrnimi mikrosomi in rekombinantnimi človeškimi encimi CYP so pokazale, da mirabegron zmerno in od časa odvisno zavira CYP2D6 in da šibko zavira CYP3A. V velikih koncentracijah je zavrl transport zdravil s P-gp.

### Podatki *in vivo*

#### *Medsebojno delovanje zdravil*

Vpliv sočasne uporabe zdravil na farmakokinetiko mirabegrona in vpliv mirabegrona na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil so raziskali v študijah enkratnega in večkratnih odmerkov. Večino medsebojnih delovanj med zdravili so raziskali z odmerkom 100 mg mirabegrona v peroralnih tabletah s sistemom nadzorovane absorpcije (OCAS – Oral Controlled Absorption System). Za študije medsebojnega delovanja mirabegrona z metoprololom in metforminom so uporabili odmerek 160 mg mirabegrona v tabletah s takojšnjim sproščanjem.

Med mirabegronom in zdravili, ki zavirajo, inducirajo ali so substrati enega od izoenzimov CYP ali transporterjev, ni pričakovati drugih klinično pomembnih medsebojnih delovanj razen zaviralnega učinka mirabegrona na presnovo substratov CYP2D6.

#### *Vpliv zaviralcev encimov*

Pri zdravih prostovoljcih se je izpostavljenost mirabegronu (AUC) v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A/P-gp ketokonazola povečala za 1,8-krat. V primeru uporabe mirabegrona skupaj z zaviralci CYP3A in/ali P-gp odmerka ni treba prilagoditi. A za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic (oGF od 30 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ali blago okvaro jeter (Child-Pugh A), ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A, npr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir ali klaritromicin, je priporočeni odmerek lahko le začetni odmerek (glejte poglavje 4.2). Mirabegron ni priporočljiv za bolnike s hudo okvaro ledvic (oGF od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B), ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Vpliv induktorjev encimov*

Snovi, ki inducirajo CYP3A ali P-gp, zmanjšajo koncentracijo mirabegrona v plazmi. Med uporabo mirabegrona s terapevtskimi odmerki rifampicina ali drugih induktorjev CYP3A ali P-gp odmerka mirabegrona ni treba prilagoditi.

#### *Vpliv polimorfizma CYP2D6*

Genetski polimorfizem CYP2D6 ima minimalni vpliv na povprečno plazemsko izpostavljenost mirabegronu (glejte poglavje 5.2). Medsebojnega delovanja mirabegrona z znanim zaviralcem CYP2D6 ni pričakovati in ni bilo raziskano. Med uporabo mirabegrona z zaviralci CYP2D6 ali pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2D6, odmerka mirabegrona ni treba prilagoditi.

#### *Vpliv mirabegrona na substrate CYP2D6*

Pri zdravih prostovoljcih je zaviralna moč mirabegrona na CYP2D6 zmerna; aktivnost CYP2D6 se obnovi v 15 dneh po prenehanju uporabe mirabegrona. Večkratno odmerjanje mirabegrona v tabletah s takojšnjim sproščanjem enkrat na dan je povzročilo 90-% povečanje  $C_{max}$  in 229-% povečanje AUC enega

samega odmerka metoprolola. Večkratno odmerjanje mirabegrona enkrat na dan je povzročilo 79-% povečanje  $C_{max}$  in 241-% povečanje AUC enega samega odmerka dezipramina.

Previdnost je potrebna, če je mirabegron uporabljen sočasno z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v pomembni meri presnavljajo s CYP2D6, npr. s tioridazinom, antiaritmiki skupine 1C (npr. s flekainidom, propafenonom) ali tricikličnimi antidepresivi (npr. z imipraminom, dezipraminom). Previdnost je potrebna tudi, če je mirabegron uporabljen sočasno s substrati CYP2D6, katerih odmerek je individualno titriran.

#### *Vpliv mirabegrona na transporterje*

Mirabegron je šibek zaviralec P-gp. Pri zdravih prostovoljcih je za 29 % povečal  $C_{max}$  in za 27 % AUC digoksina, ki je substrat P-gp. Bolnikom, ki začnejo s sočasno uporabo mirabegrona in digoksina, je uvidoma treba predpisati najmanjši odmerek digoksina. Koncentracijo digoksina v serumu je treba spremljati in jo uporabiti za titriranje odmerka digoksina, da bi dosegli želeni klinični učinek. Če je mirabegron uporabljen v kombinaciji z občutljivimi substrati P-gp, npr. z dabigatranom, je treba upoštevati možnost zavrtja P-gp z mirabegronom.

#### *Druga medsebojna delovanja*

Med sočasno uporabo mirabegrona s terapevtskimi odmerki solifenacina, tamsulozina, varfarina, metformina ali kombiniranih peroralnih kontraceptivov z etinilestradiolom in levonorgestrelom niso opazili klinično pomembnih medsebojnih delovanj. Prilagoditev odmerka ni priporočljiva.

Večja izpostavljenost mirabegronu, nastala zaradi medsebojnega delovanja zdravil, je lahko povezana z zvišano srčnim utripom.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Zrnc za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem Betmiga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi mirabegrona pri nosečnicah je malo oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zrnc za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem Betmiga ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

#### Dojenje

Mirabegron se pri glodavcih izloča v mleku, zato je mogoče predvidevati, da je v materinem mleku prisoten tudi pri človeku (glejte poglavje 5.3). Študij za oceno vpliva mirabegrona na nastajanje mleka pri človeku, njegove prisotnosti v materinem mleku pri človeku in njegovih vplivov na dojenega otroka niso izvedli.

Zrnc za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem Betmiga se med dojenjem ne sme uporabljati.

## Plodnost

Pri živalih niso ugotovili z zdravljenjem povezanih vplivov mirabegrona na plodnost (glejte poglavje 5.3). Vpliv mirabegrona na plodnost pri človeku ni ugotovljen.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem Betmiga nimajo vpliva ali imajo zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Varnost tablet z mirabegronom so ocenili pri 8433 odraslih bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem. Od teh jih je 5648 prejelo vsaj en odmerek mirabegrona v fazi kliničnega programa 2./3. faze, 622 bolnikov pa je mirabegron prejelo vsaj 1 leto (365 dni). V treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze je 88 % bolnikov dokončalo zdravljenje s tem zdravilom; 4 % bolnikov so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

Najpogostejša neželena učinka, poročana med uporabo 50 mg mirabegrona v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze, sta bila tahikardija in okužbe sečil. Pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg mirabegrona, je bila pogostnost tahikardije 1,2 %. Tahikardija je povzročila prekinitve zdravljenja pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s 50 mg mirabegrona. Pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg mirabegrona, je bila pogostnost okužb sečil 2,9 %. Okužbe sečil niso povzročile prekinitve zdravljenja pri nobenem od bolnikov, zdravljenih s 50 mg mirabegrona. Resni neželeni učinek je bila atrijska fibrilacija (0,2 %).

Neželeni učinki, opaženi med 1-letno (dolgoročno) študijo, kontrolirano z zdravilno učinkovino (antimuskarinik), so bili podobne vrste in podobno izraziti kot neželeni učinki, opaženi v treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze.

#### Tabelarni povzetek neželenih učinkov

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke, opažene z mirabegronom v treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze pri odraslih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/100$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Organski sistem po MedDRA                             | Pogosti                        | Občasni                                                                       | Redki                                                     | Zelo redki              | Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni                     | okužba sečil                   | okužba nožnice<br>cistitis                                                    |                                                           |                         |                                                                   |
| Psihiatrične motnje                                   |                                |                                                                               |                                                           |                         | nespečnost*<br>stanje<br>zmedenosti*                              |
| Bolezni živčevja                                      | glavobol*<br>vrtoglavica*      |                                                                               |                                                           |                         |                                                                   |
| Očesne bolezni                                        |                                |                                                                               | edem vek                                                  |                         |                                                                   |
| Srčne bolezni                                         | tahikardija                    | palpitacije<br>atrijska fibrilacija                                           |                                                           |                         |                                                                   |
| Žilne bolezni                                         |                                |                                                                               |                                                           | hipertenzivna<br>kriza* |                                                                   |
| Bolezni prebavil                                      | navzea*<br>zaprtje*<br>driska* | dispepsija<br>gastritis                                                       | edem ustnic                                               |                         |                                                                   |
| Hepatobiliarne motnje                                 |                                | zvišanje GGT<br>zvišanje AST<br>zvišanje ALT                                  |                                                           |                         |                                                                   |
| Bolezni kože in podkožja                              |                                | urtikarija<br>izpuščaj<br>makularen izpuščaj<br>papulozen izpuščaj<br>srbenje | levkocitoklastični<br>vaskulitis<br>purpura<br>angioedem* |                         |                                                                   |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |                                | oteklost sklepov                                                              |                                                           |                         |                                                                   |
| Bolezni sečil                                         |                                |                                                                               | zastajanje urina*                                         |                         |                                                                   |
| Motnje reprodukcije in dojk                           |                                | vulvovaginalni<br>pruritus                                                    |                                                           |                         |                                                                   |
| Preiskave                                             |                                | zvišan krvni tlak                                                             |                                                           |                         |                                                                   |

\*opazili so jih v obdobju trženja zdravila

#### Pediatrična populacija

Varnost peroralne suspenzije in tablet mirabegrona so ocenili pri 86 pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, starih od 3 do 18 let, v okviru 52-tedenske odprte, izhodiščno nadzorovane, multicentrične študije titracije odmerkov. Najpogostejše poročani neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili okužba sečil, zaprtje in navzea.

Pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja ni bilo poročano o resnih neželenih učinkih.

Varnost tablet in peroralne suspenzije z mirabegronom so ocenili pri 26 pediatričnih bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem, starih od 5 do manj kot 18 let, v okviru 12-tedenske, dvojno slepe, randomizirane, multicentrične, s placebom kontrolirane študije titracije zaporednih odmerkov z vzporedno skupino. Najpogosteje poročani neželeni učinki, opaženi pri pediatrični populaciji, so bili nazofaringitis, utrujenost in nihanje razpoloženja.

Varnostni profil pri otrocih in mladostnikih je bil na splošno podoben tistemu, opaženemu pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zdravim odraslim prostovoljcem so mirabegron dajali v enkratnih odmerkih do 400 mg. Pri tem odmerku so zabeleženi neželeni učinki obsegali palpitacije (1 od 6 preiskovancev) in povečanje srčne frekvence nad 100 utripov na minuto (3 od 6 preiskovancev). Večkratni odmerki mirabegrona do 300 mg na dan 10 dni so pri zdravih odraslih prostovoljcih povzročili povečanje srčne frekvence in zvišanje sistoličnega krvnega tlaka.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti simptomatsko in podporno. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo kontrolirati srčno frekvenco, krvni tlak in EKG.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za pogostost uriniranja in urinsko inkontinenco, oznaka ATC: G04BD12.

#### Mehanizem delovanja

Mirabegron je močan in selektiven agonist adrenergičnih receptorjev beta 3. Mirabegron sprosti gladke mišice sečnega mehurja v izoliranem podganjem in človeškem tkivu, poveča koncentracijo cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) v tkivu podganjega sečnega mehurja in sprosti mehur v funkcijskih modelih podganjega sečnega mehurja. Mirabegron v podganjih modelih prekomerne aktivnosti sečnega mehurja poveča povprečno izpraznjeno količino urina na mikcijo in zmanjša pogostnost nemikcijskih kontrakcij, ne da bi vplival na tlak med praznjenjem ali količino rezidualnega urina. V opičjem modelu je mirabegron zmanjšal pogostnost praznjenja. Ti rezultati kažejo, da mirabegron s stimulacijo adrenergičnih receptorjev beta 3 v sečnem mehurju izboljša shranjevanje urina.

Med fazo shranjevanja urina, ko se urin nabira v mehurju, prevladuje simpatična živčna stimulacija. Iz živčnih končičev se sprošča noradrenalin. To povzroči predvsem aktiviranje adrenergičnih receptorjev beta v mišičju mehurja in s tem sprostitve gladkih mišic mehurja. Med fazo praznjenja urina je mehur

pretežno pod nadzorom parasimpatičnega živčevja. Acetilholin, ki se sprošča iz medeničnih živčnih končičev, spodbuja holinergerične receptorje M2 in M3 in tako izzove krčenje mehurja. Aktivacija poti M2 zavre tudi zvišanje cAMP, izzvano prek adrenergičnih receptorjev beta 3. Zato stimulacija adrenergičnih receptorjev beta 3 ne bi smela motiti praznjenja. To so potrdili pri podganah z delno zaporo sečnice, kjer je mirabegron zmanjšal pogostnost nemikcijskih kontrakcij, ne da bi vplival na količino izpraznjenega urina na mikcijo, na tlak med praznjenjem ali na rezidualno količino urina.

