

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 25 mg mirabegronu.

Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu:
Każda tabletka zawiera 50 mg mirabegronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Betmiga 25 mg tabletki:
Owalna, brązowa tabletka, z wytłoczonym logo firmy i symbolem „325” po tej samej stronie.

Betmiga 50 mg tabletki:
Owalna, żółta tabletka, z wytłoczonym logo firmy i symbolem „355” po tej samej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych

Produkt leczniczy Betmiga w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wskazany w objawowym leczeniu naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (ang. overactive bladder, OAB).

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Betmiga w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wskazany w leczeniu nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego (ang. neurogenic detrusor overactivity, NDO) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zespół pęcherza nadreaktywnego

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)
Zalecana dawka wynosi 50 mg raz na dobę.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Dzieciom i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO można podawać produkt leczniczy Betmiga w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub produkt leczniczy Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu, w zależności od masy ciała

pacjenta. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu można podawać pacjentom o masie ciała 35 kg lub więcej; granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu jest zalecany u pacjentów o masie ciała poniżej 35 kg. Pacjentom, którym podaje się 6 ml zawiesiny doustnej można zmienić zawiesinę na tabletki w dawce 25 mg, a pacjentom, którym podaje się 10 ml zawiesiny doustnej można zmienić zawiesinę na tabletki w dawce 50 mg.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Betmiga w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosi 25 mg raz na dobę, przyjmuje się ją z posiłkiem. W razie potrzeby, po 4 do 8 tygodniach, dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej 50 mg raz na dobę przyjmowanej z posiłkiem. W czasie długotrwałego leczenia należy okresowo, co najmniej raz w roku lub częściej, jeśli wskazane, kontrolować stan pacjenta w celu oceny potrzeby kontynuacji leczenia i ewentualnego dostosowania dawki.

Pominięcie dawki

Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali wszelkie pominięte dawki, o ile od pominięcia dawki nie upłynęło więcej niż 12 godzin. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, pominiętej dawki można nie przyjmować, a kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Produktu leczniczego Betmiga nie badano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²pc), u pacjentów wymagających hemodializy ani u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące dawki dobowej u dorosłych pacjentów z OAB z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawki dobowej u dorosłych pacjentów z OAB z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Parametr	Klasyfikacja	Dawka (mg)
Zaburzenia czynności nerek ⁽¹⁾	Łagodne/umiarkowane*	50
	Ciężkie**	25
	ESRD	Niezalecane
Zaburzenia czynności wątroby ⁽²⁾	Łagodne*	50
	Umiarkowane**	25
	Ciężkie	Niezalecane

1. Łagodne/umiarkowane: eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²; ciężkie: eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

2. Łagodne: klasa A wg skali Childa-Pugha; umiarkowane: klasa B wg skali Childa-Pugha; ciężkie: klasa C wg skali Childa-Pugha.

* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, zalecana dawka wynosi nie więcej niż 25 mg.

** Niezalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące dawki dobowej u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, o masie ciała 35 kg lub więcej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawki dobowej u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby o masie ciała 35 kg lub więcej

Parametr	Klasyfikacja	Dawka początkowa (mg)	Dawka maksymalna (mg)
Zaburzenia czynności nerek ⁽¹⁾	Łagodne/umiarkowane*	25	50
	Ciężkie**	25	25
	ESRD	Niezalecane	
Zaburzenia czynności wątroby ⁽²⁾	Łagodne*	25	50
	Umiarkowane**	25	25
	Ciężkie	Niezalecane	

1. Łagodne/umiarkowane: eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²; ciężkie: eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.
 2. Łagodne: klasa A wg skali Childa-Pugha; umiarkowane: klasa B wg skali Childa-Pugha; ciężkie: klasa C wg skali Childa-Pugha.
- * U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, zalecana dawka wynosi nie więcej niż dawka początkowa.
- ** Niezalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci.

Dzieci i młodzież

Zespół pęcherza nadreaktywnego

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci z OAB w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Sposób podawania

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynami, nie należy jej żuć, dzielić ani kruszyć. Można ją przyjąć z posiłkiem lub bez posiłku.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając płynami, nie należy jej żuć, dzielić ani kruszyć. Należy ją przyjąć z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Betmiga u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²pc.) ani pacjentów wymagających hemodializy, z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²pc.) są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) w tej grupie pacjentów zaleca się dawkę 25 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²pc.), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5)

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5).

Nadciśnienie tętnicze

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych

Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia (ciśnienie skurczowe $\geq$ 160 mm Hg i (lub) ciśnienie rozkurczowe $\geq$ 100 mm Hg).

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi może być większy u dzieci (w wieku od 3 do mniej niż 12 lat) niż u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat). Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia.

Pacjenci z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Betmiga, w dawkach terapeutycznych, nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże, ze względu na to, że pacjenci z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT nie byli włączeni do tych badań, działanie mirabegronu u tych pacjentów nie jest znane. Należy zachować ostrożność stosując mirabegron u tych pacjentów.

Pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego i pacjenci przyjmujący przeciwmuskarynowe produkty lecznicze stosowane w OAB

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów przyjmujących mirabegron, w grupie pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. bladder outlet obstruction, BOO) i u pacjentów przyjmujących przeciwmuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB zgłaszano zatrzymanie moczu. Kontrolowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzone u pacjentów z BOO nie wykazało zwiększenia występowania zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Betmiga. Tym niemniej, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów z istotnym klinicznie BOO. Należy również zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów przyjmujących przeciwmuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane pochodzące z badań *in vitro*

Istnieje wiele szlaków transportu i metabolizmu mirabegronu. Mirabegron jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylocholinoesterazy, urydyno-difosfo-glukuronozylotransferazy (UGT), transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp) oraz nośników kationów organicznych (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Badania mirabegronu z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych ludzkich enzymów cytochromu P450 wykazały, że mirabegron jest umiarkowanym i zmiennym w czasie inhibitorem CYP2D6 i słabym inhibitorem CYP3A. W dużych stężeniach mirabegron hamował transport produktów leczniczych za pośrednictwem glikoproteiny P.

Dane pochodzące z badań *in vivo*

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na parametry farmakokinetyczne mirabegronu oraz wpływ mirabegronu na parametry farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, oceniano w badaniach z zastosowaniem dawek pojedynczych oraz dawek wielokrotnych. Większość interakcji z innymi produktami leczniczymi oceniano stosując dawkę 100 mg mirabegronu w postaci tabletek w technologii OCAS (doustny system kontrolowanego wchłaniania). W badaniach dotyczących interakcji mirabegronu z metoprololem i metforminą zastosowano dawkę 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR).

Poza działaniem mirabegronu hamującym metabolizm substratów CYP2D6, nie należy spodziewać się innych, klinicznie istotnych interakcji mirabegronu z produktami leczniczymi, które hamują, indukują lub są substratem jednego z izoenzymów lub białek transportujących cytochromu P450 (CYP).

Wpływ inhibitorów enzymu

U zdrowych ochotników ekspozycja na mirabegron (AUC) zwiększała się 1,8 razy w obecności silnego inhibitora CYP3A/P-gp, ketokonazolu. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Betmiga z inhibitorami CYP3A i (lub) P-gp. Jednakże u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²pc.) lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, takie jak itrakonazol, ketokonazol, rytonawir i klarytromycynę, zalecana dawka dobową wynosi 25 mg raz na dobę przyjmowana niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²pc.) lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ induktorów enzymu

Substancje, które indukują CYP3A lub P-gp zmniejszają stężenie mirabegronu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną w terapeutycznych dawkach lub innymi induktorami CYP3A lub P-gp.

Polimorfizm CYP2D6

Polimorfizm genetyczny cytochromu CYP2D6 ma nieznaczny wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron (patrz punkt 5.2). Nie przypuszcza się, aby zachodziły interakcje mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie przeprowadzono badań takich interakcji. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6 lub w przypadku stosowania u pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Wpływ mirabegronu na substraty CYP2D6

U zdrowych ochotników hamujący wpływ mirabegronu na CYP2D6 jest umiarkowany a aktywność enzymu CYP2D6 wraca do wartości początkowych w ciągu 15 dni po zaprzestaniu stosowania mirabegronu. Podanie wielokrotnej dawki mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę zwiększało o 90% C_{max} i o 229% AUC pojedynczej dawki metoprololu. Wielokrotne podanie mirabegronu raz dziennie zwiększało o 79% C_{max} i o 241% AUC pojedynczej dawki dezypraminy.

Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym i metabolizowanymi w znacznym stopniu z udziałem CYP2D6, takimi jak tioridazyna, leki przeciwaritmiczne klasy IC (np. flekainid, propafenon) i trójktywliczne leki przeciwdępresyjne (np. imipramina, dezypramina). Należy zachować ostrożność również w przypadku, gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z substratami CYP2D6, których dawkę ustala się indywidualnie.

Wpływ mirabegronu na nośniki

Mirabegron jest słabym inhibitorem P-gp. U zdrowych ochotników mirabegron zwiększał C_{max} i AUC digoksyny, substratu P-gp, odpowiednio o 29% i 27%. U pacjentów, którzy rozpoczynają jednoczesne stosowanie mirabegronu i digoksyny, należy zastosować najmniejszą początkową dawkę digoksyny. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy w celu dostosowania jej dawki tak, aby uzyskać pożądaný efekt kliniczny. Należy mieć na uwadze potencjalne działanie mirabegronu hamujące P-gp w przypadku, gdy produkt leczniczy Betmiga jest stosowany jednocześnie z wrażliwymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran.

Inne interakcje

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji w przypadku, gdy mirabegron był stosowany w terapeutycznych dawkach jednocześnie z solifenacyną, tamsulosyną, warfaryną, metforminą lub ze złożonymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i lewonorgestrel. Nie zaleca się dostosowania dawki.

Zwiększenie ekspozycji na mirabegron w związku z interakcjami z innymi produktami leczniczymi może być związane ze zwiększeniem częstoty uderzeń serca (pulsu).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Betmiga nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania mirabegronu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Betmiga nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Mirabegron przenika do mleka gryzoni i dlatego przewiduje się jego obecność w mleku ludzkim (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu mirabegronu na wytwarzanie mleka u ludzi, jego obecności w mleku ludzkim lub wpływu na dziecko karmione piersią.