### Farmakodinamični učinki

#### *Urodinamika*

Med 12-tedensko uporabo odmerkov 50 mg in 100 mg enkrat na dan pri moških s simptomi spodnjih sečil (LUTS – lower urinary tract symptoms) in zaporo izhoda iz mehurja (BOO) mirabegron ni vplival na cistometrične parametre. Izkazal se je za varnega in bolniki so ga dobro prenašali. Učinke mirabegrona na največji pretok in na tlak detruzorja med največjim pretokom so ocenili v tej urodinamski študiji 200 moških z LUTS in BOO. Uporaba 50 mg oz. 100 mg mirabegrona enkrat na dan 12 tednov ni neugodno vplivala na največji pretok ali na tlak detruzorja med največjim pretokom. V tej študiji pri moških bolnikih z LUTS/BOO je bila prilagojena povprečna sprememba (SE) volumna (ml) po praznjenju urina od začetka do konca zdravljenja 0,55 (10,702) za placebo, 17,89 (10,190) za mirabegron 50 mg in 30,77 (10,598) za mirabegron 100 mg.

#### *Vpliv na interval QT*

Mirabegron v odmerkih 50 mg ali 100 mg ni vplival na interval QT, individualno korigiran za srčno frekvenco (interval QTcI), ovrednoten bodisi po spolu bodisi po celotni skupini.

Podrobna študija QT (TQT – Thorough QT Study) je zajela 164 zdravih prostovoljcev in 153 zdravih prostovoljk, povprečno starih 33 let. Ocenila je vpliv večkratne peroralne uporabe mirabegrona v indiciranem odmerku (50 mg enkrat na dan) in v dveh supratrapevtskih odmerkih (100 mg in 200 mg enkrat na dan) na interval QTcI. Izpostavljenost med uporabo supratrapevtskih odmerkov je bila približno 2,6-krat oz. 6,5-krat večja kot med uporabo terapevtskega odmerka. Kot pozitivna kontrola je bil uporabljen en 400-mg odmerek moksifloksacina. Vsako raven odmerka mirabegrona in moksifloksacina so ocenili v ločenem terapevtskem kraku; vsak krak je vključeval kontrolo s placebom (vzporedni navzkrižni načrt študije). Ne pri moških ne pri ženskah, ki so prejeli 50 mg in 100 mg mirabegrona, zgornja meja enostranskega 95-% intervala zaupanja za interval QTcI ni ob nobenem času presegla 10 milisekund za največjo časovno usklajeno povprečno razliko v primerjavi s placebom. Pri ženskah, ki so prejele odmerek 50 mg mirabegrona, je bila povprečna razlika intervala QTcI v primerjavi s placebom po 5 urah 3,67 milisekunde (zgornja meja enostranskega 95-% IZ 5,72 milisekunde). Pri moških je bila razlika 2,89 ms (zgornja meja enostranskega 95-% IZ 4,90 milisekunde). Z odmerkom 200 mg mirabegrona interval QTcI pri moških ni ob nobenem času presegel 10 milisekund, pri ženskah pa je zgornja meja enostranskega 95-% intervala zaupanja presegla 10 milisekund v obdobju od 0,5 do 6 ur; največjo razliko v primerjavi s placebom so zabeležili po 5 urah, ko je bil povprečni učinek 10,42 milisekunde (zgornja meja enostranskega 95-% IZ 13,44 milisekunde). Rezultati za QTcF in QTcIf so se skladali z rezultati za QTcI.

V tej študiji TQT je mirabegron v raziskanem razponu odmerkov od 50 mg do 200 mg povečal srčno frekvenco na EKG odvisno od odmerka. Največja povprečna razlika srčne frekvence v primerjavi s placebom je pri zdravih preiskovancih segala od 6,7 utripa na minuto s 50 mg mirabegrona do 17,3 utripa na minuto z 200 mg mirabegrona.

#### *Vpliv na srčno frekvenco in krvni tlak pri odraslih bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem (PASM)*

Pri bolnikih s PASM (povprečna starost 59 let), ki so v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze prejeli 50 mg mirabegrona enkrat na dan, so v primerjavi s placebom ugotovili povečanje povprečne razlike srčne frekvence za približno 1 utrip na minuto in sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za približno 1 mmHg ali manj. Spremembe srčne frekvence in krvnega tlaka so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

#### *Vpliv na krvni tlak pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja*

Mirabegron lahko povzroči povišanje krvnega tlaka pri pediatričnih bolnikih. Povišanja krvnega tlaka so lahko višja pri otrocih (od 3 do 12 let) kot pri mladostnikih (od 12 do 18 let). Krvni tlak je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem z mirabegronom.

#### *Vpliv na očesni tlak*

Mirabegron v odmerku 100 mg enkrat na dan pri zdravih odraslih osebah po 56 dneh uporabe ni zvišal očesnega tlaka. V študiji 1. faze so pri 310 zdravih preiskovancih ocenili vpliv mirabegrona na očesni tlak z Goldmanovo aplanacijsko tonometrijo. Odmerek 100 mg mirabegrona je bil neinferioren placebo, kar zadeva primarni opazovani dogodek terapevtske razlike, tj. povprečno spremembo posameznikovega povprečnega očesnega tlaka od izhodišča do 56. dneva. Zgornja meja dvostranskega 95-% IZ za terapevtsko razliko med 100 mg mirabegrona in placebo je bila 0,3 mmHg.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Prekomerno aktiven sečni mehur pri odraslih bolnikih*

Učinkovitost mirabegrona so ocenili v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja s simptomi urgentne mikcije in pogostnosti, z inkontinenco ali brez nje. Študije so zajele bolnice (72 %) in bolnike (28 %) s povprečno starostjo 59 let (razpon: od 18 do 95 let). Študijska populacija je obsegala približno 48 % oseb, ki predhodno niso prejemale antimuskarinskih zdravil, in približno 52 % oseb, predhodno že zdravljenih z antimuskarinskimi zdravili. V eni študiji je 495 bolnikov prejelo kontrolno zdravilno učinkovino (tolterodin v obliki s podaljšanim sproščanjem).

Soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila (1) sprememba povprečnega števila epizod inkontinence na 24 ur od izhodišča do konca zdravljenja in (2) sprememba povprečnega števila mikcij na 24 ur (na podlagi 3-dnevnega dnevnika mikcij) od izhodišča do konca zdravljenja. Mirabegron je oba soprimarna opazovana dogodka in sekundarne opazovane dogodke izboljšal statistično značilno bolj kot placebo (glejte preglednici 3 in 4).

### **Preglednica 3: Soprimarna opazovana dogodka in izbrani sekundarni končni dogodki učinkovitosti na koncu zdravljenja zbranih študij pri odraslih**

| Parameter                                                                  | Študije kumulativno<br>(046, 047, 074) |                      |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                                                                            | Placebo                                | Mirabegron<br>50 mg  |
| <b>Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I) (soprimarni)</b> |                                        |                      |
| n                                                                          | 878                                    | 862                  |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                              | 2,73                                   | 2,71                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                          | -1,10                                  | -1,49                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                    | --                                     | -0,40 (-0,58; -0,21) |
| Vrednost p                                                                 | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS) (soprimarni)</b>                |                                        |                      |
| n                                                                          | 1328                                   | 1324                 |

| Parameter                                                                                      | Študije kumulativno<br>(046, 047, 074) |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                                                                                                | Placebo                                | Mirabegron<br>50 mg  |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 11,58                                  | 11,70                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | -1,20                                  | -1,75                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                                        | --                                     | -0,55 (-0,75; -0,36) |
| Vrednost p                                                                                     | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečna količina urina na mikcijo (ml) (FAS) (sekundarni)</b>                             |                                        |                      |
| n                                                                                              | 1328                                   | 1322                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 159,2                                  | 159,0                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | 9,4                                    | 21,4                 |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                                        | --                                     | 11,9 (8,3; 15,5)     |
| Vrednost p                                                                                     | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečna raven urgentnih mikcij (FAS) (sekundarni)</b>                                     |                                        |                      |
| n                                                                                              | 1325                                   | 1323                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 2,39                                   | 2,42                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | -0,15                                  | -0,26                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                                        | --                                     | -0,11 (-0,16; -0,07) |
| Vrednost p                                                                                     | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečno število epizod urgentne inkontinence na 24 ur (FAS-I) (sekundarni)</b>            |                                        |                      |
| n                                                                                              | 858                                    | 834                  |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 2,42                                   | 2,42                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | -0,98                                  | -1,38                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                                        | --                                     | -0,40 (-0,57; -0,23) |
| Vrednost p                                                                                     | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Povprečno število epizod urgentne mikcije 3. ali 4. stopnje na 24 ur (FAS) (sekundarni)</b> |                                        |                      |
| n                                                                                              | 1324                                   | 1320                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 5,61                                   | 5,80                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | -1,29                                  | -1,93                |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                                        | --                                     | -0,64 (-0,89; -0,39) |
| Vrednost p                                                                                     | --                                     | < 0,001‡             |
| <b>Zadovoljstvo z zdravljenjem – vizualna analogna skala (FAS) (sekundarni)</b>                |                                        |                      |
| n                                                                                              | 1195                                   | 1189                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 4,87                                   | 4,82                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | 1,25                                   | 2,01                 |
| Povprečna razlika od placeba* (95-% IZ)                                                        | --                                     | 0,76 (0,52; 1,01)    |
| Vrednost p                                                                                     | --                                     | < 0,001†             |

Kumulativno prikazane študije obsegajo študijo 046 (EU/Avstralija), 047 (Severna Amerika [SA]) in 074 (EU/SA).

\* Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol in študijo.

† Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in brez korekcije za večkratne primerjave.

‡ Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – Full Analysis Set) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila in so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

IZ: interval zaupanja

**Preglednica 4: Soprimarna opazovana dogodka in izbrani sekundarni končni dogodki učinkovitosti na koncu zdravljenja za študije 046, 047 in 074 pri odraslih**

| Parameter                                                                  | Študija 046 |                  |                    | Študija 047 |                  | Študija 074 |                  |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
|                                                                            | Placebo     | Mirabegron 50 mg | Tolterodin ER 4 mg | Placebo     | Mirabegron 50 mg | Placebo     | Mirabegron 50 mg |
| <b>Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I) (soprimarni)</b> |             |                  |                    |             |                  |             |                  |
| n                                                                          | 291         | 293              | 300                | 325         | 312              | 262         | 257              |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                              | 2,67        | 2,83             | 2,63               | 3,03        | 2,77             | 2,43        | 2,51             |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                          | -1,17       | -1,57            | -1,27              | -1,13       | -1,47            | -0,96       | -1,38            |
| Povprečna razlika od placeba*                                              | --          | -0,41            | -0,10              | --          | -0,34            | --          | -0,42            |
| 95-% interval zaupanja                                                     | --          | (-0,72; -0,09)   | (-0,42; 0,21)      | --          | (-0,66; -0,03)   | --          | (-0,76; -0,08)   |
| Vrednost p                                                                 | --          | 0,003‡           | 0,11               | --          | 0,026‡           | --          | 0,001‡           |
| <b>Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS) (soprimarni)</b>                |             |                  |                    |             |                  |             |                  |
| n                                                                          | 480         | 473              | 475                | 433         | 425              | 415         | 426              |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                              | 11,71       | 11,65            | 11,55              | 11,51       | 11,80            | 11,48       | 11,66            |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                          | -1,34       | -1,93            | -1,59              | -1,05       | -1,66            | -1,18       | -1,60            |
| Povprečna razlika od placeba*                                              | --          | -0,60            | -0,25              | --          | -0,61            | --          | -0,42            |
| 95-% interval zaupanja                                                     | --          | (-0,90; -0,29)   | (-0,55; 0,06)      | --          | (-0,98; -0,24)   | --          | (-0,76; -0,08)   |
| Vrednost p                                                                 | --          | < 0,001‡         | 0,11               | --          | 0,001‡           | --          | 0,015‡           |