Nie należy stosować produktu leczniczego Betmiga w okresie karmienia piersią.

Płodność

Zastosowanie mirabegronu u zwierząt nie wpływało na ich płodność (patrz punkt 5.3). Nie ustalono wpływu mirabegronu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Betmiga nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Betmiga oceniano u 8 433 dorosłych pacjentów z OAB, z których 5 648 otrzymało co najmniej jedną dawkę mirabegronu w ramach programu klinicznego 2/3. fazy, a 622 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Betmiga przez co najmniej 1 rok (365 dni). W trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, 88% pacjentów ukończyło leczenie tym produktem leczniczym, a 4% pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Większość działań niepożądanych wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez dorosłych pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg, w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, były tachykardia i zakażenia układu moczowego. Tachykardia występowała z częstością 1,2 % u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Tachykardia prowadziła do zaprzestania leczenia u 0,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego występowały z częstością 2,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego nie prowadziły do zaprzestania leczenia u żadnego z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Ciężkie działania niepożądane obejmowały migotanie przedsionków (0,2%).

Działania niepożądane obserwowane w trakcie trwającego rok (długotrwałego) badania klinicznego kontrolowanego substancją czynną (antagonista receptorów muskarynowych) były podobnego rodzaju i o podobnym nasileniu, jak działania niepożądane zgłaszane w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania mirabegronu u dorosłych pacjentów z OAB w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono według zmniejszającej się ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	Zakażenie pochwy Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia psychiczne					Bezsennaść* Stan splątania*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Zawroty głowy*				
Zaburzenia oka			Obrzęk powiek		
Zaburzenia serca	Tachykardia	Kołatanie serca Migotanie przedsionków			
Zaburzenia naczyniowe				Przełom nadciśnieniowy*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności* Zaparcia* Biegunka*	Niestrawność Zapalenie żołądka	Obrzęk warg		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności GGT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności AlAT			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka Wysypka Wysypka plamista Wysypka grudkowa Świąd	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń Plamica Obrzęk naczynioruchowy*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Obrzęk stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu*		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Świąd pochwy i sromu			
Badania diagnostyczne		Wzrost ciśnienia tętniczego			

*obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania mirabegronu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniono u 86 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego w 52-tygodniowym, otwartym, kontrolowanym odniesieniem do wartości początkowych, wieloośrodkowym badaniu klinicznym stopniowego zwiększania dawki. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były: zakażenie dróg moczowych, zaparcia i nudności.

U dzieci i młodzieży z NDO nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo stosowania mirabegronu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniono u 26 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 5 do mniej niż 18 lat z pęcherzem nadreaktywnym w 12-tygodniowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z sekwencyjnym dostosowywaniem dawki. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były: zapalenie nosogardła, zmęczenie i wahania nastroju.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Mirabegron podawano zdrowym, dorosłym ochotnikom w dawkach pojedynczych do 400 mg. Po zastosowaniu takiej dawki zgłaszane działania niepożądane obejmowały kołatanie serca (u 1 na 6 ochotników) oraz przyspieszenie tętna powyżej 100 uderzeń na minutę (u 3 na 6 ochotników). Wielokrotne podawanie mirabegronu zdrowym, dorosłym ochotnikom w dawkach do 300 mg na dobę przez 10 dni, powodowało przyspieszenie tętna oraz wzrost ciśnienia skurczowego krwi.

W przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie tętna, ciśnienia tętniczego krwi oraz EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, produkty lecznicze stosowane w częstomoczu i nietrzymaniu moczu, kod ATC: G04BD12.

Mechanizm działania

Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów β_3 -adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów β_3 -adrenergicznych w pęcherzu moczowym.

W fazie gromadzenia moczu, gdy mocz zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów β -adrenergicznych znajdujących się w mięśniówce pęcherza i w konsekwencji, do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich pęcherza.

W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów β_3 -adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów β_3 -adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.

Działanie farmakodynamiczne

Parametry urodynamiczne

Produkt leczniczy Betmiga w dawkach 50 mg i 100 mg podawanych raz na dobę przez 12 tygodni u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms, LUTS) oraz przeszkodą podpęcherzową (ang. bladder outlet obstruction, BOO), nie wpływał na parametry cystometryczne oraz był bezpieczny i dobrze tolerowany. Wpływ mirabegronu na maksymalny przepływ cewkowy i ciśnienie wypieracza przy maksymalnym przepływie cewkowym oceniano w badaniu urodynamicznym, do którego włączono 200 pacjentów płci męskiej z LUTS i BOO. Podawanie mirabegronu w dawkach 50 mg i 100 mg raz na dobę przez 12 tygodni, nie miało negatywnego wpływu na maksymalny przepływ cewkowy ani na ciśnienie wypieracza w momencie maksymalnego przepływu cewkowego. W badaniu tym u pacjentów płci męskiej z LUTS/BOO, średnia wartość zmiany (SE) objętości moczu zalegającego po mikcji od początku badania do zakończenia leczenia wynosiła (w mililitrach) 0,55 (10,702); 17,89 (10,190); 30,77 (10,598) odpowiednio w grupie otrzymującej placebo oraz mirabegron 50 mg i mirabegron 100 mg.

Wpływ na odstęp QT

Produkt leczniczy Betmiga w dawkach 50 mg lub 100 mg nie wpływał na długość odstępu QT indywidualnie skorygowanego względem częstości pracy serca (odstęp QTcI), zarówno w analizach uwzględniających płć pacjenta jak i w analizach dla grupy ogólnej.

W badaniu, którego celem była dokładna ocena wpływu na odstęp QT (badanie TQT) (n = 164 zdrowych ochotników płci męskiej oraz n = 153 zdrowych ochotników płci żeńskiej, ze średnią wieku 33 lata) oceniano wpływ, jaki wywiera wielokrotne, doustne podawanie mirabegronu w dawce zalecanej (50 mg raz na dobę) oraz w dawkach supratherapeutycznych (100 mg i 200 mg raz na dobę), na odstęp QTcI. Ekspozycja po podaniu dawek supratherapeutycznych była w przybliżeniu odpowiednio 2,6- i 6,5-krotnie większa od ekspozycji po podaniu dawki terapeutycznej. Próbie kontrolną pozytywną stanowiła pojedyncza dawka 400 mg moksyflokscyny. Każdy poziom dawkowania mirabegronu oraz moksyflokscyny poddawano ocenie w osobnych grupach, z kontrolą placebo (badanie metodą grup równoległych w układzie naprzemiennym). Zarówno u mężczyzn jak i u kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg i 100 mg, górna granica jednostronnego 95% CI

dla odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych, dla największej średniej różnicy w stosunku do placebo, w odpowiednich punktach czasowych. U kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg, średnia różnica długości odstępu QTcI w stosunku do placebo, po 5 godzinach od otrzymania dawki wynosiła 3,67 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 5,72 ms). U mężczyzn, różnica ta wynosiła 2,89 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 4,90 ms). Dla dawki mirabegronu 200 mg, długość odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych w przypadku mężczyzn, podczas gdy u kobiet górna granica jednostronnego 95% CI przekroczyła 10 ms pomiędzy 0,5 a 6 godziną po podaniu dawki, z maksymalną różnicą w stosunku do placebo w 5 godzinie od podania dawki, gdzie średnia wartość wynosiła 10,42 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 13,44 ms). Wyniki dla QTcF i QTcIf były zgodne z wartościami QTcI.

W omawianym badaniu TQT, mirabegron powodował widoczne w EKG przyspieszenie akcji serca, w sposób zależny od dawki, w badanym zakresie dawkowania od 50 mg do 200 mg. Maksymalna różnica szybkości akcji serca w stosunku do placebo wahała się od 6,7 uderzeń na minutę - w przypadku podawania mirabegronu 50 mg, do 17,3 uderzeń na minutę - w przypadku podawania mirabegronu 200 mg u zdrowych ochotników.

Wpływ na szybkość akcji serca i ciśnienie krwi u dorosłych pacjentów z OAB

U pacjentów z OAB (średni wiek 59 lat), otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg raz na dobę w ramach trzech, trwających 12 tygodni, badań klinicznych 3. fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, obserwowano zwiększenie średniej różnicy szybkości akcji serca w stosunku do placebo o około 1 uderzenie na minutę, oraz wzrost ciśnienia skurczowego i (lub) rozkurczowego o około 1 mm Hg lub mniej. Zmiany szybkości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży z NDO

Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi może być większy u dzieci (w wieku od 3 do mniej niż 12 lat) niż u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat). Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia.

Wpływ na ciśnienie śródgłowe (ang. intraocular pressure, IOP)

Mirabegron w dawce 100 mg raz na dobę nie powodował wzrostu IOP u zdrowych, dorosłych ochotników po 56 dniach leczenia. W badaniu klinicznym 1. fazy, w którym oceniano wpływ produktu leczniczego Betmiga na IOP u 310 zdrowych ochotników, za pomocą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna, dawka mirabegronu 100 mg była nie gorsza niż placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania, jakim była różnica wartości zmiany IOP od początku badania do 56. dnia badania, uśredniona dla wszystkich uczestników. Górna granica obustronnego 95 % CI wartości różnicy pomiędzy mirabegronem 100 mg a placebo wynosiła 0,3 mm Hg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych pacjentów

Skuteczność kliniczną mirabegronu oceniano w trzech, trwających 12 tygodni, randomizowanych badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów leczonych z powodu pęcherza nadreaktywnego, z objawami parcia naglącego i częstomoczu, z nagłym nietrzymaniem moczu lub bez naglącego nietrzymania moczu. Do badania włączono kobiety (72%) i mężczyzn (28%), o średniej wieku 59 lat (zakres od 18 do 95 lat). Badaną populację w 48% stanowili pacjenci nigdy wcześniej nieleczeni produktami przeciwmuskarynowymi, a w około 52% pacjenci, u których wcześniej stosowano przeciwmuskarynowe produkty lecznicze. W jednym badaniu, grupę kontrolną otrzymującą substancję czynną (tolterodyna w postaci o przedłużonym uwalnianiu) stanowiło 495 pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej stanowiły: (1) zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, oraz (2) zmiana średniej liczby mikcji na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, wyznaczonej na podstawie 3-dniowych raportów z dziennika pacjenta. Rezultatem stosowania

mirabegronu była statystycznie istotnie większa poprawa w stosunku do placebo, zarówno pod względem równoważnych pierwszorzędowych punktów końcowych jak i drugorzędowych punktów końcowych (patrz tabele 3 i 4).