| Parameter                                                                           | Študija 046 |                     |                       | Študija 047 |                     | Študija 074 |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
|                                                                                     | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg |
| <b>Povprečna količina urina na mikcijo (ml) (FAS) (sekundarni)</b>                  |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                                   | 480         | 472                 | 475                   | 433         | 424                 | 415         | 426                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                       | 156,7       | 161,1               | 158,6                 | 157,5       | 156,3               | 164,0       | 159,3               |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                   | 12,3        | 24,2                | 25,0                  | 7,0         | 18,2                | 8,3         | 20,7                |
| Povprečna razlika od placeba*                                                       | --          | 11,9                | 12,6                  | --          | 11,1                | --          | 12,4                |
| 95-% interval zaupanja                                                              | --          | (6,3; 17,4)         | (7,1; 18,2)           | --          | (4,4; 17,9)         | --          | (6,3; 18,6)         |
| Vrednost p                                                                          | --          | < 0,001‡            | < 0,001†              | --          | 0,001‡              | --          | < 0,001‡            |
| <b>Povprečna raven urgentnih mikcij (FAS) (sekundarni)</b>                          |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                                   | 480         | 472                 | 473                   | 432         | 425                 | 413         | 426                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                       | 2,37        | 2,40                | 2,41                  | 2,45        | 2,45                | 2,36        | 2,41                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                   | -0,22       | -0,31               | -0,29                 | -0,08       | -0,19               | -0,15       | -0,29               |
| Povprečna razlika od placeba*                                                       | --          | -0,09               | -0,07                 | --          | -0,11               | --          | -0,14               |
| 95-% interval zaupanja                                                              | --          | (-0,17; -0,02)      | (-0,15; 0,01)         | --          | (-0,18; -0,04)      | --          | (-0,22; -0,06)      |
| Vrednost p                                                                          | --          | 0,018†              | 0,085                 | --          | 0,004†              | --          | < 0,001§            |
| <b>Povprečno število epizod urgentne inkontinence na 24 ur (FAS-I) (sekundarni)</b> |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                                   | 283         | 286                 | 289                   | 319         | 297                 | 256         | 251                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                       | 2,43        | 2,52                | 2,37                  | 2,56        | 2,42                | 2,24        | 2,33                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                   | -1,11       | -1,46               | -1,18                 | -0,89       | -1,32               | -0,95       | -1,33               |
| Povprečna razlika od placeba*                                                       | --          | -0,35               | -0,07                 | --          | -0,43               | --          | -0,39               |
| 95-% interval zaupanja                                                              | --          | (-0,65; -0,05)      | (-0,38; 0,23)         | --          | (-0,72; -0,15)      | --          | (-0,69; -0,08)      |
| Vrednost p                                                                          | --          | 0,003†              | 0,26                  | --          | 0,005†              | --          | 0,002§              |

| Parameter                                                                                      | Študija 046 |                     |                       | Študija 047 |                     | Študija 074 |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
|                                                                                                | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg | Placebo     | Mirabegron<br>50 mg |
| <b>Povprečno število epizod urgentne mikcije 3. ali 4. stopnje na 24 ur (FAS) (sekundarni)</b> |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                                              | 479         | 470                 | 472                   | 432         | 424                 | 413         | 426                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 5,78        | 5,72                | 5,79                  | 5,61        | 5,90                | 5,42        | 5,80                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | -1,65       | -2,25               | -2,07                 | -0,82       | -1,57               | -1,35       | -1,94               |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                  | --          | -0,60               | -0,42                 | --          | -0,75               | --          | -0,59               |
| 95-% interval zaupanja                                                                         | --          | (-1,02; -0,18)      | (-0,84; -0,00)        | --          | (-1,20; -0,30)      | --          | (-1,01; -0,16)      |
| Vrednost p                                                                                     | --          | 0,005†              | 0,050†                | --          | 0,001†              | --          | 0,007§              |
| <b>Zadovoljstvo z zdravljenjem – vizualna analogna skala (FAS) (sekundarni)</b>                |             |                     |                       |             |                     |             |                     |
| n                                                                                              | 428         | 414                 | 425                   | 390         | 387                 | 377         | 388                 |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                  | 4,11        | 3,95                | 3,87                  | 5,5         | 5,4                 | 5,13        | 5,13                |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                              | 1,89        | 2,55                | 2,44                  | 0,7         | 1,5                 | 1,05        | 1,88                |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                  | --          | 0,66                | 0,55                  | --          | 0,8                 | --          | 0,83                |
| 95-% interval zaupanja                                                                         | --          | (0,25; 1,07)        | (0,14; 0,95)          | --          | (0,4; 1,3)          | --          | (0,41; 1,25)        |
| Vrednost p                                                                                     | --          | 0,001†              | 0,008†                | --          | < 0,001†            | --          | < 0,001†            |

\* Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol in geografsko regijo.

† Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in brez korekcije za večkratne primerjave.

‡ Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

§ Ni statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – Full Analysis Set) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila in so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

Mirabegron 50 mg enkrat na dan je bil učinkovit ob prvem času merjenja 4. teden in je ostal učinkovit med celotnim 12-tedenskim obdobjem zdravljenja. Randomizirana dolgoročna študija, kontrolirana z zdravilno učinkovino, je pokazala, da se je učinkovitost ohranila med 1-letnim obdobjem zdravljenja.

### *Subjektivno izboljšanje mer zdravstvene kakovosti življenja*

V treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze je zdravljenje simptomov PASM z mirabegronom enkrat na dan v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšalo zadovoljstvo z zdravljenjem in moteči vpliv simptomov (meri zdravstvene kakovosti življenja).

### *Učinkovitost pri bolnikih s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM ali brez njega*

Učinkovitost je bila dokazana tako pri bolnikih s PASM, ki so predhodno prejeli antimuskarinsko zdravljenje, kot pri tistih, ki ga niso. Poleg tega se je mirabegron izkazal za učinkovitega pri bolnikih, ki so predhodno antimuskarinsko zdravljenje PASM končali zaradi nezadostne učinkovitosti (glejte preglednico 5).

**Preglednica 5: Soprimarni opazovani dogodki učinkovitosti pri odraslih bolnikih, ki so zaradi PASM predhodno prejeli antimuskarinsko zdravljenje**

| Parameter                                                                                                                    | Študije kumulativno<br>(046, 047, 074) |                  | Študija 046 |                  |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|-------------|------------------|-----------------------|
|                                                                                                                              | Placebo                                | Mirabegron 50 mg | Placebo     | Mirabegron 50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg |
| <b>Bolniki s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM</b>                                                               |                                        |                  |             |                  |                       |
| <b>Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I)</b>                                                                |                                        |                  |             |                  |                       |
| n                                                                                                                            | 518                                    | 506              | 167         | 164              | 160                   |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                                                | 2,93                                   | 2,98             | 2,97        | 3,31             | 2,86                  |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                                                            | -0,92                                  | -1,49            | -1,00       | -1,48            | -1,10                 |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                                                | --                                     | -0,57            | --          | -0,48            | -0,10                 |
| 95-% interval zaupanja                                                                                                       | --                                     | (-0,81; -0,33)   | --          | (-0,90; -0,06)   | (-0,52; 0,32)         |
| <b>Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS)</b>                                                                               |                                        |                  |             |                  |                       |
| n                                                                                                                            | 704                                    | 688              | 238         | 240              | 231                   |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                                                | 11,53                                  | 11,78            | 11,90       | 11,85            | 11,76                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                                                            | -0,93                                  | -1,67            | -1,06       | -1,74            | -1,26                 |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                                                | --                                     | -0,74            | --          | -0,68            | -0,20                 |
| 95-% interval zaupanja                                                                                                       | --                                     | (-1,01; -0,47)   | --          | (-1,12; -0,25)   | (-0,64; 0,23)         |
| <b>Bolniki s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM, ki so to zdravljenje končali zaradi nezadostne učinkovitosti</b> |                                        |                  |             |                  |                       |
| <b>Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I)</b>                                                                |                                        |                  |             |                  |                       |
| n                                                                                                                            | 336                                    | 335              | 112         | 105              | 102                   |
| Povprečna izhodiščna vrednost                                                                                                | 3,03                                   | 2,94             | 3,15        | 3,50             | 2,63                  |
| Povprečna sprememba od izhodišča*                                                                                            | -0,86                                  | -1,56            | -0,87       | -1,63            | -0,93                 |
| Povprečna razlika od placeba*                                                                                                | --                                     | -0,70            | --          | -0,76            | -0,06                 |
| 95-% interval zaupanja                                                                                                       | --                                     | (-1,01; -0,38)   | --          | (-1,32; -0,19)   | (-0,63; 0,50)         |
| <b>Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS)</b>                                                                               |                                        |                  |             |                  |                       |
| n                                                                                                                            | 466                                    | 464              | 159         | 160              | 155                   |

| Parameter                         | Študije kumulativno<br>(046, 047, 074) |                  | Študija 046 |                  |                       |
|-----------------------------------|----------------------------------------|------------------|-------------|------------------|-----------------------|
|                                   | Placebo                                | Mirabegron 50 mg | Placebo     | Mirabegron 50 mg | Tolterodin<br>ER 4 mg |
| Povprečna izhodiščna vrednost     | 11,60                                  | 11,67            | 11,89       | 11,49            | 11,99                 |
| Povprečna sprememba od izhodišča* | −0,86                                  | −1,54            | −1,03       | −1,62            | −1,11                 |
| Povprečna razlika od placeba*     | --                                     | −0,67            | --          | −0,59            | −0,08                 |
| 95-% interval zaupanja            | --                                     | (−0,99; −0,36)   | --          | (−1,15; −0,04)   | (−0,64; 0,47)         |

Kumulativno prikazane študije obsegajo študijo 046 (EU/Avstralija), 047 (Severna Amerika [SA]) in 074 (EU/SA).

- \* Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol, študijo, podskupino in podskupino interakcij zdravljenja za študije kumulativno ter povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol, geografsko regijo, podskupino in podskupino interakcij zdravljenja za študijo 046.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – Full Analysis Set) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila in so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

#### *Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja pri pediatričnih bolnikih*

Učinkovitost peroralne suspenzije in tablet mirabegrona so ocenili v 52-tedenski odprti, izhodiščno nadzorovani, multicentrični študiji titracije odmerkov za zdravljenje nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja pri pediatričnih bolnikih. Bolniki so imeli diagnozo nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja z nehotenimi kontrakcijami detruzorja s povišanjem tlaka detruzorja, višjim od 15 cm H<sub>2</sub>O. Pri bolnikih je bila izvedena čista intermitentna kateterizacija (CIC – clean intermittent catheterization). Bolniki s telesno maso 35 kg ali več so prejeli tablete, bolniki s telesno maso manj kot 35 kg (oziroma 35 kg ali več, ki niso mogli prenašati tablet) pa so prejeli peroralno suspenzijo. Vsi bolniki so mirabegron prejeli peroralno enkrat na dan s hrano. Začetni odmerek je bil 25-mg tableta ali 3–6 ml peroralne suspenzije (glede na maso bolnika). Ta odmerek je bil postopoma povečan na 50-mg tableto ali 6–11 ml peroralne suspenzije (glede na telesno maso). Obdobje titriranja odmerka je bilo največ 8-tedensko, sledilo pa mu je najmanj 52-tedensko obdobje vzdrževanja odmerka.

Mirabegron je prejelo skupno 86 bolnikov, starih od 3 do 18 let. 71 od teh bolnikov je bilo zdravljenih 24 tednov, 70 pa jih je zaključilo 52-tedensko zdravljenje. Skupno 68 bolnikov je imelo veljavne urodinamske meritve za ocenjevanje učinkovitosti. Študijska populacija je vključevala 39 (45,3 %) moških in 47 (54,7 %) žensk. Optimizirani vzdrževalni odmerek v študijski populaciji je vključeval 94 % bolnikov, ki so se zdravili z največjim odmerkom, in 6 % bolnikov, ki so se zdravili z začetnim odmerkom.

Najpogostejša (pri več kot 10 % vseh bolnikov) osnovna zdravstvena stanja, povezana z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, pri otrocih in mladostnikih, vključenih v študijo, so bila prirojena anomalija osrednjega živčevja (54,5 % oziroma 48,4 %), meninomielokela (27,3 % oziroma 19,4 %) in spina bifida (10,9 % oziroma 12,9 %). 12,9 % mladostnikov je imelo poškodbo hrbtenjače.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba od izhodišča pri največji cistometrični kapaciteti (MCC – maximum cystometric capacity) po 24 tednih zdravljenja z mirabegronom. Izboljšanja največje cistometrične kapacitete so bila opažena v vseh skupinah bolnikov (glejte preglednico 6).

**Preglednica 6: Primarni opazovani dogodek učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja**

| Parameter                                     | Otroci,<br>stari od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Povprečje (SD) | Mladostniki,<br>stari od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Povprečje (SD) |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Največja cistometrična kapaciteta (ml)</b> |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                           | 158,6 (94,5)                                                     | 238,9 (99,1)                                                           |
| 24. teden                                     | 230,7 (129,1)                                                    | 352,1 (125,2)                                                          |
| Sprememba od izhodišča                        | 72,0 (87,0)                                                      | 113,2 (82,9)                                                           |
| 95-% interval zaupanja                        | (45,2; 98,8)                                                     | (78,9; 147,4)                                                          |

\* N je število bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek in imeli veljavne vrednosti največje cistometrične kapacitete v izhodišču in 24. tednu.

Sekundarni končni dogodki učinkovitosti so bili sprememba od izhodišča pri skladnosti sečnega mehurja, število kontrakcij prekomerno aktivnega detruzorja, tlak detruzorja ob koncu polnjenja sečnega mehurja, volumen sečnega mehurja pred prvo kontrakcijo detruzorja, največja kateterizirana količina urina na dan ter število epizod uhajanja na dan po 24 tednih zdravljenja z mirabegronom (glejte preglednico 7).