Tabela 3: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (zbiorcza analiza danych z badań u dorosłych pacjentów)

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	878	862
Średnia wartość początkowa	2,73	2,71
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-1,10	-1,49
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
Wartość p	--	<0,001 [‡]
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	1 328	1 324
Średnia wartość początkowa	11,58	11,70
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-1,20	-1,75
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
Wartość p	--	<0,001 [‡]
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1 328	1 322
Średnia wartość początkowa	159,2	159,0
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	9,4	21,4
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
Wartość p	--	<0,001 [‡]
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1 325	1 323
Średnia wartość początkowa	2,39	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-0,15	-0,26
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
Wartość p	--	<0,001 [‡]
Średnia liczba epizodów naglącego nietrzymania moczu z parcia na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)		
n	858	834
Średnia wartość początkowa	2,42	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-0,98	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
Wartość p	--	<0,001 [‡]
Średnia liczba epizodów parcia naglącego stopnia 3. lub 4. na dobę (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1 324	1 320
Średnia wartość początkowa	5,61	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-1,29	-1,93
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
Wartość p	--	<0,001 [‡]
Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1 195	1 189
Średnia wartość początkowa	4,87	4,82
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	1,25	2,01
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95 % CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
Wartość p	--	<0,001 [†]

Analiza zbiorcza obejmuje badania: 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

- * Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i badania.
- † Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność (ang. multiplicity adjustment).
- ‡ Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (ang. multiplicity adjustment).
- FAS: Pełna analizowana grupa (ang. full analysis set), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.
- FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.
- CI: przedział ufności

Tabela 4: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (badania 046, 047 i 074) u dorosłych pacjentów

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Średnia wartość początkowa	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
Wartość p	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Średnia wartość początkowa	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
Wartość p	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Średnia wartość początkowa	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% przedział ufności	--	(6,3; 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
Wartość p	--	<0,001‡	<0,001‡	--	0,001‡	--	<0,001‡
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Średnia wartość początkowa	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% przedział ufności	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
Wartość p	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	<0,001§
Średnia liczba epizodów naglącego nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Średnia wartość początkowa	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% przedział ufności	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
Wartość p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia liczba epizodów parcia naglącego stopnia 3. lub 4. na dobę (FAS) (Drugorzędowy)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Średnia wartość początkowa	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% przedział ufności	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
Wartość p	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Średnia wartość początkowa	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% przedział ufności	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
Wartość p	--	0,001†	0,008†	--	<0,001†	--	<0,001†

* Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i regionu geograficznego.

† Statystycznie znacząco wyższa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność (ang. multiplicity adjustment).

‡ Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (ang. multiplicity adjustment).

§ Statystycznie nieistotna większa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05 z korektą uwzględniającą liczebność (ang. multiplicity adjustment).

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. full analysis set), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg raz na dobę wykazywał skuteczność w pierwszym mierzonym punkcie czasowym w 4. tygodniu, i pozostawał skuteczny przez cały, 12-tygodniowy okres leczenia. Randomizowane, długotrwałe badanie z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, wykazało skuteczność kliniczną mirabegronu przez cały okres leczenia trwającego 1 rok.

Subiektywne odczucie poprawy w ocenie jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia

W omawianych trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, leczenie objawów OAB mirabegronem podawanym raz na dobę, powodowało statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo, pod względem następujących kryteriów pomiaru jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia: zadowolenie z leczenia oraz uciążliwość objawów.

Skuteczność kliniczna w zależności od stosowanego wcześniej (lub nie) leczenia przeciwmuskarynowego OAB

Skuteczność kliniczną wykazano u pacjentów niezależnie od tego, czy stosowali już wcześniej terapię przeciwmuskarynową OAB. Dodatkowo, wykazano skuteczność kliniczną mirabegronu u pacjentów, u których wcześniej zaprzestano leczenia OAB produktami przeciwmuskarynowymi ze względu na niezadowolające wyniki leczenia (patrz tabela 5).

Tabela 5: Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe u dorosłych pacjentów stosujących wcześniej leczenie OAB produktami przeciwmuskarynowymi

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)		Badanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg
Pacjenci, u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami przeciwmuskarynowymi					
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Średnia wartość początkowa	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % przedział ufności	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Średnia wartość początkowa	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % przedział ufności	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Pacjenci, u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami przeciwmuskarynowymi i którzy przerwali leczenie ze względu na niezadowolające wyniki leczenia					
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Średnia wartość początkowa	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej *	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % przedział ufności	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)		Badanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Średnia wartość początkowa	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % przedział ufności	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Analiza zbiorcza obejmuje badania 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

- * średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci, badania, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku analizy zbiorczej i średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem wartości z początku badania, płci, regionu geograficznego, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku badania 046.

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. full analysis set), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Skuteczność miabegronu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniono w 52-tygodniowym, otwartym, kontrolowanym odniesieniem do wartości początkowych, wieloośrodkowym badaniu stopniowego zwiększania dawki w leczeniu NDO u dzieci i młodzieży. U pacjentów rozpoznano NDO z mimowolnymi skurczami wypieracza ze wzrostem ciśnienia wypieracza o ponad 15 cm H₂O oraz przeprowadzono czyste przerywane cewnikowanie. Pacjenci o masie ciała ≥ 35 kg otrzymali tabletki, a pacjenci o masie ciała < 35 kg (lub ≥ 35 kg, ale nietolerujący tabletek) otrzymali zawiesinę doustną. Wszystkim pacjentom mirabegron podawano doustnie raz na dobę, z posiłkiem. Dawkę początkową wynoszącą 25 mg podawano w postaci tabletki lub jako zawiesinę doustną w ilości 3–6 ml (zależnie od masy ciała pacjenta). Dawkę tę zwiększano do tabletki 50 mg lub 6–11 ml zawiesiny doustnej (zależnie od masy ciała). Okres stopniowego zwiększania dawki wynosił maksymalnie 8 tygodni, po czym następował okres podtrzymywania dawki przez co najmniej 52 tygodnie.

Mirabegron otrzymało łącznie 86 pacjentów w wieku od 3 do mniej niż 18 lat. Spośród nich 71 pacjentów zakończyło 24 tygodnie leczenia, a 70 ukończyło 52 tygodnie leczenia. Łącznie 68 pacjentów miało miarodajne pomiary urodynamiczne umożliwiające ocenę skuteczności. Badana populacja obejmowała 39 (45,3%) mężczyzn i 47 (54,7%) kobiet. Zoptymalizowana dawka podtrzymująca w tej populacji obejmowała 94% pacjentów, którym podawano dawkę maksymalną i 6% pacjentów przyjmujących dawkę początkową.

U dzieci i młodzieży z NDO włączonych do badania najczęściej występującymi (u ponad 10% wszystkich pacjentów) podstawowymi chorobami były: wrodzone wady ośrodkowego układu nerwowego (odpowiednio 54,5% oraz 48,4%), przepuklina oponowo-rdzeniowa (odpowiednio 27,3% oraz 19,4%) i rozszczep kręgosłupa (odpowiednio 10,9% oraz 12,9%). Wśród młodzieży 12,9% miało uraz rdzenia kręgowego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była zmiana maksymalnej pojemności cystometrycznej (ang. maximum cystometric capacity, MCC) po 24 tygodniach leczenia

mirabegronem w stosunku do wartości początkowej. Poprawę pod względem MCC obserwowano we wszystkich grupach pacjentów (patrz tabela 6).

Tabela 6: Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności u dzieci i młodzieży z NDO

Parametr	Dzieci w wieku od 3 do < 12 lat (N=43)* Średnia (SD)	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat (N=25)* Średnia (SD)
Maksymalna pojemność cystometryczna (ml)		
Wartość początkowa	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Tydzień 24.	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% przedział ufności	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były: wartości zmian w stosunku do wartości początkowej w podatności pęcherza moczowego, liczbie skurczów nadreaktywnego wypieracza, ciśnieniu wypieracza pod koniec napełniania pęcherza moczowego, objętości pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza, maksymalnej cewnikowanej objętości moczu na dobę i liczbie epizodów wycieku na dobę po 24 tygodniach leczenia mirabegronem (patrz tabela 7).

Tabela 7: Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności u dzieci i młodzieży z NDO

Parametr	Dzieci w wieku od 3 do < 12 lat (N=43)* Średnia (SD)	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat (N=25)* Średnia (SD)
Podatność pęcherza (ml/cm H₂O)†		
Wartość początkowa	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Tydzień 24.	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% przedział ufności	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Liczba skurczów nadreaktywnego wypieracza (> 15 cm H₂O)†		
Wartość początkowa	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Tydzień 24.	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% przedział ufności	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Ciśnienie wypieracza (cm H₂O) pod koniec napełniania pęcherza moczowego†		
Wartość początkowa	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Tydzień 24.	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% przedział ufności	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Objętość pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza (> 15 cm H₂O)†		
Wartość początkowa	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Tydzień 24.	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% przedział ufności	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksymalna cewnikowana objętość moczu na dobę (ml)†		
Wartość początkowa	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Tydzień 24.	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% przedział ufności	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Liczba epizodów wycieku na dobę†		
Wartość początkowa	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Tydzień 24.	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% przedział ufności	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

† Liczba pacjentów (dzieci/młodzieży) z danymi dostępnymi na początku badania i dla tygodnia 24.; podatność pęcherza: n=33/21; liczba skurczów nadreaktywnego wypieracza: n=36/22; ciśnienie wypieracza pod koniec napełniania pęcherza moczowego: n=36/22; objętość pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza: n=38/24; maksymalna cewnikowana objętość moczu na dobę: n=41/23; liczba epizodów wycieku na dobę: n=26/21.

Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta lub lekarza w pediatrycznym kwestionariuszu nietrzymania moczu (ang. Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q) obejmowały: akceptowalność, zmianę względem wartości początkowej, zmianę względem wartości początkowej w skali ogólnego wrażenia nasilenia w ocenie pacjenta (ang. Global Impression of Severity Scale, PGI-S) oraz ocenę ogólnego wrażenia zmiany w ocenie lekarza (ang. Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (patrz tabela 8).