**Preglednica 7: Sekundarni končni dogodki učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja**

| Parameter                                                                                    | Otroci,<br>stari od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Povprečje (SD) | Mladostniki,<br>stari od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Povprečje (SD) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Skladnost sečnega mehurja (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>                                     |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 14,5 (50,7)                                                      | 11,0 (10,0)                                                            |
| 24. teden                                                                                    | 29,6 (52,8)                                                      | 23,8 (15,3)                                                            |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | 14,6 (42,0)                                                      | 13,5 (15,0)                                                            |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (-0,3; 29,5)                                                     | (6,7; 20,4)                                                            |
| <b>Število kontrakcij prekomerno aktivnega detruzorja (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>       |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 3,0 (3,8)                                                        | 2,0 (2,9)                                                              |
| 24. teden                                                                                    | 1,0 (2,2)                                                        | 1,4 (2,3)                                                              |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | -1,8 (4,1)                                                       | -0,7 (3,8)                                                             |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (-3,2; -0,4)                                                     | (-2,4; 0,9)                                                            |
| <b>Tlak detruzorja (cm H<sub>2</sub>O) ob koncu polnjenja sečnega mehurja†</b>               |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 42,2 (26,2)                                                      | 38,6 (17,9)                                                            |
| 24. teden                                                                                    | 25,6 (21,2)                                                      | 27,8 (27,8)                                                            |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | -18,1 (19,9)                                                     | -13,1 (19,9)                                                           |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (-24,8; -11,3)                                                   | (-22,0; -4,3)                                                          |
| <b>Volumen sečnega mehurja pred prvo kontrakcijo detruzorja (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b> |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 115,8 (87,0)                                                     | 185,2 (121,2)                                                          |
| 24. teden                                                                                    | 207,9 (97,8)                                                     | 298,7 (144,4)                                                          |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | 93,1 (88,1)                                                      | 121,3 (159,8)                                                          |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (64,1; 122,1)                                                    | (53,8; 188,8)                                                          |
| <b>Največja kateterizirana količina urina na dan (ml)†</b>                                   |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 300,1 (105,7)                                                    | 367,5 (119,0)                                                          |
| 24. teden                                                                                    | 345,9 (84,6)                                                     | 449,9 (146,6)                                                          |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | 44,2 (98,3)                                                      | 81,3 (117,7)                                                           |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (13,2; 75,2)                                                     | (30,4; 132,3)                                                          |
| <b>Število epizod uhajanja na dan†</b>                                                       |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                          | 3,2 (3,7)                                                        | 1,8 (1,7)                                                              |
| 24. teden                                                                                    | 0,7 (1,2)                                                        | 0,9 (1,2)                                                              |
| Sprememba od izhodišča                                                                       | -2,0 (3,2)                                                       | -1,0 (1,1)                                                             |
| 95-% interval zaupanja                                                                       | (-3,2; -0,7)                                                     | (-1,5; -0,5)                                                           |

\* N je število bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek in imeli veljavne vrednosti največje cistometrične kapacitete v izhodišču in 24. tednu.

† Število bolnikov (otroci/mladostniki) z razpoložljivimi podatki za izhodišče in 24. teden; skladnost sečnega mehurja: n = 33/21; število kontrakcij prekomerno aktivnega detruzorja: n = 36/22; tlak detruzorja ob koncu polnjenja sečnega mehurja: n = 36/22; volumen sečnega mehurja pred prvo kontrakcijo detruzorja: n = 38/24; največja kateterizirana količina urina na dan: n = 41/23; število epizod uhajanja na dan: n = 26/21.

Opazovani dogodki, o katerih so v vprašalnikih poročali bolniki ali klinični zdravniki, so vključevali sprejemljivost, spremembo od izhodišča glede na vprašalnik o pediatrični inkontinenci (PIN-Q – Pediatric Incontinence Questionnaire), spremembo od izhodišča glede na lestvico bolnikovega splošnega vtisa o resnosti (PGI-S – Patient Global Impression of Severity Scale) in globalni klinični vtis sprememb (CGI-C – Clinician Global Impression of Change) (glejte preglednico 8).

**Preglednica 8: Opazovani dogodki pri pediatričnih bolnikih z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja, o katerih so v vprašalnikih poročali bolniki ali klinični zdravniki**

| Parameter                                                                          | Otroci,<br>stari od 3 do < 12 let<br>(N = 43)*<br>Povprečje (SD) | Mladostniki,<br>stari od 12 do < 18 let<br>(N = 25)*<br>Povprečje (SD) |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rezultat po vprašalniku o pediatrični inkontinenci (PIN-Q)</b>                  |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                | 30,8 (15,7)                                                      | 29,4 (14,6)                                                            |
| 24. teden                                                                          | 30,6 (15,2)                                                      | 25,2 (15,5)                                                            |
| Sprememba od izhodišča                                                             | 2,0 (10,5)                                                       | -4,9 (14,1)                                                            |
| 95-% interval zaupanja                                                             | (-2,4; 6,4)                                                      | (-11,3; 1,5)                                                           |
| <b>Skupni rezultat po lestvici bolnikovega splošnega vtisa o resnosti (PGI-S)†</b> |                                                                  |                                                                        |
| Izhodiščna vrednost                                                                | 2,2 (0,8)                                                        | 2,3 (0,9)                                                              |
| 24. teden                                                                          | 2,6 (0,8)                                                        | 3,0 (0,7)                                                              |
| Sprememba od izhodišča                                                             | 0,3 (1,2)                                                        | 0,6 (1,0)                                                              |
| 95-% interval zaupanja                                                             | (-0,1; 0,8)                                                      | (0,1; 1,0)                                                             |
| <b>Skupni globalni klinični vtis sprememb (CGI-C) v 24. tednu, N (%)†</b>          |                                                                  |                                                                        |
| Zelo veliko izboljšanje                                                            | 6 (14,6 %)                                                       | 10 (41,7 %)                                                            |
| Veliko izboljšanje                                                                 | 24 (58,5 %)                                                      | 7 (29,2 %)                                                             |
| Majhno izboljšanje                                                                 | 6 (14,6 %)                                                       | 5 (20,8 %)                                                             |
| Brez sprememb                                                                      | 4 (9,8 %)                                                        | 1 (4,2 %)                                                              |
| Majhno poslabšanje                                                                 | 1 (2,4 %)                                                        | 1 (4,2 %)                                                              |
| Veliko poslabšanje                                                                 | 0                                                                | 0                                                                      |
| Zelo veliko poslabšanje                                                            | 0                                                                | 0                                                                      |

\* N je število bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek in imeli veljavne vrednosti največje cistometrične kapacitete v izhodišču in 24. tednu.

† Število bolnikov (otroci/mladostniki) z razpoložljivimi podatki za izhodišče in 24. teden. Rezultat po vprašalniku PIN-Q: n = 24/21, skupni rezultat po lestvici PGI-S: n = 25/22; skupni CGI-C v 24. tednu: n = 41/24.

### *Pediatrična populacija*

#### *Prekomerno aktiven sečni mehur*

Učinkovitost tablet in peroralne suspenzije mirabegrona so ocenili v 12-tedenski, dvojno slepi, randomizirani, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji titracije zaporednih odmerkov za zdravljenje PASM pri pediatričnih bolnikih (starih od 5 do manj kot 18 let). Bolniki s telesno maso 35 kg ali več so prejeli tablete, bolniki s telesno maso manj kot 35 kg (oziroma 35 kg ali več, ki niso mogli pogoltniti tablet) pa so prejeli peroralno suspenzijo. Vsi bolniki so mirabegron prejeli peroralno enkrat na dan s hrano. Začetni odmerek je bil 25-mg tableta ali 3–6 ml peroralne suspenzije (glede na telesno maso bolnika). Ta odmerek je bil postopoma titriran na 50-mg tableto ali 6–11 ml peroralne suspenzije (glede na telesno maso bolnika). Titracija odmerka na večji odmerek se je izvedla po 4 tednih zdravljenja, razen če se je raziskovalec odločil drugače.

Študijsko zdravilo je prejelo skupno 23 otrok (starih od 5 do manj kot 12 let) in 3 mladostniki (stari od 12 do manj kot 18 let): 13 preiskovancev je prejelo placebo, 13 pa jih je prejelo mirabegron. Deset od 12 preiskovancev v skupini s placebom in 9 od 11 preiskovancev v skupini z mirabegronom je zaključilo študijo po 12 tednih zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba povprečnega števila mikcij na 24 ur od izhodišča po 12 tednih zdravljenja, kar se je ocenjevalo samo pri otrocih (starih od 5 do manj kot 12 let). Zaradi majhnega števila preiskovancev opazovanih dogodkov učinkovitosti ni bilo mogoče ustrezno oceniti, ugotovljeni rezultati pa so bili premalo prepričljivi.

Korigirana povprečna sprememba pogostnosti dogodkov mikcije na 24 ur od izhodišča do 12. tedna/konca zdravljenja po metodi najmanjših kvadratov (SEM) je pri otrocih, ki so prejeli placebo, znašala  $-3,84$  (0,89), pri otrocih, ki so prejeli mirabegron, pa  $-1,62$  (0,89). Povprečna razlika po metodi najmanjših kvadratov (SEM) med skupinama zdravljenja (placebo minus mirabegron) ni bila statistično značilna: 2,22 (1,34) (90-% IZ:  $-0,15$ ; 4,59;  $P = 0,121$ ).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zrnci za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem Betmiga za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri »zdravljenju idiopatskega prekomerno aktivnega sečnega mehurja« in »zdravljenju nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja« (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

#### *Tablete*

#### Odrasli

Po peroralni uporabi pri zdravih odraslih prostovoljcih se je mirabegron absorbiral tako, da je bila največja koncentracija v plazmi ( $C_{\max}$ ) dosežena v 3–4 urah. Absolutna biološka uporabnost se je povečala z 29 % pri odmerku 25 mg na 35 % pri odmerku 50 mg. Povprečna  $C_{\max}$  in AUC sta se v razponu odmerkov povečali več kot sorazmerno odmerku. V celotni populaciji odraslih moških in žensk je 2-kratno povečanje odmerka s 50 mg na 100 mg mirabegrona povečalo  $C_{\max}$  za približno 2,9-krat in  $AUC_{\tau}$  za približno 2,6-krat, 4-kratno povečanje odmerka s 50 mg na 200 mg mirabegrona pa je povečalo  $C_{\max}$  za približno 8,4-krat in  $AUC_{\tau}$  za približno 6,5-krat. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 7 dneh uporabe mirabegrona enkrat na dan. Po uporabi enkrat na dan je plazemska izpostavljenost mirabegronu v stanju dinamičnega ravnovesja približno dvakrat tolikšna kot po enkratnem odmerku.

#### *Tablete ali zrnca za peroralno suspenzijo*

#### Pediatrična populacija

Mediana vrednost  $T_{\max}$  mirabegrona po peroralni uporabi enega odmerka peroralne suspenzije ali tablet mirabegrona pri bolnikih po obroku je znašala 4–5 ur. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je mediana vrednost  $T_{\max}$  peroralne suspenzije ali tablet mirabegrona v stanju dinamičnega ravnovesja znašala 3–4 ure.

Biološka uporabnost zdravila v obliki peroralne suspenzije je manjša kot biološka uporabnost zdravila v obliki tablete. Razmerje srednje izpostavljenosti populacije ( $AUC_{\tau}$ ) peroralne suspenzije v primerjavi s tableto je znašalo približno 45 %.

### Vpliv hrane na absorpcijo

#### *Tablete*

### Odrasli

Sočasna uporaba 50-mg tablete z zelo mastnim obrokom je zmanjšala  $C_{\max}$  mirabegrona za 45 % in njegovo AUC za 17 %. Malo masten obrok je zmanjšal  $C_{\max}$  mirabegrona za 75 % in njegovo AUC za 51 %. V študijah 3. faze pri odraslih je bil mirabegron uporabljen tako s hrano kot brez nje in dokazali so, da je varen in učinkovit. Zato se lahko mirabegron v priporočenem odmerku uporabi s hrano ali brez nje.

*Tablete ali zrnca za peroralno suspenzijo*

### Pediatrična populacija

Model populacijske farmakokinetike je predvideval, da bodo bolniki, ki mirabegron prejmejo po obroku, imeli 44,7-% razmerje  $AUC_{\text{tau}}$  v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z enakim odmerkom, prejetim na tešče. Ta vrednost je skladna z rezultati vrednosti  $AUC_{\text{inf}}$  iz študije vpliva hrane z enkratnim odmerkom za mirabegron. V pediatrični študiji 3. faze se je mirabegron dajal s hrano, pri čemer sta bili dokazani varnost in učinkovitost. Priporočeni odmerki temeljijo na izpostavljenosti, ki se pričakuje po obroku. Zato morajo pediatrični bolniki priporočeni odmerek mirabegrona jemati s hrano.

### Porazdelitev

*Tablete*

### Odrasli

Mirabegron se izdatno porazdeli. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{\text{ss}}$ ) je približno 1670 l. Mirabegron je (približno 71 %) vezan na beljakovine v človeški plazmi in ima zmerno afiniteto za albumin in alfa-1-kisli glikoprotein. Mirabegron se porazdeli v eritrocite. *In vitro* je bila koncentracija  $^{14}\text{C}$ -mirabegrona v eritrocitih približno 2-krat večja kot v plazmi.

*Tablete ali zrnca za peroralno suspenzijo*

### Pediatrična populacija

Volumen porazdelitve mirabegrona je bil relativno velik in se je povečeval z večjo telesno maso v skladu z načeli alometrije na podlagi analize populacijske farmakokinetike. Starost, spol in populacija bolnikov niso imeli vpliva na volumen porazdelitve po upoštevanju morebitnih razlik v telesni masi.

### Biotransformacija

Mirabegron se presnovi po več poteh, ki vključujejo dealkilacijo, oksidacijo, (neposredno) glukuronidacijo in amidno hidrolizo. Mirabegron je po enem odmerku  $^{14}\text{C}$ -mirabegrona glavna snov v obtoku. V plazmi odraslih ljudi so ugotovili dva glavna presnovka; oba sta glukuronida 2. faze in predstavljata 16 % in 11 % celotne izpostavljenosti. Ta presnovka nista farmakološko aktivna.

Na podlagi *in vitro* študij ni verjetno, da bi mirabegron zaviral presnovo sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo encimi citokroma P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2E1. Mirabegron namreč v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral aktivnosti teh encimov. Prav tako ni induciral CYP1A2 ali CYP3A. Transporta zdravil z OCT mirabegron predvidoma ne zavre klinično pomembno.

Študije *in vitro* sicer kažejo vlogo CYP2D6 in CYP3A4 v oksidativni presnovi mirabegrona, toda rezultati *in vivo* kažejo, da imata ta izoenzima v celotnem odstranjevanju majhno vlogo. Študije *in vitro* in *ex vivo* so pokazale, da so v presnovo mirabegrona poleg CYP3A4 in CYP2D6 vključene še butirilholinesteraza, UGT in morda alkoholna dehidrogenaza (ADH).

#### *Polimorfizem CYP2D6*

Mirabegron so preučili pri zdravih odraslih osebah, ki so genotipsko slabi metabolizatorji substratov CYP2D6 (to je nadomestni kazalnik zavrtja CYP2D6). Po enkratnem odmerku 160 mg mirabegrona s takojšnjim sproščanjem je bila povprečna  $C_{max}$  pri teh preiskovancih za 14 % večja,  $AUC_{inf}$  pa za 19 % večja kot pri dobrih metabolizatorjih. To kaže, da genetski polimorfizem CYP2D6 le malo vpliva na povprečno plazemsko izpostavljenost mirabegronu. Medsebojnega delovanja mirabegrona z znanim zaviralcem CYP2D6 ni pričakovati in ni bilo raziskano. Med uporabo mirabegrona z zaviralci CYP2D6 ali pri odraslih bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2D6, njegovega odmerka ni treba prilagoditi.

#### Izločanje

##### *Tablete*

##### Odrasli

Celotni telesni očistek ( $CL_{tot}$ ) iz plazme je približno 57 l/h. Terminalni eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) je približno 50 ur. Ledvični očistek ( $CL_R$ ) je približno 13 l/h in pomeni skoraj 25 %  $CL_{tot}$ . Izločanje mirabegrona skozi ledvice poteka predvsem z aktivno tubularno sekrecijo, obenem z glomerularno filtracijo. Izločanje nespremenjenega mirabegrona v urinu je odvisno od odmerka in sega od približno 6,0 % po dnevnem odmerku 25 mg do 12,2 % po dnevnem odmerku 100 mg. Po uporabi 160 mg  $^{14}C$ -mirabegrona pri zdravih odraslih prostovoljcih se je približno 55 % radioaktivnosti pojavilo v urinu in 34 % v blatu. Na račun nespremenjenega mirabegrona je šlo 45 % radioaktivnosti v urinu; to kaže na prisotnost presnovkov. Večina radioaktivnosti v blatu je šla na račun nespremenjenega mirabegrona.

##### *Tablete ali zrnca za peroralno suspenzijo*

#### Pediatrična populacija

Predvidevalo se je, da se bo očistek mirabegrona povečeval z večjo telesno maso v skladu z načeli alometrije na podlagi analize populacijske farmakokinetike. Na parameter navideznega očistka so znatno vplivali odmerki, farmacevtska oblika in vpliv hrane na relativno biološko uporabnost. Vrednosti navideznega očistka so bile zaradi teh učinkov na biološko uporabnost zelo spremenljive, vendar na splošno podobne pri otrocih in odraslih, kljub razlikam v telesni masi.

#### Starost

##### *Tablete*

##### Odrasli

$C_{max}$  in  $AUC$  mirabegrona in njegovih presnovkov sta bili po večkratnih peroralnih odmerkih pri starejših prostovoljcih ( $\geq 65$  let) podobni kot pri mlajših prostovoljcih (18–45 let).

### *Tablete ali zrnca za peroralno suspenzijo*

#### Pediatrična populacija

Pri bolnikih, starih od 3 do 18 let, se ni predvidevalo, da bi starost imela kakršen koli vpliv na ključne farmakokinetične parametre mirabegrona po upoštevanju razlik v telesni masi. Modeli, ki vključujejo starost, niso privedli do znatnih izboljšanj farmakokinetičnega modela pediatrične populacije, kar kaže, da je bila vključitev telesne mase zadostna za obravnavo razlik pri farmakokinetiki mirabegrona zaradi starosti.

#### Spol

#### *Tablete*

#### Odrasli

$C_{\max}$  in AUC sta približno 40 % do 50 % večja pri ženskah kot pri moških. Razlike  $C_{\max}$  in AUC med spoloma so posledica razlik v telesni masi in biološki uporabnosti.

### *Tablete ali zrnca za peroralno suspenzijo*

#### Pediatrična populacija

Spol ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko mirabegrona pri pediatrični populaciji v starosti od 3 do 18 let.

#### Rasa

Rasa ne vpliva na farmakokinetiko mirabegrona.

#### Okvara ledvic

Pri odraslih prostovoljcih z blago okvaro ledvic (oGF-MDRD od 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sta bili povprečna  $C_{\max}$  in AUC mirabegrona po enkratnem odmerku 100 mg mirabegrona za 6 % ( $C_{\max}$ ) oz. 31 % (AUC) večji kot pri odraslih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic. Pri odraslih prostovoljcih z zmerno okvaro ledvic (oGF-MDRD od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila  $C_{\max}$  za 23 % večja in AUC za 66 % večja. Pri odraslih prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (oGF-MDRD od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je bila povprečna  $C_{\max}$  za 92 % večja in AUC za 118 % večja. Mirabegron ni raziskan pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (oGF < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo.

#### Okvara jeter

Pri odraslih prostovoljcih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) sta bili povprečna  $C_{\max}$  in AUC mirabegrona po enkratnem odmerku 100 mg mirabegrona za 9 % ( $C_{\max}$ ) oz. 19 % (AUC) večji kot pri odraslih prostovoljcih z normalnim delovanjem jeter. Pri odraslih prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) je bila povprečna  $C_{\max}$  za 175 % večja in povprečna AUC za 65 % večja. Mirabegron ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ugotovitve predkliničnih študij o ciljnih organih toksičnosti se skladajo s kliničnimi opažanji. Pri podganah so ugotovili prehodno zvišanje jetrnih encimov in spremembe hepatocitov (nekrozo in zmanjšanje glikogenskih delcev). Prav tako so opazili znižane ravni leptina v plazmi. Pri podganah, kuncih, psih in opicah so ugotovili povečanje srčne frekvence. Študije genotoksičnosti in kancerogenosti *in vivo* niso pokazale genotoksičnega ali kancerogenega potenciala.

Mirabegron ni imel vidnega vpliva na ravni gonadotropnih ali spolnih steroidnih hormonov. Poleg tega med uporabo subletalnih odmerkov (ekvivalent človeškega odmerka je bil več kot 19-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri človeku (MHRD – maximum human recommended dose)) niso opazili nobenega vpliva na plodnost. Glavne ugotovitve fetalno embriorazvojnih študij na kuncih pri 36-krat večji sistemski izpostavljenosti kot pri MHRD so vključevale malformacije srca (razširjena aorta, kardiomegalija). Poleg tega so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 14-krat večja kot pri MHRD, pri kuncih opazili malformacije pljuč (odsotnost dodatnega režnja v pljučih) in povečanje izgub po implantaciji, medtem ko so pri podganah pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 22-krat višja kot pri MHRD, opazili reverzibilne učinke na okostenelost (valovita rebra, zapoznena osifikacija, zmanjšano število okostenelih reber, dlančnic ali stopalnic). Embriofetalno toksičnost so opazili pri odmerkih, ki so bili povezani s toksičnostjo za mater. Kardiovaskularne malformacije, ki so jih opazili pri kuncih, so bile posredovane prek aktivacije adrenergičnih receptorjev beta 1.

Celoten varnostni profil, opažen pri mladih podganah je bil primerljiv s tistim, opaženim pri odraslih živalih. Pri mladih podganah, ki so 13 tednov peroralno prejemale mirabegron, je prišlo do zvišanja vrednosti jetrnih encimov s povečanjem mase jeter brez izsledkov histopatoloških preiskav pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 12-krat višja kot pri predvideni sistemski izpostavljenosti pri otrocih. Študije varnosti večkratnih odmerkov pri mladih podganah niso pokazale učinka na telesni razvoj ali spolno dozorevanje. Uporaba mirabegrona od odstavitve do spolnega dozorevanja ni imela učinka na sposobnost parjenja, plodnost ali embrio-fetalni razvoj. Uporaba mirabegrona je povečala lipolizo in uživanje hrane ter zmanjšala pridobivanje telesne mase pri mladih podganah.

Farmakokinetične študije z radioaktivno označenim mirabegronom so pokazale, da se matična spojina in/ali njeni presnovki izločajo v mleku podgan v koncentraciji, ki je približno 1,7-krat večja od koncentracije v plazmi 4 ure po uporabi (glejte poglavje 4.6).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev polistiren sulfonat  
klorovodikova kislina, razredčena  
ksantan gumi  
hipromeloza  
manitol (E421)  
magnezijev stearat  
kalijev acesulfamat  
metil parahidroksibenzoat (E218)  
etil parahidroksibenzoat (E214)  
simetikon  
silicijev dioksid, koloidni hidratirani

## 6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## 6.3 Rok uporabnosti

### Neodprta plastenka

3 leta

### Po rekonstituciji

Rekonstituirano suspenzijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C največ 28 dni od datuma, ko se suspenzija pripravi. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Platenko shranjujte v neodprtem mošnjičku za zagotovitev zaščite pred vlago, dokler ni čas za rekonstitucijo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem so na voljo v dveh pakiranjih, ki sta dobavljeni z več komponentami za rekonstitucijo. Eno pakiranje vsebuje:

- V škatli: mošnjiček, 5-mililitrska brizga za peroralno dajanje, nastavek in navodilo za uporabo
- V mošnjičku: merica, rumenorjava plastenka iz polietilen tereftalata (PET) (118 ml) z zaporko z navojem iz polipropilena (PP) in sušilno sredstvo

Drugo pakiranje vsebuje:

- V škatli: mošnjiček, 5-mililitrska brizga za peroralno dajanje, nastavek in navodilo za uporabo
- V mošnjičku: rumenorjava plastenka iz polietilen tereftalata (PET) (118 ml) z zaporko z navojem iz polipropilena (PP) in sušilno sredstvo

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Merica ima oznake po 10 ml (največ 60 ml), brizga za peroralno dajanje pa oznake po 0,1 ml in 0,5 ml (največ 5 ml).

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Brizgo za peroralno dajanje in nastavek hranite v čistem in suhem stanju ter ju zaščitite pred sončno svetlobo in toploto.

Uporabite merico (če je priložena), da opravite rekonstitucijo zrnca pred dajanjem (navodila za rekonstitucijo najdete v nadaljevanju). Po rekonstituciji s 100 ml vode je peroralna suspenzija bledorjavkasto rumena.

Po rekonstituciji zrnca plastenko pred vsako uporabo močno stresajte 1 minuto. Za merjenje in dajanje ustreznega odmerka je treba brizgo za peroralno dajanje, ki je priložena zdravilu Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem, uporabiti z nastavkom.