Tabela 8: Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta lub lekarza w kwestionariuszu u dzieci i młodzieży z NDO

Parametr	Dzieci w wieku od 3 do < 12 lat (N=43)* Średnia (SD)	Młodzież w wieku od 12 do < 18 lat (N=25)* Średnia (SD)
Punktacja w pediatrycznym kwestionariuszu nietrzymania (PIN-Q)†		
Wartość początkowa	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Tydzień 24.	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Zmiana względem wartości początkowej	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% przedział ufności	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Punktacja skali całkowitego ogólnego wrażenia nasilenia w ocenie pacjenta (PGI-S)†		
Wartość początkowa	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Tydzień 24.	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Zmiana względem wartości początkowej	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% przedział ufności	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Ogólne wrażenie zmiany w ocenie lekarza (CGI-C) w tygodniu 24., N (%)†		
Bardzo znaczna poprawa	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Znaczna poprawa	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimalna poprawa	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Bez zmian	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimalne pogorszenie	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Znaczne pogorszenie	0	0
Bardzo znaczne pogorszenie	0	0

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

† Liczba pacjentów (dzieci/młodzieży) z danymi dostępnymi na początku badania i dla tygodnia 24. Punktacja PIN-Q: n=24/21, całkowita punktacja PGI-S: n=25/22; całkowita punktacja CGI-C w 24. tygodniu: n=41/24.

Dzieci i młodzież

Pęcherz nadreaktywny

Skuteczność mirabegronu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniono w 12-tygodniowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z sekwencyjnym dostosowywaniem dawki z udziałem dzieci i młodzieży z pęcherzem nadreaktywnym (w wieku od 5 do mniej niż 18 lat). Pacjenci o masie ciała ≥ 35 kg otrzymywali tabletki, a pacjenci o masie ciała < 35 kg (lub ≥ 35 kg, ale którzy nie są w stanie połknąć tabletek) otrzymywali zawiesinę doustną. Wszystkim pacjentom mirabegron podawano doustnie raz na dobę, z posiłkiem. Dawką początkową była tabletką 25 mg lub 3–6 ml zawiesiny doustnej (w zależności od masy ciała pacjenta). Dawka była stopniowo zwiększana do tabletki 50 mg lub 6–11 ml zawiesiny doustnej (w zależności od masy ciała pacjenta). Stopniowe zwiększanie dawki zastosowano po 4 tygodniach leczenia, chyba że badacz podjął inną decyzję.

Łącznie 23 dzieci (w wieku od 5 do mniej niż 12 lat) i 3 nastolatków (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) otrzymało badany lek: 13 uczestników otrzymywało placebo i 13 uczestników otrzymywało mirabegron. 10 z 12 uczestników w grupie placebo i 9 z 11 uczestników w grupie otrzymującej mirabegron ukończyło badanie i 12 tygodni leczenia,

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana w stosunku do wartości początkowej w średniej liczbie mikcji na 24 godziny po 12 tygodniach leczenia, która była oceniana tylko u dzieci (w wieku od 5 do mniej niż 12 lat). Ze względu na niewielką liczbę uczestników badania właściwa ocena punktów końcowych oceny skuteczności nie była możliwa, a zaobserwowane wyniki były nierozstrzygające.

Skorygowana średnia zmiana w częstotliwości oddawania moczu na 24 godziny, liczona metodą najmniejszych kwadratów (SEM) względem wartości początkowej oceniana w tygodniu 12. / na zakończenie leczenia wyniosła -3,84 (0,89) u dzieci otrzymujących placebo i -1,62 (0,89) u dzieci otrzymujących mirabegron. Średnia różnica liczona metodą najmniejszych kwadratów (SEM) pomiędzy grupami leczenia (placebo minus mirabegron) nie była statystycznie znacząca: 2,22 (1,34) (90% CI: -0,15, 4,59; P=0,121).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Betmiga we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w „leczeniu idiopatycznej postaci pęcherza nadreaktywnego” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dorośli

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników mirabegron wchłania się, osiągając maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) pomiędzy 3. a 4. godziną po podaniu. Całkowita biodostępność zwiększała się od 29% po podaniu dawki 25 mg do 35% po podaniu dawki 50 mg. Średnie wartości $C_{\max}$ i AUC wzrastały w tempie większym niż zwiększano dawkę, w pełnym zakresie dawkowania. W populacji ogólnej dorosłych mężczyzn i kobiet, dwukrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 100 mg, powodowało odpowiednio około 2,9- i 2,6-krotny wzrost wartości $C_{\max}$ i AUC_{τ} , podczas gdy czterokrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 200 mg, powodowało odpowiednio około 8,4- i 6,5-krotny wzrost wartości $C_{\max}$ i AUC_{τ} . Stężenie w stanie stacjonarnym występuje po 7 dniach po rozpoczęciu podawania mirabegronu raz na dobę. Ekspozycja na mirabegron w osoczu w stanie stacjonarnym, osiągniętym w wyniku podawania mirabegronu raz na dobę, jest w przybliżeniu dwukrotnie większa w porównaniu z ekspozycją po podaniu dawki pojedynczej.

Dzieci i młodzież

Mediana $T_{\max}$ mirabegronu po podaniu doustnym pojedynczej dawki w postaci tabletek lub zawiesiny doustnej po posiłku wynosiła 4–5 godzin. Analiza farmakokinetyczna populacji przewidywała, że mediana $T_{\max}$ mirabegronu w stanie stacjonarnym po podaniu go w postaci tabletek lub zawiesiny doustnej po posiłku wyniesie 3–4 godziny.

Dostępność biologiczna postaci zawiesiny doustnej była mniejsza niż tabletki. Stosunek populacyjnej średniej ekspozycji (AUC_{τ}) zawiesiny doustnej do tabletki wynosi około 45%.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Dorośli

Zażywanie tabletki 50 mg jednocześnie z posiłkiem wysokotłuszczowym powodowało zmniejszenie wartości $C_{\max}$ i AUC mirabegronu odpowiednio o 45% i 17%. Posiłek niskotłuszczowy powodował zmniejszenie wartości $C_{\max}$ i AUC mirabegronu odpowiednio o 75% i 51%. W badaniach klinicznych 3. fazy mirabegron podawano niezależnie od posiłku, wykazując jego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. Z tego względu mirabegron, w zalecanych dawkach, można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dzieci i młodzież

Model farmakokinetyczny populacji przewidywał, że AUC_{τ} w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujących mirabegron po posiłku wyniesie 44,7% AUC_{τ} w stosunku do takiej samej dawki podanej na czczo. Wartość ta jest spójna z wynikami $AUC_{\inf}$ obserwowanymi w badaniach dotyczących wpływu posiłku po podaniu pojedynczej dawki mirabegronu. W badaniu pediatrycznym 3. fazy

mirabegron podawano z posiłkiem i wykazano zarówno bezpieczeństwo jego stosowania, jak i skuteczność. Zalecenia dotyczące dawkowania opierają się na ekspozycji spodziewanej po posiłku. Dlatego dzieci i młodzież powinni przyjmować zalecaną dawkę mirabegronu z posiłkiem.

Dystrybucja

Dorośli

Mirabegron ulega rozległej dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi w przybliżeniu 1 670 l. Mirabegron jest wiązany (w około 71%) przez białka osocza ludzkiego, i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albuminy i kwaśnej glikoproteiny α_1 . Mirabegron ulega dystrybucji do erytrocytów. W warunkach *in vitro* stężenie znakowanego węglem C^{14} mirabegronu w erytrocytach było około dwukrotnie większe niż jego stężenie w osoczu.

Dzieci i młodzież

Objętość dystrybucji mirabegronu była stosunkowo duża i zwiększała się wraz ze wzrostem masy ciała, zgodnie z zasadami allometrycznymi opartymi na analizie farmakokinetyki populacyjnej. Wiek, płeć i populacja pacjentów nie miały wpływu na objętość dystrybucji po uwzględnieniu potencjalnych różnic w masie ciała.

Metabolizm

Mirabegron jest metabolizowany na wielu szlakach metabolicznych, w tym na drodze dealkilacji, oksydacji, glukuronizacji (bezpośredniej), i hydrolizy grupy amidowej. Mirabegron stanowi główny składnik radioaktywny obecny w krążeniu obwodowym po podaniu pojedynczej dawki mirabegronu znakowanego węglem C^{14} . W osoczu ludzkim u dorosłych obserwowano dwa główne metabolity: obydwa są glukuronidami powstałymi na drodze reakcji II fazy i stanowią 16% i 11% całkowitej ekspozycji na mirabegron. Metabolity te nie są czynne farmakologicznie.

Na podstawie badań *in vitro*, nie wydaje się prawdopodobne, aby mirabegron hamował metabolizm jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez następujące izoenzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, gdyż mirabegron, w klinicznie istotnych stężeniach, nie hamował aktywności tych enzymów. Mirabegron nie indukował CYP1A2 czy CYP3A. Przypuszcza się, że mirabegron nie powoduje klinicznie istotnego zahamowania transportu leków za pośrednictwem OCT.

Badania *in vitro* wskazywały na to, że CYP2D6 i CYP3A4 odgrywają rolę w metabolizmie oksydacyjnym mirabegronu, jednak wyniki testów *in vivo* wskazują na to, że izoenzymy te mają jedynie niewielkie znaczenie w procesie całkowitej eliminacji mirabegronu. Badania *in vitro* oraz *ex vivo* wykazały, że oprócz CYP3A4 i CYP2D6, również butyrylocholinesteraza, UGT oraz prawdopodobnie dehydrogenaza alkoholowa (ADH), biorą udział w metabolizmie mirabegronu.

Polimorfizm CYP2D6

U zdrowych, dorosłych ochotników genotypowo słabo metabolizujących substraty CYP2D6 (surogat hamowania CYP2D6), średnie wartości C_{max} i AUC_{inf} dla pojedynczej dawki 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) były o 14% i o 19% większe niż u osób intensywnie metabolizujących, co wskazuje, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 ma niewielki wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron w osoczu. Nie przewiduje się interakcji mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie były one badane. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania mirabegronu stosowanego jednocześnie z inhibitorami CYP2D6 u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Eliminacja

Dorośli

Całkowity klirens osoczowy (CL_{tot}) wynosi około 57 l/h. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 50 h. Klirens nerkowy (CL_R) wynosi około 13 l/h., co stanowi około 25% klirensu całkowitego. Eliminacja nerkowa mirabegronu polega głównie na czynnym wydzielaniu cewkowym oraz przesączaniu kłębuszkowym. Wydzielanie z moczem postaci niezmienionej mirabegronu jest zależne od dawki i waha się od około 6,0% po podaniu dawki dobowej 25 mg, do 12,2 % po podaniu dawki dobowej 100 mg. Po podaniu zdrowym ochotnikom 160 mg znakowanego węglem C^{14} mirabegronu, około 55% radioaktywności odzyskano z moczu a 34% z kału. Mirabegron w postaci niezmienionej stanowi 45% radioaktywności w moczu, co wskazuje na obecność jego metabolitów. Niezmieniona postać mirabegronu stanowi większość radioaktywności w kale.

Dzieci i młodzież

Przewidywano, że klirens mirabegronu będzie się zwiększał wraz ze wzrostem masy ciała pacjentów, zgodnie z zasadami alometrycznymi opartymi na analizie farmakokinetyki populacyjnej. Na parametr pozornego klirensu istotny wpływ miały dawka, postać farmaceutyczna i wpływ pokarmu na względną dostępność biologiczną. Wartości pozornego klirensu były bardzo zmienne, ale ogólnie podobne u dzieci i młodzieży mimo różnic masy ciała z powodu powyższych czynników wpływających na dostępność biologiczną.

Wiek

Dorośli

Wartości C_{max} i AUC mirabegronu oraz jego metabolitów, po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ochotnikom w podeszłym wieku (≥ 65 lat), były podobne do tych, obserwowanych u młodszych ochotników (18 – 45 lat).

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku od 3 do mniej niż 18 lat nie przewidywano, aby wiek miał jakikolwiek wpływ na kluczowe parametry farmakokinetyczne mirabegronu po uwzględnieniu różnic w masie ciała. Modele uwzględniające wiek nie powodowały znaczącej poprawy w modelu farmakokinetycznym dzieci i młodzieży, co wskazuje, że uwzględnienie masy ciała było wystarczające, aby uwzględnić różnice w farmakokinetyce mirabegronu związane z wiekiem.

Płeć

Dorośli

Wartości C_{max} i AUC są w przybliżeniu od 40% do 50% większe u kobiet niż u mężczyzn. Przyczyny różnic wartości C_{max} i AUC pomiędzy płciami przypisuje się różnicom w masie ciała i biodostępności.

Dzieci i młodzież

Płeć nie miała istotnego wpływu na farmakokinetykę mirabegronu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat.

Rasa

Rasa nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne mirabegronu u dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Betmiga dorosłym ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD wynosił 60–89 ml/min/1,73 m²pc.), średnie wartości C_{max} i AUC mirabegronu były większe odpowiednio o 6% i 31%, w porównaniu z dorosłymi

ochotnikami z prawidłową czynnością nerek. U dorosłych ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m²pc.), wartości C_{max} i AUC były większe odpowiednio o 23 % i 66 %. U dorosłych ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m²pc.), średnie wartości C_{max} i AUC były o 92% i 118% większe. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²pc.) ani u pacjentów wymagających hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Betmiga dorosłym ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha), średnie wartości C_{max} i AUC mirabegronu były większe o 9% i 19%, w porównaniu z dorosłymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby. U dorosłych ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha), średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 175% i 65%. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych zidentyfikowano organy docelowe zagrożone działaniem toksycznym mirabegronu, co znalazło potwierdzenie w obserwacjach klinicznych. U szczurów obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zmiany dotyczące hepatocytów (nekroza i zmniejszenie ilości cząsteczek glikogenu) oraz odnotowano zmniejszone stężenia leptyny w osoczu. U szczurów, królików, psów i małp obserwowano przyspieszenie akcji serca. Badania genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały właściwości genotoksycznych ani rakotwórczych mirabegronu *in vivo*.

Mirabegron nie miał zauważalnego wpływu na stężenia hormonów gonadotropowych lub płciowych. Ponadto, po podaniu dawek subletalnych (odpowiednik dawki dla człowieka równej 19-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. maximum human recommended dose - MHRD) nie obserwowano wpływu na płodność. W badaniach rozwoju zarodkowo –płodowego na królikach obserwowano głównie wady wrodzone serca (rozszerzona aorta, kardiomegalia) przy ekspozycji układowej, która była 36 razy większa w porównaniu z MHRD. Ponadto, u królików zaobserwowano wady wrodzone płuc (brak dodatkowego płata płuca) oraz zwiększoną ilość poronień poimplantacyjnych przy ekspozycji układowej, która była 14 razy większa w porównaniu z MHRD, podczas gdy u szczurów obserwowano odwracalne działanie na kostnienie (faliste żebra, opóźnienie kostnienia, zmniejszona liczba osobników ze skostnieniem mostka, kości śródreźca lub śródstopia) przy ekspozycji układowej, która była 22 razy większa w porównaniu z MHRD. Obserwowane toksyczne działanie na zarodek i płód wystąpiło przy dawkach toksycznych dla matki. Wykazano, że wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego obserwowane u królików powstają w wyniku aktywacji receptora β₁-adrenergicznego.

Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u młodych szczurów był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. U młodych szczurów otrzymujących mirabegron doustnie przez 13 tygodni zaobserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększenie masy wątroby bez zmian histopatologicznych przy ekspozycji ogólnoustrojowej około 12-krotnie większej niż przewidywana ekspozycja ogólnoustrojowa u dzieci. W badaniach bezpieczeństwa po wielokrotnym podaniu u młodych szczurów nie wykazano wpływu na rozwój fizyczny lub dojrzewanie płciowe. Podawanie mirabegronu od odsadzenia młodych szczurów do osiągnięcia przez nie dojrzałości płciowej nie miało wpływu na zdolność do kopulacji, płodność ani na rozwój zarodka i płodu. Podawanie mirabegronu zwiększało lipolizę i spożycie pokarmu oraz zmniejszało przyrost masy ciała u młodych szczurów.

Badania farmakokinetyczne, przeprowadzone ze znakowanym radioaktywnie mirabegronem wykazały, że postać macierzysta i (lub) jej metabolity przenikają do mleka u szczurów w ilości, która była w przybliżeniu 1,7 razy większa od stężenia w osoczu po 4 godzinach po podaniu dawki (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Makrogole 8 000 i 2 000 000
Hydroksypropyloceluloza
Butylohydroksytoluen
Magnezu stearynian

Otoczka:

Betmiga 25 tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Hypromeloza 2910,6 mPa·s
Makrogol 8 000
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Betmiga 50 tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Hypromeloza 2910,6 mPa·s
Makrogol 8 000
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium-Aluminium umieszczone w tekturowych pudełkach, zawierających 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/001-006

EU/1/12/809/008-013

EU/1/12/809/015-018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 8 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka zawiera 8,3 g granulatu mirabegronu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu (830 mg mirabegronu).

Po rekonstytucji jedna butelka zawiera 105 ml zawiesiny doustnej. Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 8 mg mirabegronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 0,5 mg etylu parahydroksybenzoesu (E214).
Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 1,4 mg metylu parahydroksybenzoesu (E218).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu.

Żółtawo-biały granulat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu jest wskazany w leczeniu nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego (ang. neurogenic detrusor overactivity, NDO) u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieciom i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO można podawać produkt leczniczy Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu lub produkt leczniczy Betmiga w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w zależności od masy ciała pacjenta.

Zalecaną dawkę produktu leczniczego Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu ustala się na podstawie masy ciała pacjenta i powinno się ją podawać raz na dobę z posiłkiem. Leczenie należy rozpocząć w zalecanej dawce początkowej. Następnie dawkę można zwiększyć do najmniejszej skutecznej dawki. Nie należy przekraczać dawki maksymalnej. Pacjenci, którzy podczas leczenia ważą 35 kg lub więcej, mogą zamiast zawiesiny doustnej przyjmować tabletki, jeżeli są w stanie je połykać. Pacjentom, którym podaje się dawkę 6 ml zawiesiny doustnej, można zmienić zawiesinę na tabletki w dawce 25 mg, a pacjentom, którym podaje się dawkę 10 ml zawiesiny doustnej, można zmienić zawiesinę na tabletki w dawce 50 mg. W trakcie długotrwałego leczenia należy okresowo, co najmniej raz w roku lub częściej, jeśli wskazane, kontrolować stan pacjenta w celu oceny potrzeby kontynuacji leczenia i ewentualnego dostosowania dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące dobowej dawki zawiesiny doustnej w zależności od masy ciała.

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawki dobowej zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO w zależności od masy ciała pacjenta

Zakres masy ciała (kg)	Dawka początkowa (ml)	Dawka maksymalna (ml)
11 do <22	3	6
22 do <35	4	8
≥35	6	10

Pominięcie dawki

Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali wszelkie pominięte dawki, o ile od pominięcia dawki nie upłynęło więcej niż 12 godzin. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, pominiętej dawki można nie przyjmować, a kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Produktu leczniczego Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu nie badano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end stage renal disease, ESRD) (eGFR <15 ml/min/1,73 m²pc.), u pacjentów wymagających hemodializy ani u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące dawki dobowej u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, w zależności od masy ciała (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawki dobowej zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z NDO z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, w zależności od masy ciała pacjenta

Parametr	Klasyfikacja	Zakres masy ciała (kg)	Dawka początkowa (ml)	Dawka maksymalna (ml)
Zaburzenia czynności nerek ⁽¹⁾	Łagodne/umiarkowane*	11 do <22	3	6
		22 do <35	4	8
		≥35	6	10
	Ciężkie**	11 do <22	3	3
		22 do <35	4	4
		≥35	6	6
	ESRD	Niezalecane		
Zaburzenia czynności wątroby ⁽²⁾	Łagodne*	11 do <22	3	6
		22 do <35	4	8
		≥35	6	10
	Umiarkowane**	11 do <22	3	3
		22 do <35	4	4
		≥35	6	6
	Ciężkie	Niezalecane		

1. Łagodne/umiarkowane: eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²pc.; ciężkie: eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²pc.; ESRD: eGFR <15 ml/min/1,73 m²pc. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.
2. Łagodne: klasa A wg skali Childa-Pugha; umiarkowane: klasa B wg skali Childa-Pugha; ciężkie: klasa C wg skali Childa-Pugha.