#### Navodila za rekonstitucijo

1. Odprite škatlo in iz nje vzemite mošnjiček, brizgo in nastavek. Platenko shranjujte v neodprtem mošnjičku, dokler ni čas za rekonstitucijo.
2. Ko ste pripravljeni na rekonstitucijo, odprite mošnjiček in iz nje vzemite plastenko in merico.
3. Prazen mošnjiček in sušilno sredstvo zavržite. Sušilnega sredstva ne pogoltnite.
4. Nekajkrat potolcite po vrhu zaprte plastenke, da sprostite zrnca.
5. Platenko postavite na ravno površino in odstranite zaporko.
6. Odmerite skupno 100 ml vode in jo natočite v plastenko. Če je priložena merica, z njo odmerite 50 ml vode in jo natočite v plastenko. Z merico znova odmerite 50 ml vode in jo natočite v plastenko.
7. Na plastenko znova namestite zaporko. Platenko takoj močno stresajte 1 minuto, nato jo pustite stati od 10 do 30 minut. Nato jo znova močno stresajte 1 minuto.
8. Na oznako plastenke zabeležite datum po 28 dneh od datuma rekonstrukcije.
9. Platenko postavite na ravno površino in odstranite zaporko.
10. Nastavek trdno pritisnite v vrat plastenke.
11. Prepričajte se, da je vrh nastavka poravnán z vrhom vratu plastenke. Nastavek mora v vratu plastenke ostati nameščen do konca 28-dnevnega obdobja uporabnosti.
12. Na plastenko znova namestite zaporko.

#### Čiščenje brizge za peroralno dajanje

Brizgo za peroralno dajanje po uporabi očistite s toplo vodo.

Brizgo za peroralno dajanje je po prvem odprtju mogoče uporabljati celotno 28-dnevno obdobje uporabnosti (glejte poglavje 6.3).

#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Morebitno preostalo zdravilo zavržite 28 dni po rekonstituciji.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. december 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2017

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
mirabegron

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 25 mg mirabegrona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 tablet s podaljšanim sproščanjem  
20 tablet s podaljšanim sproščanjem  
30 tablet s podaljšanim sproščanjem  
50 tablet s podaljšanim sproščanjem  
60 tablet s podaljšanim sproščanjem  
90 tablet s podaljšanim sproščanjem  
100 tablet s podaljšanim sproščanjem  
200 tablet s podaljšanim sproščanjem

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Tableto pogoltnite celo. Ne je zdrobiti.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/12/809/001 | 10 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/002 | 20 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/003 | 30 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/004 | 60 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/005 | 90 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/006 | 200 tablet s podaljšanim sproščanjem |
| EU/1/12/809/015 | 50 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/016 | 100 tablet s podaljšanim sproščanjem |

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

betmiga 25 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
mirabegron

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 50 mg mirabegrona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 tablet s podaljšanim sproščanjem  
20 tablet s podaljšanim sproščanjem  
30 tablet s podaljšanim sproščanjem  
50 tablet s podaljšanim sproščanjem  
60 tablet s podaljšanim sproščanjem  
90 tablet s podaljšanim sproščanjem  
100 tablet s podaljšanim sproščanjem  
200 tablet s podaljšanim sproščanjem

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Tableto pogoltnite celo. Ne je zdrobiti.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| EU/1/12/809/008 | 10 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/009 | 20 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/010 | 30 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/011 | 60 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/012 | 90 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/013 | 200 tablet s podaljšanim sproščanjem |
| EU/1/12/809/017 | 50 tablet s podaljšanim sproščanjem  |
| EU/1/12/809/018 | 100 tablet s podaljšanim sproščanjem |

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

betmiga 50 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
mirabegron

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
mirabegron

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

### ŠKATLA

#### 1. IME ZDRAVILA

Betmiga 8 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem  
mirabegron

#### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena plastenka vsebuje 830 mg mirabegrona.  
Po rekonstituciji ena plastenka vsebuje 105 ml peroralne suspenzije. 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 8 mg mirabegrona.

#### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje (E214) in (E218).

Za več informacij glejte navodilo.

#### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem  
1 plastenka vsebuje 8,3 g zrnca.  
1 plastenka in 1 merica v mošnjičku, 5-mililitrska brizga za peroralno dajanje, 1 nastavek.  
105 ml

#### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo po rekonstituciji s 100 ml vode.  
Pred vsako uporabo močno stresajte 1 minuto.

#### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

#### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano suspenzijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C največ 28 dni od rekonstitucije. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenke hranite v neodprtem mošnjičku za zagotovitev zaščite pred vlago, dokler ni čas za rekonstitucijo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavrzite po 28 dneh.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

betmiga 8 mg/ml

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA NOTRANJI OVOJNINI**

**MOŠNJIČEK**

**1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 8 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem  
mirabegron

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem

1 plastenka  
105 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenke shranjujte v neodprtem mošnjičku, dokler ni čas za rekonstitucijo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 8 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem  
mirabegron

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena plastenka vsebuje 830 mg mirabegrona.

Po rekonstituciji ena plastenka vsebuje 105 ml peroralne suspenzije. 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 8 mg mirabegrona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje etil parahidroksibenzoat (E214) in metil parahidroksibenzoat (E218).  
Za več informacij glejte navodilo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Za peroralno uporabo po rekonstituciji s 100 ml vode  
Pred vsako uporabo močno stresajte 1 minuto.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano suspenzijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C največ 28 dni od rekonstitucije. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

Zavržite po: \_\_\_\_\_

#### **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Plastenko shranjujte v neodprtem mošnjičku za zagotovitev zaščite pred vlago, dokler ni čas za rekonstitucijo.

#### **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo zavržite po 28 dneh.

#### **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

#### **13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

#### **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

#### **15. NAVODILA ZA UPORABO**

#### **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## **Navodilo za uporabo**

**Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**

**Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**

mirabegron

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Betmiga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Betmiga
3. Kako jemati zdravilo Betmiga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Betmiga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Betmiga in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Betmiga vsebuje učinkovino mirabegron. Je relaksant mišic mehurja (tako imenovani agonist adrenergičnih receptorjev beta 3). Deluje tako, da zmanjša aktivnost prekomerno aktivnega sečnega mehurja in zdravi s tem povezane simptome ter zmanjša nevrogeno prekomerno aktivnost detruzorja.

Zdravilo Betmiga uporabljamo za:

zdravljenje simptomov stanja, imenovanega prekomerno aktiven sečni mehur, pri odraslih.

- Ti simptomi vključujejo: nenadne potrebe po praznjenju mehurja (to imenujemo urgentna mikcija), potrebe po pogostejšem praznjenju mehurja, kot po navadi (to imenujemo povečana pogostost uriniranja), nezmožnosti za obvladovanje praznjenja mehurja (to imenujemo urgentna inkontinenca).
- zdravljenje stanja, imenovanega nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja, pri otrocih, starih od 3 do 18 let. Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja je stanje, pri katerem prihaja do nehotenih kontrakcij sečnega mehurja zaradi prirojene bolezni ali poškodbe živcev, ki nadzorujejo sečni mehur. Če se nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja ne zdravi, lahko privede do poškodb sečnega mehurja in/ali ledvic. Zdravilo Betmiga se uporablja za povečanje količine urina, ki jo lahko zadrži vaš sečni mehur, in zmanjšanje uhajanja urina.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Betmiga**

**Ne jemljite zdravila Betmiga**

- če ste alergični na mirabegron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate zelo visok neobvladan krvni tlak.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Betmiga se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če težko izpraznite mehur ali imate zmanjšan tok urina ali jemljete druga zdravila za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja ali nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja, kot so t.i. antiholinergična zdravila.
- če imate težave z ledvicami ali jetri. Zdravnik vam bo morda moral zmanjšati odmerek ali vam bo povedal, da ne smete jemati zdravila Betmiga, še posebej če jemljete druga zdravila, kot so itakonazol, ketokonazol (glivične okužbe), ritonavir (HIV/AIDS) ali klaritromicin (bakterijske okužbe). Povejte zdravniku, katera zdravila jemljete.
- če imate na EKG (zapisu delovanja srca) nepravilnost, znano kot podaljšanje intervala QT, ali če jemljete kakšna zdravila, za katera je znano, da povzročijo takšno podaljšanje. Taka zdravila so:
  - o zdravila, ki se uporabljajo za motnje srčnega ritma, kot so kinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid in amiodaron;
  - o zdravila za zdravljenje alergijskega rinitisa;
  - o antipsihotična zdravila (zdravila za duševne bolezni), npr. tioridazin, mesoridazin, haloperidol in klorpromazin;
  - o zdravila za zdravljenje okužb, kot so pentamidin, moksifloksacin, eritromicin in klaritromicin.

Zdravilo Betmiga lahko povzroči povišanje krvnega tlaka ali poslabšanje stanja krvnega tlaka, če ste kdaj imeli visok krvni tlak. Priporočljivo je, da vam zdravnik med jemanjem tega zdravila spremlja krvni tlak.

## **Otroci in mladostniki**

Varnost in učinkovitost zdravila Betmiga za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti še nista bili dokazani, zato tej populaciji tega zdravila ne dajajte.

Zdravilo Betmiga se ne sme uporabljati za zdravljenje nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja pri otrocih, mlajših od 3 let.

## **Druga zdravila in zdravilo Betmiga**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Betmiga lahko vpliva na delovanje drugih zdravil in druga zdravila lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

- Zdravniku morate povedati, če jemljete tioridazin (zdravilo za duševne bolezni), propafenon ali flekainid (zdravila za motnje srčnega ritma) ali imipramin ali dezipramin (zdravila za depresijo). Vaš zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek teh zdravil.
- Zdravniku morate povedati, če jemljete digoksin (zdravilo za zdravljenje srčnega popuščanja in motenj srčnega ritma). Zdravnik vam kontrolira koncentracijo tega zdravila v krvi. Če je koncentracija v krvi zunaj ustreznega razpona, vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek digoksina.
- Zdravniku morate povedati, če jemljete dabigatran eteksilat (zdravilo, ki pri bolnikih z motnjo srčnega utripa (atrijsko fibrilacijo) in dodatnimi ogrožajočimi dejavniki zmanjša nevarnost, da bi krvni strdek zamašil krvno žilo v možganih ali telesu). Zdravnik vam bo mogoče moral prilagoditi odmerek tega zdravila.

## **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, ne smete jemati zdravila Betmiga.

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. To zdravilo verjetno prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste jemali zdravilo Betmiga ali boste dojili. Obojega ne smete hkrati.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni informacij, ki bi kazale, da to zdravilo vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **3. Kako jemati zdravilo Betmiga**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Uporaba pri odraslih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem**

Priporočeni odmerek je ena 50-mg tableta, ki jo zaužijete enkrat na dan. Če imate težave z ledvicami ali jetri, vam bo zdravnik morda moral zmanjšati odmerek na eno 25-mg tableto, ki jo zaužijete enkrat na dan. Zdravilo morate vzeti s tekočino. Tableto morate pogoltniti celo. Tablete ne zdrobite in ne zgrizite. Zdravilo Betmiga lahko vzamete s hrano ali brez nje.

### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 18 let) z nevrogeno prekomerno aktivnostjo detruzorja**

To zdravilo zaužijte enkrat na dan. Zdravilo morate vzeti s tekočino. Tableto morate pogoltniti celo. Tablete ne zdrobite in ne zgrizite. Zdravilo Betmiga je treba vzeti s hrano. Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek je primeren za vas oz. vašega otroka. Zdravnik bo izračunal ustrezen odmerek za bolnika glede na njegovo telesno težo. Skrbno upoštevajte zdravnikova navodila.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Betmiga, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet, kot vam je naročil zdravnik, ali če je kdo drug pomotoma vzel vaše tablete, se za nasvet takoj obrnite na zdravnika, farmacevta ali bolnišnico.

Med simptomi prevelikega odmerjanja so lahko močno bitje srca, hitrejši srčni utrip ali zvišan krvni tlak.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Betmiga**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, vzemite pozabljeni odmerek, takoj ko se spomnite. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, preskočite izpuščen odmerek in nadaljujte z jemanje zdravila ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če pozabite več odmerkov, morate to povedati zdravniku in upoštevati, kar vam bo svetoval.

## Če ste prenehali jemati zdravilo Betmiga

Zdravljenja z zdravilom Betmiga ne prenehajte zgodaj, če ne opazite takojšnjega učinka. Sečni mehur lahko potrebuje nekaj časa za prilagoditev. Tablete jemljite še naprej. Ne prenehajte jih jemati, ko se vam stanje izboljša. Posledica prenehanja zdravljenja je lahko ponovitev simptomov prekomerno aktivnega sečnega mehurja ali nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja.

Ne prenehajte jemati zdravila Betmiga, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, kajti simptomi prekomerno aktivnega sečnega mehurja ali nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja se vam lahko ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med najresnejšimi neželenimi učinki je lahko neredno bitje srca (atrijska fibrilacija). Ta neželeni učinek se pojavlja občasno (pojavlja se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), a **če se pojavi, takoj nehajte jemati to zdravilo in poiščite nujno zdravniško pomoč.**

Povejte svojemu zdravniku, če se pojavijo glavoboli, zlasti nenadni, migreni podobni (utripajoči) glavoboli. Ti so lahko znak močno zvišanega krvnega tlaka.