- * U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A zalecana dawka wynosi nie więcej niż dawka początkowa.
- ** Niezalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A.

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci.

Dzieci i młodzież

Zespół pęcherza nadreaktywnego

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci z OAB w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Sposób podawania

Mirabegron w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go przyjmować raz na dobę z posiłkiem.

Przed podaniem granulat należy rozpuścić w 100 ml wody. Jeżeli w opakowaniu produktu leczniczego znajduje się miarka, należy ją stosować do odmierzenia objętości wody potrzebnej do sporządzenia zawiesiny doustnej. Instrukcje dotyczące rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem są w punkcie 6.6. Po rekonstrukcji zawiesina doustna ma kolor bladobrazowo-żółty.

Do odmierzania i podawania odpowiedniej dawki produktu leczniczego Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu należy stosować strzykawkę doustną i nasadkę dostarczone wraz z produktem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 180 mm Hg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mm Hg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²pc.) ani u pacjentów wymagających hemodializy, z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²pc.) są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) w tej grupie pacjentów zaleca się stosowanie dawki nie większej niż dawka początkowa. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²pc.), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5).

Nadciśnienie tętnicze

Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi może być większy u dzieci (w wieku od 3 do mniej niż 12 lat) niż u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat). Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia.

Pacjenci z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT

W badaniach klinicznych mirabegron, w dawkach terapeutycznych, nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże, ze względu na to, że pacjenci z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, nie byli włączeni do tych badań, działanie mirabegronu u tych pacjentów nie jest znane. Należy zachować ostrożność stosując mirabegron u tych pacjentów.

Pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego i pacjenci przyjmujący przeciwmuskarynowe produkty lecznicze stosowane w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego (ang. overactive bladder, OAB).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów przyjmujących mirabegron, w grupie pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. bladder outlet obstruction, BOO) i u pacjentów przyjmujących przeciwmuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB zgłaszano zatrzymanie moczu. Kontrolowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzone u pacjentów z BOO nie wykazało zwiększenia występowania zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących mirabegron. Tym niemniej, należy zachować ostrożność stosując mirabegron u pacjentów z istotnym klinicznie BOO i u pacjentów przyjmujących przeciwmuskarynowe produkty lecznicze w leczeniu OAB.

Substancje pomocnicze

Mirabegron w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu zawiera etylu parahydroksybenzoatan (E214) i metylu parahydroksybenzoatan (E218). Może to spowodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 10 ml zawiesiny doustnej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane pochodzące z badań *in vitro*

Istnieje wiele szlaków transportu i metabolizmu mirabegronu. Mirabegron jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylocholinoesterazy, urydyno-difosfo-glukuronozylotransferazy (UGT), transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp) oraz nośników kationów organicznych (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Badania mirabegronu z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych ludzkich enzymów cytochromu P450 wykazały, że mirabegron jest umiarkowanym i zmiennym w czasie inhibitorem CYP2D6 i słabym inhibitorem CYP3A. W dużych stężeniach mirabegron hamował transport produktów leczniczych za pośrednictwem glikoproteiny P.

Dane pochodzące z badań *in vivo*

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na parametry farmakokinetyczne mirabegronu oraz wpływ mirabegronu na parametry farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, oceniano w badaniach z zastosowaniem dawek pojedynczych oraz dawek wielokrotnych. Większość interakcji z innymi produktami leczniczymi oceniano stosując dawkę 100 mg mirabegronu w postaci tabletek w technologii OCAS (doustny system kontrolowanego wchłaniania). W badaniach dotyczących interakcji mirabegronu z metoprololem i metforminą zastosowano dawkę 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR).

Poza działaniem mirabegronu hamującym metabolizm substratów CYP2D6, nie należy spodziewać się innych, klinicznie istotnych interakcji mirabegronu z produktami leczniczymi, które hamują, indukują lub są substratem jednego z izoenzymów lub białek transportujących cytochromu P450(CYP).

Wpływ inhibitorów enzymu

U zdrowych ochotników ekspozycja na mirabegron (AUC) zwiększała się 1,8 razy w obecności silnego inhibitora CYP3A/P-gp, ketokonazolu. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania mirabegronu z inhibitorami CYP3A i (lub) P-gp. Jednakże u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²pc.) lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, takie jak itrakonazol, ketokonazol, rytonawir i klarytromycynę, zalecana dawka jest nie większa niż dawka początkowa (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²pc.) lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ induktorów enzymu

Substancje, które indukują CYP3A lub P-gp, zmniejszają stężenie mirabegronu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną w terapeutycznych dawkach lub innymi induktorami CYP3A lub P-gp.

Polimorfizm CYP2D6

Polimorfizm genetyczny cytochromu CYP2D6 ma nieznaczny wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron (patrz punkt 5.2). Nie przypuszcza się, aby zachodziły interakcje mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie przeprowadzono badań takich interakcji. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6 lub w przypadku stosowania u pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Wpływ mirabegronu na substraty CYP2D6

U zdrowych ochotników hamujący wpływ mirabegronu na CYP2D6 jest umiarkowany, a aktywność enzymu CYP2D6 wraca do wartości początkowych w ciągu 15 dni po zaprzestaniu stosowania mirabegronu. Podanie wielokrotnej dawki mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę zwiększało o 90% C_{max} i o 229% AUC pojedynczej dawki metoprololu. Wielokrotne podanie mirabegronu raz dziennie zwiększało o 79% C_{max} i o 241% AUC pojedynczej dawki dezypraminy.

Należy zachować ostrożność w przypadku, gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym i metabolizowanymi w znacznym stopniu z udziałem CYP2D6, takimi jak tioridazyna, leki przeciwyrtmyczne klasy 1C (np. flekainid, propafenon) i trójkycliczne leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, dezypramina). Należy zachować ostrożność również w przypadku, gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z substratami CYP2D6, których dawkę ustala się indywidualnie.

Wpływ mirabegronu na nośniki

Mirabegron jest słabym inhibitorem P-gp. U zdrowych ochotników mirabegron zwiększał C_{max} i AUC digoksyny, substratu P-gp, odpowiednio o 29% i 27%. U pacjentów, którzy rozpoczynają jednoczesne stosowanie mirabegronu i digoksyny, należy zastosować najmniejszą początkową dawkę digoksyny. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy w celu dostosowania jej dawki tak, aby uzyskać pożądaną efekt kliniczny. Należy mieć na uwadze potencjalne działanie mirabegronu hamujące P-gp w przypadku, gdy mirabegron jest stosowany jednocześnie z wrażliwymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran.

Inne interakcje

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji w przypadku, gdy mirabegron był stosowany w terapeutycznych dawkach jednocześnie z solifenacyną, tamsulosyną, warfaryną, metforminą lub ze złożonymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i lewonorgestrel. Nie zaleca się dostosowania dawki.

Zwiększenie ekspozycji na mirabegron w związku z interakcjami z innymi produktami leczniczymi może być związane ze zwiększeniem częstości uderzeń serca (pulsu).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania mirabegronu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Mirabegron przenika do mleka gryzoni i dlatego przewiduje się jego obecność w mleku ludzkim (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu mirabegronu na wytwarzanie mleka u ludzi, jego obecności w mleku ludzkim lub wpływu na dziecko karmione piersią.

Produkt leczniczy Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Zastosowanie mirabegronu u zwierząt nie wpływało na ich płodność (patrz punkt 5.3). Nie ustalono wpływu mirabegronu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania mirabegronu w postaci tabletek oceniano u 8 433 dorosłych pacjentów z OAB, z których 5 648 otrzymało co najmniej jedną dawkę mirabegronu w ramach programu klinicznego 2./3. fazy, a 622 pacjentów otrzymywało mirabegron przez co najmniej 1 rok (365 dni). W trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, 88% pacjentów ukończyło leczenie tym produktem leczniczym, a 4% pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Większość działań niepożądanych wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez dorosłych pacjentów, którym podawano mirabegron w dawce 50 mg, w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, były tachykardia i zakażenia układu moczowego. Tachykardia występowała z częstością 1,2% u pacjentów otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg. Tachykardia prowadziła do zaprzestania leczenia u 0,1% pacjentów otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego występowały z częstością 2,9% u pacjentów otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego nie prowadziły do zaprzestania leczenia u żadnego z pacjentów otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg. Ciężkie działania niepożądane obejmowały migotanie przedsionków (0,2%).

Działania niepożądane obserwowane w trakcie trwającego rok (długotrwałego) badania klinicznego kontrolowanego substancją czynną (antagonista receptorów muskarynowych) były podobnego rodzaju i o podobnym nasileniu, jak działania niepożądane zgłaszane w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania mirabegronu u dorosłych pacjentów z OAB w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według zmniejszającej się ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	Zakażenie pochwy Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia psychiczne					Bezsennaść* Stan splątania*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Zawroty głowy*				
Zaburzenia oka			Obrzęk powiek		
Zaburzenia serca	Tachykardia	Kołatanie serca Migotanie przedsionków			
Zaburzenia naczyniowe				Przełom nadciśnieniowy*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności* Zaparcia* Biegunka*	Niestrawność Zapalenie żołądka	Obrzęk warg		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności GGT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności AlAT			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka Wysypka Wysypka plamista Wysypka grudkowa Świąd	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń Plamica Obrzęk naczynioruchowy*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Obrzęk stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu*		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Świąd pochwy i sromu			
Badania diagnostyczne		Wzrost ciśnienia tętniczego			

*obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania mirabegronu w postaci zawiesiny doustnej i tabletek oceniono u 86 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego w 52-tygodniowym, otwartym, kontrolowanym odniesieniem do wartości początkowych, wieloośrodkowym badaniu klinicznym stopniowego zwiększania dawki. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były: zakażenie dróg moczowych, zaparcia i nudności.

U dzieci i młodzieży z NDO nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo stosowania mirabegronu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniono u 26 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 5 do mniej niż 18 lat z pęcherzem nadreaktywnym w 12-tygodniowym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z sekwencyjnym dostosowywaniem dawki. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były zapalenie nosogardła, zmęczenie i wahania nastroju.