Ostali neželeni učinki vključujejo:

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe delov sečil, po katerih potuje urin (okužbe urinarnega trakta)
- glavobol
- vrtoglavica
- hitrejši srčni utrip (tahikardija)
- občutek slabosti (navzea)
- zaprtje
- driska

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužba nožnice
- okužba sečnega mehurja (cistitis)
- zavedanje lastnega srčnega utripa (palpitacije)
- težave s srčnim ritmom (atrijska fibrilacija)
- težave z želodcem (dispepsija)
- okužba želodca (gastritis)
- srbenje, izpuščaj ali koprivnica (urtikarija, izpuščaj, makularni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pruritus)
- oteklost sklepov
- srbenje zunanjega ženskega spolovila ali nožnice (vulvovaginalni pruritus)
- zvišan krvni tlak
- zvišanje jetrnih encimov (GGT, AST in ALT)

**Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- oteklost vek (edem vek)

- oteklost ustnic (edem ustnic)
- vnetje drobnih žil, ki prizadene predvsem kožo (levkocitoklastični vaskulitis)
- drobne vijoličaste pike po koži (purpura)
- otekanje globljih plasti kože zaradi kopičenja tekočine, ki lahko prizadene kateri koli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali žrelom in lahko povzroči težave pri dihanju (angioedem)
- nezmožnost popolnega praznjenja mehurja (zastoj urina)

**Zelo redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- izredno visok krvni tlak (hipertenzivna kriza)

**Neznana pogostnost** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nespečnost
- zmedenost

Če imate zaporo sečnega mehurja ali jemljete druga zdravila za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja, lahko zdravilo Betmiga poveča nezmožnost praznjenja mehurja. Takoj obvestite zdravnika, če ne morete izprazniti sečnega mehurja.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Betmiga**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Betmiga**

- Učinkovina je mirabegron.
- Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Ena tableta vsebuje 25 mg mirabegrona.
- Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Ena tableta vsebuje 50 mg mirabegrona.
- Druge sestavine zdravila so:  
Jedro tablete: makrogoli, hidroksipropilceluloza, butilhidroksitoluen, magnezijev stearat

Filmska obloga: hipromeloza, makrogol, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172) (samo v 25 mg tabletah).

### **Izgled zdravila Betmiga in vsebina pakiranja**

Betmiga 25 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne, rjave filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama logo podjetja in "325" na isti strani.

Betmiga 50 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne, rumene filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama logo podjetja in "355" na isti strani.

Zdravilo Betmiga je na voljo v alu-alu pretisnih omotih, ki so v pakiranjih po 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ali 200 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nizozemska

### **Proizvajalec**

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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  
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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **Navodilo za uporabo**

### **Betmiga 8 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem mirabegron**

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Betmiga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Betmiga
3. Kako jemati zdravilo Betmiga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Betmiga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Betmiga in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Betmiga vsebuje učinkovino mirabegron. To je relaksant mišic mehurja (tako imenovani agonist adrenergičnih receptorjev beta 3), ki znižuje nevrogeno prekomerno aktivnost detruzorja.

Zdravilo Betmiga se uporablja za zdravljenje stanja, imenovanega nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja, pri otrocih, starih od 3 do 18 let. Nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja je stanje, pri katerem prihaja do nehotenih kontrakcij sečnega mehurja zaradi prirojene bolezni ali poškodbe živcev, ki nadzorujejo sečni mehur. Če se nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja ne zdravi, lahko privede do poškodb sečnega mehurja in/ali ledvic. Zdravilo Betmiga se uporablja za povečanje količine urina, ki jo lahko zadrži vaš sečni mehur, in zmanjšanje uhajanja urina.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Betmiga**

##### **Ne jemljite zdravila Betmiga**

- če ste alergični na mirabegron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate zelo visok nenadzorovan krvni tlak.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Betmiga se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom,

- če imate težave pri praznjenju sečnega mehurja ali imate šibek curek urina ali jemljete druga zdravila za zdravljenje nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja, na primer antiholinergična zdravila;
- če imate težave z ledvicami ali jetri. Zdravnik vam bo morda moral zmanjšati odmerek ali vam bo naročil, da zdravila Betmiga ne smete jemati, še posebej če jemljete tudi druga zdravila, kot so itrakonazol, ketokonazol (glivične okužbe), ritonavir (HIV/AIDS) ali klaritromicin (bakterijske okužbe). Zdravniku povejte, katera zdravila jemljete;
- če je pri vas EKG (spremljanje srčnega utripa) zaznal nepravilnost, ki se imenuje podaljšanje intervala QT, ali če jemljete kakšna zdravila, za katera je znano, da to stanje povzročijo:
  - o zdravila, ki se uporabljajo za motnje srčnega ritma, kot so kinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid in amiodaron;
  - o zdravila za zdravljenje alergijskega rinitisa;
  - o antipsihotična zdravila (zdravila za duševne bolezni), npr. tioridazin, mesoridazin, haloperidol in klorpromazin;
  - o zdravila za zdravljenje okužb, kot so pentamidin, moksifloksacin, eritromicin in klaritromicin.

Zdravilo Betmiga lahko povzroči povišanje krvnega tlaka ali poslabšanje stanja krvnega tlaka, če ste kdaj imeli visok krvni tlak. Priporočljivo je, da vam zdravnik med jemanjem tega zdravila spremlja krvni tlak.

### **Otroci in mladostniki**

Varnost in učinkovitost zdravila Betmiga pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti še nista bili dokazani, zato jim tega zdravila ne dajajte za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja.

Zdravilo Betmiga se ne sme uporabljati za zdravljenje nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja pri otrocih, mlajših od 3 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Betmiga**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Betmiga lahko vpliva na delovanje drugih zdravil in druga zdravila lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

- Obvestite zdravnika, če jemljete tioridazin (zdravilo za duševne bolezni), propafenon ali flekainid (zdravila za motnje srčnega ritma) ali imipramin ali dezipramin (zdravila za depresijo). Vaš zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek teh zdravil.
- Obvestite zdravnika, če jemljete digoksin (zdravilo za zdravljenje srčnega popuščanja in motenj srčnega ritma). Zdravnik vam kontrolira koncentracijo tega zdravila v krvi. Če je koncentracija v krvi zunaj ustreznega razpona, vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek digoksina.
- Obvestite zdravnika, če jemljete dabigatran eteksilat (zdravilo, ki pri bolnikih z motnjo srčnega utripa (atrijsko fibrilacijo) in dodatnimi ogrožajočimi dejavniki zmanjša nevarnost, da bi krvni strdek zamašil krvno žilo v možganih ali telesu). Zdravnik vam bo morda moral prilagoditi odmerek tega zdravila.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, ne smete jemati zdravila Betmiga.

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. To zdravilo verjetno prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste jemali zdravilo Betmiga ali boste dojili. Obojega ne smete hkrati.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni informacij, ki bi kazale, da to zdravilo vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### Zdravilo Betmiga vsebuje etil parahidroksibenzoat (E214), metil parahidroksibenzoat (E218) in natrij

Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 10 ml peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 3. Kako jemati zdravilo Betmiga

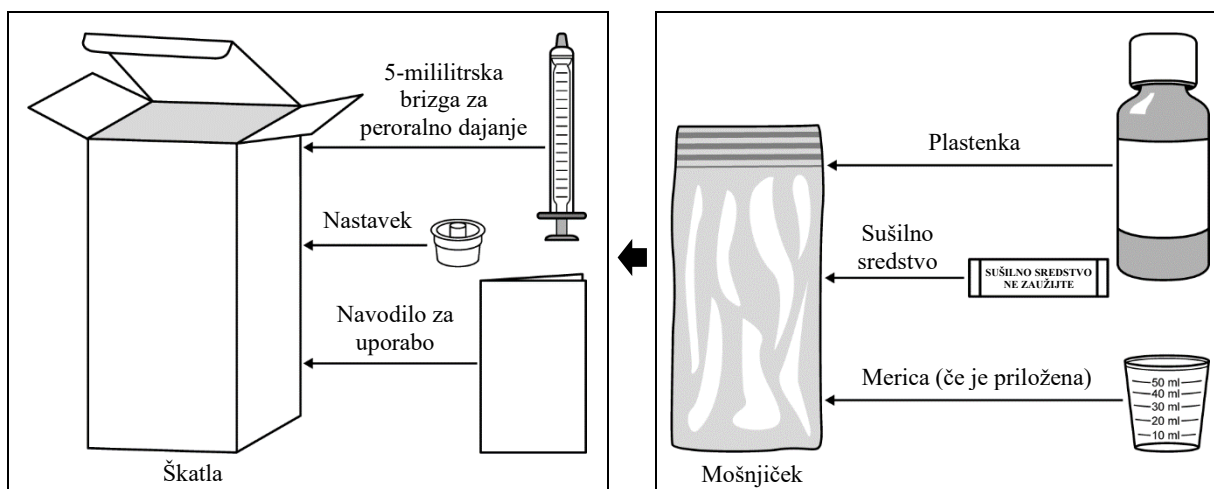
Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

To zdravilo zaužijte enkrat na dan. Zdravilo Betmiga je treba vzeti s hrano. Zdravnik vam bo povedal, kakšen odmerek je primeren za vas oz. vašega otroka. Zdravnik bo izračunal ustrezni odmerek za bolnika glede na njegovo telesno težo. Skrbno upoštevajte zdravnikova navodila.

### Kako jemati zdravilo Betmiga z brizgo za peroralno dajanje

Rekonstitucijo mora opraviti farmacevt, razen v primerih, v katerih farmacevt tega ne more storiti. V primerih, v katerih farmacevti ne morejo opraviti rekonstitucije, uporabite priloženo merico in izmerite količino vode, ki je potrebna za rekonstitucijo.

Z brizgo za peroralno dajanje in nastavkom, ki sta priložena zdravilu Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem, izmerite ustrezni odmerek. Če morate vzeti odmerek, večji od 5 ml na dan, morate brizgo za peroralno dajanje uporabiti dvakrat, da dovedete celotno količino enega odmerka. Vsebina pakiranja je navedena v nadaljevanju:



Opomba: Merica (če je priložena), plastenka in sušilno sredstvo so vloženi v mošnjiček. Mošnjiček je vложен v škatlo skupaj z brizgo za peroralno dajanje, nastavkom in navodilom za uporabo.

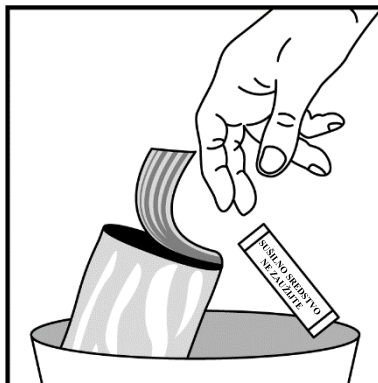
**Priprava za prvo uporabo plastenke z zdravilom Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem (z merico)**

Opomba: Če je farmacevt že opravil rekonstrukcijo, to poglavje preskočite in nadaljujte s spodnjim poglavjem »Pred vsakim peroralnim dajanjem«.

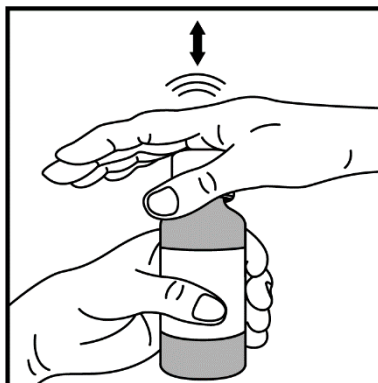
1.
  - Odprite škatlo in iz nje vzemite mošnjiček, brizgo in nastavke.
  - Platenko ohranite v neodprtem mošnjičku, dokler ni čas za rekonstrukcijo.
  - Odprite mošnjiček in iz njega vzemite plastenko in merico.



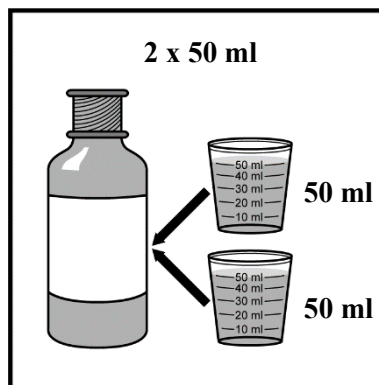
2.
  - Prazen mošnjiček in sušilno sredstvo zavržite. Sušilnega sredstva ne pogoltnite.



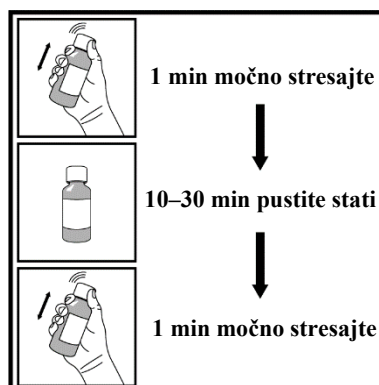
3.
  - Nekajkrat potolcite po vrhu zaprte plastenke, da sprostite zrnca.
  - Platenko postavite na ravno površino in odstranite zaporko.



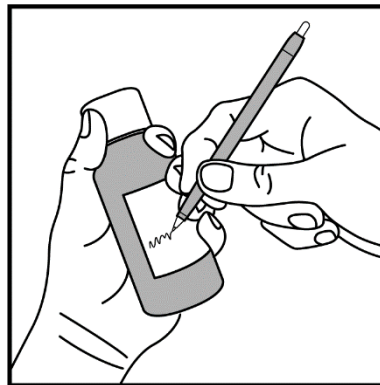
- 4.
- Z merico odmerite 50 ml vode in jo natočite v plastenko.
  - Z merico znova odmerite 50 ml vode in jo natočite v plastenko, da bo v njej skupno 100 ml vode.



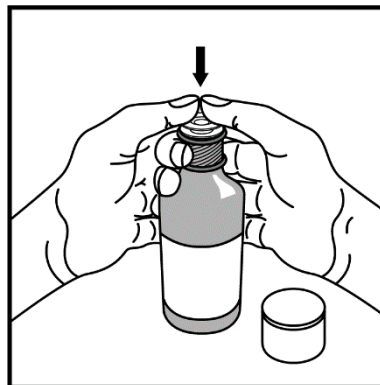
- 5.
- Na plastenko znova namestite zaporko.
  - Plastenko takoj močno stresajte 1 minuto, nato jo pustite stati od 10 do 30 minut.
  - Nato jo znova močno stresajte 1 minuto.



- 6.
- Na oznako plastenke zabeležite datum po 28 dneh od datuma rekonstrukcije.



- 7.
- Plastenko postavite na ravno površino in odstranite zaporko.
  - Nastavek trdno pritisknite v vrat plastenke.
  - Prepričajte se, da je vrh nastavka poravnan z vrhom vratu plastenke. Nastavek mora v vratu plastenke ostati nameščen do konca 28-dnevnega obdobja uporabnosti.
  - Na plastenko znova namestite zaporko.



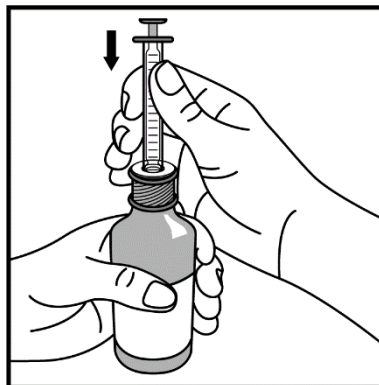
### **Pred vsakim peroralnim dajanjem**

Opomba: Platenko vsak dan 1 minuto močno stresajte, da zrnca ostanejo premešana v suspenziji.

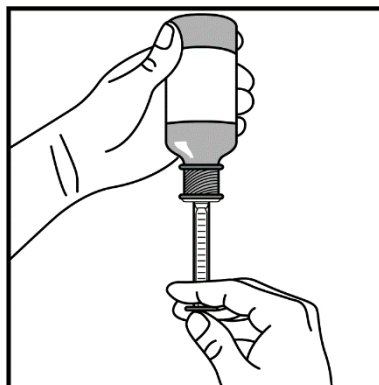
1.
  - Platenko močno stresajte 1 minuto.
  - Pustite jo stati, dokler na površini suspenzije ni več pene (približno od 1 do 2 minuti).



2.
  - S platenke odstranite zaporko.
  - Konico brizge za peroralno dajanje vstavite v osrednjo odprtino nastavka platenke tako, da se trdno namesti.
  - Ne povlecite bata brizge.

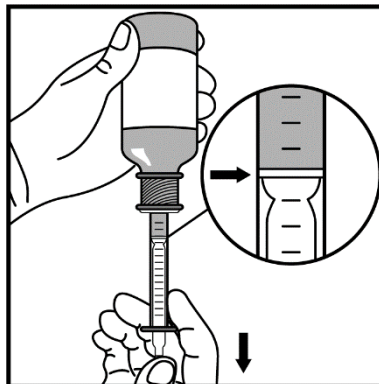


3.
  - Platenko in brizgo previdno obrnite na glavo.

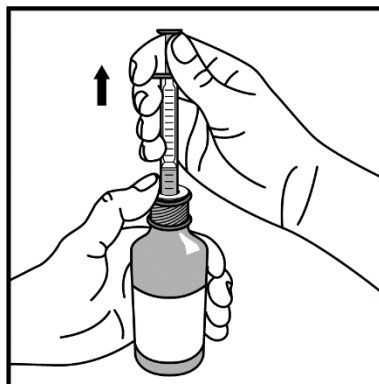


- 4.
- Počasi povlecite bat brizge, da iz plastenke, obrnjene na glavo, povlečete količino, ki jo je predpisal zdravnik. Zdravilo je treba vzeti v 1 uri od prenosa v brizgo.
  - Če vam je zdravnik predpisal več kot 5 ml, boste brizgo morali uporabiti dvakrat.

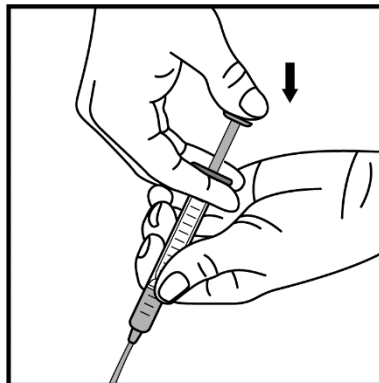
Če je predpisani odmerek na primer 8 ml, najprej uvelcite 5 ml in dovedite zdravilo, nato uvelcite 3 ml in znova dovedite zdravilo.



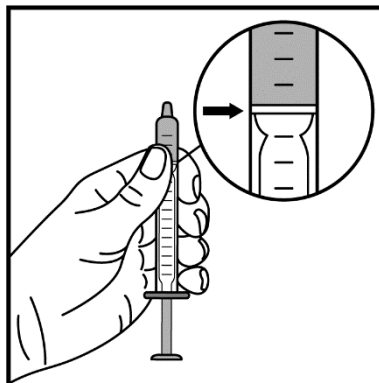
- 5.
- Brizgo pustite nameščeno in plastenko obrnite v pokončni položaj, pri čemer pazite, da se bat brizge ne premakne.
  - Brizgo nežno odstranite iz nastavka.
  - Po končanem dajanju odmerka zaprite plastenko z zaporko.



- 6.
- Če ste pomotoma izvlekli preveč zdravila, presežek odstranite.



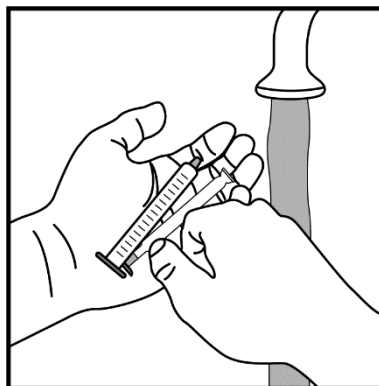
- 7.
- Prepričajte se, da ste odmerili ustrezno količino.



8. • Brizgo namestite v usta in nežno pritisnite bat, da dovedete zdravilo.



9. • Brizgo razstavite in jo izperite s toplo vodo.  
• Pred ponovno uporabo naj se posuši.



To zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Betmiga, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč zdravila Betmiga ali če je kdo drug pomotoma vzel zdravilo Betmiga, se za nasvet takoj obrnite na zdravnika, farmacevta ali bolnišnico.

Med simptomi prevelikega odmerjanja so lahko močno bitje srca, hitrejši srčni utrip ali zvišan krvni tlak.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Betmiga**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, vzemite pozabljeni odmerek, razen če je od časa za pozabljeni odmerek preteklo več kot 12 ur. Če je preteklo več kot 12 ur, pozabljeni odmerek preskočite in nadaljujte jemanje zdravila ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če pozabite več odmerkov, morate to povedati zdravniku in upoštevati, kar vam bo svetoval.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Betmiga**

Zdravljenja z zdravilom Betmiga ne prenehajte, če ne opazite takojšnjega učinka. Sečni mehur lahko potrebuje nekaj časa za prilagoditev. Zdravilo jemljite še naprej. Ne prenehajte ga jemati, ko se vam stanje izboljša. Posledica prenehanja zdravljenja je lahko ponovitev nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja.

Ne prenehajte jemati zdravila Betmiga, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, kajti nevrogena prekomerna aktivnost detruzorja se vam lahko ponovi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med najresnejšimi neželenimi učinki je lahko neredno bitje srca (atrijska fibrilacija). Ta neželeni učinek se pojavlja občasno (pojavlja se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), a **če se pojavi, takoj nehajte jemati to zdravilo in poiščite nujno zdravniško pomoč.**

Povejte svojemu zdravniku, če se vam pojavijo glavoboli, zlasti nenadni, migreni podobni (utripajoči) glavoboli. Lahko so znak močno zvišanega krvnega tlaka.

Ostali neželeni učinki vključujejo:

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe delov sečil, po katerih potuje urin (okužba urinarnega trakta)
- glavobol
- vrtoglavica
- hitrejši srčni utrip (tahikardija)
- občutek slabosti (navzea)
- zaprtje
- driska

**Občasni** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužba nožnice
- okužba sečnega mehurja (cistitis)
- zavedanje lastnega srčnega utripa (palpitacije)
- težave s srčnim ritmom (atrijska fibrilacija)
- težave z želodcem (dispepsija)
- okužba želodca (gastritis)
- srbenje, izpuščaj ali koprivnica (urtikarija, izpuščaj, makularni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pruritus)
- oteklost sklepov
- srbenje zunanjega ženskega spolovila ali nožnice (vulvovaginalni pruritus)
- zvišan krvni tlak
- zvišanje jetrnih encimov (GGT, AST in ALT)

**Redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- oteklost vek (edem vek)
- oteklost ustnic (edem ustnic)
- vnetje drobnih žil, ki prizadene predvsem kožo (levkocitoklastični vaskulitis)
- drobne vijoličaste pike po koži (purpura)
- otekanje globljih plasti kože zaradi kopičenja tekočine, ki lahko prizadene kateri koli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali žrelom, in lahko povzroči težave pri dihanju (angioedem)
- nezmožnost popolnega izpraznjenja mehurja (zastoj urina)

**Zelo redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- izjemno visok krvni tlak (hipertenzivna kriza)

**Neznana pogostnost** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- nespečnost
- zmedenost

Če imate zaporo sečnega mehurja ali jemljete druga zdravila za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja, lahko zdravilo Betmiga povzroči nezmožnost praznjenja mehurja. Takoj obvestite zdravnika, če ne morete izprazniti sečnega mehurja.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Betmiga**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, mošnjičku ali plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Platenko shranjujte v neodprtem mošnjičku za zagotovitev zaščite pred vlago, dokler ni čas za rekonstitucijo.

Brizgo za peroralno dajanje hranite v čistih in suhih pogojih ter zaščiteno pred sončno svetlobo in toploto.

Rekonstituirano suspenzijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C največ 28 dni od datuma, ko se suspenzija pripravi. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Morebitno preostalo zdravilo zavržite 28 dni po rekonstituciji.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Betmiga**

- Učinkovina je mirabegron. Ena platenka zrnc za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem vsebuje 830 mg mirabegrona. Po rekonstituciji ena platenka vsebuje 105 ml peroralne suspenzije. 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 8 mg mirabegrona.
- Druge sestavine zdravila so metil parahidroksibenzoat (E218), etil parahidroksibenzoat (E214), natrijev polistiren sulfonat, klorovodikova kislina (razredčena), ksantan gumi, hipromeloza, manitol (E421), magnezijev stearat, kalijev acesulfamat, simetikon, silicijev dioksid (koloidni hidratirani). Glejte poglavje 2 »Zdravilo Betmiga vsebuje etil parahidroksibenzoat (E214), metil parahidroksibenzoat (E218) in natrij«.

## **Izgled zdravila Betmiga in vsebina pakiranja**

Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem so rumenkasto bela zrnca. Po rekonstituciji je peroralna suspenzija bledorjavkasto rumene barve.

Betmiga zrnca za peroralno suspenzijo s podaljšanim sproščanjem so na voljo v dveh pakiranjih, ki sta dobavljeni z več komponentami za rekonstitucijo. Eno pakiranje vsebuje:

- V škatli: mošnjiček, 5-mililitrska brizga za peroralno dajanje, nastavek in navodilo za uporabo
- V mošnjičku: merica, rumenorjava plastenka iz polietilen tereftalata (PET) (118 ml) z zaporko z navojem iz polipropilena (PP) in sušilno sredstvo

Drugo pakiranje vsebuje:

- V škatli: mošnjiček, 5-mililitrska brizga za peroralno dajanje, nastavek in navodilo za uporabo
- V mošnjičku: rumenorjava plastenka iz polietilen tereftalata (PET) (118 ml) z zaporko z navojem iz polipropilena (PP) in sušilno sredstvo

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

## **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**Latvija**

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

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: + 30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401300

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<https://www.ema.europa.eu>.