Ogólnie, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Mirabegron podawano zdrowym, dorosłym ochotnikom w dawkach pojedynczych do 400 mg. Po zastosowaniu takiej dawki zgłaszane działania niepożądane obejmowały kołatanie serca (u 1 na 6 ochotników) oraz przyspieszenie tętna powyżej 100 uderzeń na minutę (u 3 na 6 ochotników). Wielokrotne podawanie mirabegronu zdrowym, dorosłym ochotnikom w dawkach do 300 mg na dobę przez 10 dni powodowało przyspieszenie tętna oraz wzrost ciśnienia skurczowego krwi.

W przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie tętna, ciśnienia tętniczego krwi oraz EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, produkty lecznicze stosowane w częstomoczu i nietrzymaniu moczu, kod ATC: G04BD12.

Mechanizm działania

Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów β_3 -adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów β_3 -adrenergicznych w pęcherzu moczowym.

W fazie gromadzenia moczu, gdy moc zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów β -adrenergicznych znajdujących się w mięśniówce pęcherza i w konsekwencji, do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich pęcherza. W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów β_3 -adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów β_3 -adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.

Działanie farmakodynamiczne

Parametry urodynamiczne

Mirabegron w dawkach 50 mg i 100 mg podawanych raz na dobę przez 12 tygodni u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych (ang. lower urinary tract symptoms, LUTS) oraz przeszkodą podpęcherzową (ang. bladder outlet obstruction, BOO) nie wpływał na parametry cystometryczne oraz był bezpieczny i dobrze tolerowany. Wpływ mirabegronu na maksymalny przepływ cewkowy i ciśnienie wypieracza przy maksymalnym przepływie cewkowym oceniano w badaniu urodynamicznym, do którego włączono 200 pacjentów płci męskiej z LUTS i BOO. Podawanie mirabegronu w dawkach 50 mg i 100 mg raz na dobę przez 12 tygodni nie miało negatywnego wpływu na maksymalny przepływ cewkowy ani na ciśnienie wypieracza w momencie maksymalnego przepływu cewkowego. W badaniu tym u pacjentów płci męskiej z LUTS/BOO, średnia wartość zmiany (SE) objętości moczu zalegającego po mikcji od początku badania do zakończenia leczenia wynosiła (w mililitrach) 0,55 (10,702); 17,89 (10,190); 30,77 (10,598) odpowiednio w grupie otrzymującej placebo oraz mirabegron 50 mg i mirabegron 100 mg.

Wpływ na odstęp QT

Mirabegron w dawkach 50 mg lub 100 mg nie wpływał na długość odstępu QT indywidualnie skorygowanego względem częstości pracy serca (odstęp QTcI), zarówno w analizach uwzględniających płeć pacjenta, jak i w analizach dla grupy ogólnej.

W badaniu, którego celem była dokładna ocena wpływu na odstęp QT (badanie TQT) (n=164 zdrowych ochotników płci męskiej oraz n=153 zdrowych ochotników płci żeńskiej, ze średnią wieku 33 lata), oceniano wpływ, jaki wywiera wielokrotne, doustne podawanie mirabegronu w dawce zalecanej (50 mg raz na dobę) oraz w dawkach supratherapeutycznych (100 mg i 200 mg raz na dobę), na odstęp QTcI. Ekspozycja po podaniu dawek supratherapeutycznych była w przybliżeniu odpowiednio 2,6- i 6,5 krotnie większa od ekspozycji po podaniu dawki terapeutycznej. Próbę kontrolną pozytywną stanowiła pojedyncza dawka 400 mg moksyflokscyny. Każdy poziom dawkowania mirabegronu oraz moksyflokscyny poddawano ocenie w osobnych grupach, z kontrolą placebo (badanie metodą grup równoległych w układzie naprzemiennym). Zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg i 100 mg, górna granica jednostronnego 95% CI dla odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych, dla największej średniej różnicy w stosunku do placebo, w odpowiednich punktach czasowych. U kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg średnia różnica długości odstępu QTcI w stosunku do placebo, po 5 godzinach od otrzymania dawki wynosiła 3,67 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 5,72 ms). U mężczyzn różnica ta wynosiła 2,89 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 4,90 ms). Dla dawki mirabegronu 200 mg długość odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych w przypadku mężczyzn, podczas gdy u kobiet górna granica jednostronnego 95% CI przekroczyła 10 ms pomiędzy 0,5 a 6 godziną po podaniu dawki, z maksymalną różnicą w stosunku do placebo w 5. godzinie od podania dawki, gdzie średnia wartość wynosiła 10,42 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 13,44 ms). Wyniki dla QTcF i QTcIf były zgodne z wartościami QTcI.

W omawianym badaniu TQT mirabegron powodował widoczne w EKG przyspieszenie akcji serca, w sposób zależny od dawki, w badanym zakresie dawkowania od 50 mg do 200 mg. Maksymalna różnica szybkości akcji serca w stosunku do placebo wahała się od 6,7 uderzeń na minutę - w przypadku podawania mirabegronu 50 mg, do 17,3 uderzeń na minutę - w przypadku podawania mirabegronu 200 mg u zdrowych ochotników.

Wpływ na szybkość akcji serca i ciśnienie krwi u dorosłych pacjentów z OAB

U pacjentów z OAB (średni wiek 59 lat), otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg raz na dobę w ramach trzech, trwających 12 tygodni, badań klinicznych 3. fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, obserwowano zwiększenie średniej różnicy szybkości akcji serca w stosunku do placebo o około 1 uderzenie na minutę oraz wzrost ciśnienia skurczowego i (lub) rozkurczowego o około 1 mm Hg lub mniej. Zmiany szybkości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży z NDO

Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi u dzieci i młodzieży. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi może być większy u dzieci (w wieku od 3 do mniej niż 12 lat) niż u młodzieży (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat). Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia.

Wpływ na ciśnienie śródgłowe (ang. intraocular pressure, IOP)

Mirabegron w dawce 100 mg raz na dobę nie powodował wzrostu IOP u zdrowych, dorosłych ochotników po 56 dniach leczenia. W badaniu klinicznym 1. fazy, w którym oceniano wpływ mirabegronu na IOP u 310 zdrowych ochotników, za pomocą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna, dawka mirabegronu 100 mg była nie gorsza niż placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania, jakim była różnica wartości zmiany IOP od początku badania do 56. dnia badania, uśredniona dla wszystkich uczestników. Górna granica obustronnego 95% CI wartości różnicy pomiędzy mirabegronem 100 mg a placebo wynosiła 0,3 mm Hg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zespół pęcherza nadreaktywnego u dorosłych pacjentów

Skuteczność kliniczną mirabegronu oceniano w trzech, trwających 12 tygodni, randomizowanych badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów leczonych z powodu pęcherza nadreaktywnego, z objawami parcia naglącego i częstomoczu, z nagłym nietrzymaniem moczu lub bez naglącego nietrzymania moczu. Do badania włączono kobiety (72%) i mężczyzn (28%), o średniej wieku 59 lat (zakres od 18 do 95 lat). Badaną populację w 48% stanowili pacjenci nigdy wcześniej nieleczeni produktami przeciwmuskarynowymi, a w około 52% pacjenci, u których wcześniej stosowano przeciwmuskarynowe produkty lecznicze. W jednym badaniu grupę kontrolną otrzymującą substancję czynną (tolterodyna w postaci o przedłużonym uwalnianiu) stanowiło 495 pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej stanowiły: (1) zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, oraz (2) zmiana średniej liczby mikcji na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, wyznaczonej na podstawie 3-dniowych raportów z dziennika pacjenta. Rezultatem stosowania mirabegronu była statystycznie istotnie większa poprawa w stosunku do placebo, zarówno pod względem równoważnych pierwszorzędowych punktów końcowych jak i drugorzędowych punktów końcowych (patrz tabele 3 i 4).

Tabela 3: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (zbiorcza analiza danych z badań u dorosłych pacjentów)

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS I) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	878	862
Średnia wartość początkowa	2,73	2,71
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-1,10	-1,49
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	1 328	1 324
Średnia wartość początkowa	11,58	11,70
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-1,20	-1,75
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1 328	1 322
Średnia wartość początkowa	159,2	159,0
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	9,4	21,4
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1 325	1 323
Średnia wartość początkowa	2,39	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-0,15	-0,26

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnia liczba epizodów nagłego nietrzymania moczu z parcia na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)		
n	858	834
Średnia wartość początkowa	2,42	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-0,98	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
Wartość p	--	<0,001‡
Średnia liczba epizodów parcia nagłego stopnia 3 lub 4 na dobę (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1 324	1 320
Średnia wartość początkowa	5,61	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-1,29	-1,93
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
Wartość p	--	<0,001‡
Poziom satysfakcji z leczenia — Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1 195	1 189
Średnia wartość początkowa	4,87	4,82
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	1,25	2,01
Średnia różnica w stosunku do placebo* (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
Wartość p	--	<0,001†

Analiza zbiorcza obejmuje badania: 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

* Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i badania.

† Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność (ang. multiplicity adjustment).

‡ Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (ang. multiplicity adjustment).

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. full analysis set), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

CI: przedział ufności

Tabela 4: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (badania 046, 047 i 074) u dorosłych pacjentów

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS I) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	291	293	300	325	312	262	257

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia wartość początkowa	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
Wartość p	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Średnia wartość początkowa	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
Wartość p	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Średnia wartość początkowa	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% przedział ufności	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
Wartość p	--	<0,001‡	<0,001†	--	0,001‡	--	<0,001‡
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Średnia wartość początkowa	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% przedział ufności	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
Wartość p	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	<0,001§
Średnia liczba epizodów nagłego nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Średnia wartość początkowa	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% przedział ufności	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
Wartość p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Średnia liczba epizodów parcia nagłego stopnia 3. lub 4. na dobę (FAS) (Drugorzędowy)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Średnia wartość początkowa	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% przedział ufności	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
Wartość p	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Poziom satysfakcji z leczenia — Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Średnia wartość początkowa	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Średnia wartość zmiany w stosunku do	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
wartości początkowej*							
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% przedział ufności	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
Wartość p	--	0,001†	0,008†	--	<0,001†	--	<0,001†

* Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i regionu geograficznego.

† Statystycznie znacząco wyższa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność (ang. multiplicity adjustment).

‡ Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (ang. multiplicity adjustment).

§ Statystycznie nieistotna większa wartość w porównaniu z placebo, dla poziomu istotności 0,05 z korektą uwzględniającą liczebność (ang. multiplicity adjustment).

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. full analysis set), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.
FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Mirabegron w dawce 50 mg raz na dobę wykazywał skuteczność w pierwszym mierzonym punkcie czasowym - w 4. tygodniu, i pozostawał skuteczny przez cały, 12 tygodniowy okres leczenia.

Randomizowane, długotrwałe badanie z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, wykazało skuteczność kliniczną mirabegronu przez cały okres leczenia trwającego 1 rok.

Subiektywne odczucie poprawy w ocenie jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia

W omawianych trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych 3. fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, leczenie objawów OAB mirabegronem podawanym raz na dobę, powodowało statystycznie istotną poprawę w porównaniu z placebo, pod względem następujących kryteriów pomiaru jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia: zadowolenie z leczenia oraz uciążliwość objawów.

Skuteczność kliniczna w zależności od stosowanego wcześniej (lub nie) leczenia przeciwmuskarynowego OAB

Skuteczność kliniczną wykazano u pacjentów niezależnie od tego, czy stosowali już wcześniej terapię przeciwmuskarynową OAB. Dodatkowo, wykazano skuteczność kliniczną mirabegronu u pacjentów, u których wcześniej zaprzestano leczenia OAB produktami przeciwmuskarynowymi, ze względu na niezadowalające wyniki leczenia (patrz tabela 5).

Tabela 5: Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe u dorosłych pacjentów stosujących wcześniej leczenie OAB produktami przeciwmuskarynowymi

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)		Badanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg
Pacjenci, u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami przeciwmuskarynowymi					
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Średnia wartość początkowa	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)		Badanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% przedział ufności	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Średnia wartość początkowa	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% przedział ufności	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Pacjenci, u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami przeciwmuskarynowymi i którzy przerwali leczenie ze względu na niezadowalające wyniki leczenia					
Średnia liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Średnia wartość początkowa	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% przedział ufności	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Średnia liczba mikcji na dobę (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Średnia wartość początkowa	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Średnia wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Średnia różnica w stosunku do placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% przedział ufności	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Analiza zbiorcza obejmuje badania: 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

* średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci, badania, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku analizy zbiorczej i średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem wartości z początku badania, płci, regionu geograficznego, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku badania 046.

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. full analysis set), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślełą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży

Skuteczność mirabegronu w postaci zawiesiny doustnej i tabletek oceniono w 52-tygodniowym, otwartym, kontrolowanym odniesieniem do wartości początkowych, wielośrodowym badaniu stopniowego zwiększania dawki w leczeniu NDO u dzieci i młodzieży. U pacjentów rozpoznano NDO z mimowolnymi skurczami wypieracza ze wzrostem ciśnienia wypieracza o ponad 15 cm H₂O oraz przeprowadzono czyste przerywane cewnikowanie (ang. clean intermittent catheterization, CIC). Pacjenci o masie ciała ≥ 35 kg otrzymali tabletki, a pacjenci o masie ciała < 35 kg (lub ≥ 35 kg, ale

nietolerujący tabletek) otrzymali zawiesinę doustną. Wszystkim pacjentom mirabegron podawano doustnie raz na dobę, z posiłkiem. Dawkę początkową wynoszącą 25 mg podawano w postaci tabletki lub jako zawiesinę doustną w ilości 3–6 ml (zależnie od masy ciała pacjenta). Dawkę tę zwiększano do tabletki 50 mg lub 6–11 ml zawiesiny doustnej (zależnie od masy ciała). Okres stopniowego zwiększania dawki wynosił maksymalnie 8 tygodni, po czym następował okres podtrzymywania dawki przez co najmniej 52 tygodnie.

Mirabegron otrzymało łącznie 86 pacjentów w wieku od 3 do mniej niż 18 lat. Spośród nich 71 pacjentów zakończyło 24 tygodnie leczenia, a 70 ukończyło 52 tygodnie leczenia. Łącznie 68 pacjentów miało miarodajne pomiary urodynamiczne umożliwiające ocenę skuteczności. Badana populacja obejmowała 39 (45,3%) mężczyzn i 47 (54,7%) kobiet. Zoptymalizowana dawka podtrzymująca w tej populacji obejmowała 94% pacjentów, którym podawano dawkę maksymalną i 6% pacjentów przyjmujących dawkę początkową.

U dzieci i młodzieży z NDO włączonych do badania najczęściej występującymi (u ponad 10% wszystkich pacjentów) podstawowymi chorobami były: wrodzone wady ośrodkowego układu nerwowego (odpowiednio 54,5% oraz 48,4%), przepuklina oponowo-rdzeniowa (odpowiednio 27,3% oraz 19,4%) i rozszczep kręgosłupa (odpowiednio 10,9% oraz 12,9%). Wśród młodzieży 12,9% miało uraz rdzenia kręgowego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana maksymalnej pojemności cystometrycznej (ang. maximum cystometric capacity, MCC) po 24 tygodniach leczenia mirabegronem w stosunku do wartości początkowej. Poprawę pod względem MCC obserwowano we wszystkich grupach pacjentów (patrz tabela 6).

Tabela 6: Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności u dzieci i młodzieży z NDO

Parametr	Dzieci w wieku od 3 do <12 lat (N=43)* Średnia (SD)	Młodzież w wieku od 12 do <18 lat (N=25)* Średnia (SD)
Maksymalna pojemność cystometryczna (ml)		
Wartość początkowa	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Tydzień 24.	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% przedział ufności	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były wartości zmian w stosunku do wartości początkowej w podatności pęcherza moczowego, liczbie skurczów nadreaktywnego wypieracza, ciśnieniu wypieracza pod koniec napełniania pęcherza moczowego, objętości pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza, maksymalnej cewnikowanej objętości moczu na dobę i liczbie epizodów wycieku na dobę po 24 tygodniach leczenia mirabegronem (patrz tabela 7).

Tabela 7: Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności u dzieci i młodzieży z NDO

Parametr	Dzieci w wieku od 3 do <12 lat (N=43)* Średnia (SD)	Młodzież w wieku od 12 do <18 lat (N=25)* Średnia (SD)
Podatność pęcherza (ml/cm H₂O)†		
Wartość początkowa	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Tydzień 24.	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% przedział ufności	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)

Parametr	Dzieci w wieku od 3 do <12 lat (N=43)* Średnia (SD)	Młodzież w wieku od 12 do <18 lat (N=25)* Średnia (SD)
Podatność pęcherza (ml/cm H₂O)†		
Liczba skurczów nadreaktywnego wypieracza (>15 cm H₂O)†		
Wartość początkowa	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Tydzień 24.	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% przedział ufności	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Ciśnienie wypieracza (cm H₂O) pod koniec napełniania pęcherza moczowego†		
Wartość początkowa	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Tydzień 24.	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% przedział ufności	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Objętość pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza (>15 cm H₂O)†		
Wartość początkowa	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Tydzień 24.	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% przedział ufności	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksymalna cewnikowana objętość moczu na dobę (ml)†		
Wartość początkowa	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Tydzień 24.	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% przedział ufności	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Liczba epizodów wycieku na dobę†		
Wartość początkowa	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Tydzień 24.	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Wartość zmiany w stosunku do wartości początkowej	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% przedział ufności	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

† Liczba pacjentów (dzieci/młodzieży) z danymi dostępnymi na początku badania i dla tygodnia 24; podatność pęcherza: N=33/21; liczba skurczów nadreaktywnego wypieracza: N=36/22; Ciśnienie wypieracza pod koniec napełniania pęcherza moczowego: N=36/22; objętość pęcherza moczowego przed pierwszym skurczem wypieracza: N=38/24; maksymalna cewnikowana objętość moczu na dobę: N=41/23; Liczba epizodów wycieku na dobę: N=26/21.

Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta lub lekarza w pediatrycznym kwestionariuszu nietrzymania moczu (ang. Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q) obejmowały akceptowalność, zmianę względem wartości początkowej, zmianę względem wartości początkowej w skali ogólnego wrażenia nasilenia w ocenie pacjenta (ang. Global Impression of Severity Scale, PGI-S) oraz ocenę ogólnego wrażenia zmiany w ocenie lekarza (ang. Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (patrz tabela 8).

Tabela 8: Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta lub lekarza w kwestionariuszu u dzieci i młodzieży z NDO

Parametr	Dzieci w wieku od 3 do <12 lat (N=43)* Średnia (SD)	Młodzież w wieku od 12 do <18 lat (N=25)* Średnia (SD)
Punktacja w pediatrycznym kwestionariuszu nietrzymania (PIN-Q)†		
Wartość początkowa	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Tydzień 24.	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Zmiana względem wartości początkowej	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% przedział ufności	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Punktacja skali całkowitego ogólnego wrażenia nasilenia w ocenie pacjenta (PGI-S)†		
Wartość początkowa	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Tydzień 24.	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Zmiana względem wartości początkowej	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% przedział ufności	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Ogólne wrażenie zmiany w ocenie lekarza (CGI-C) w tygodniu 24, N (%)†		
Bardzo znaczna poprawa	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Znaczna poprawa	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimalna poprawa	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Bez zmian	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimalne pogorszenie	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Znaczne pogorszenie	0	0
Bardzo znaczne pogorszenie	0	0

* N to liczba pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę i mieli miarodajne wartości MCC na początku i w 24. tygodniu badania.

† Liczba pacjentów (dzieci/młodzieży) z danymi dostępnymi na początku badania i dla tygodnia 24. Punktacja PIN-Q: n=24/21, całkowita punktacja PGI-S: n=25/22; całkowita punktacja CGI-C w 24. tygodniu: n=41/24.

Dzieci i młodzież

Pęcherz nadreaktywny

Skuteczność mirabegronu w postaci tabletek i zawiesiny doustnej oceniono w 12 tygodniowym, randomizowanym, wielośrodowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i z sekwencyjnym dostosowywaniem dawki z udziałem dzieci i młodzieży z pęcherzem nadreaktywnym (w wieku od 5 do mniej niż 18 lat). Pacjenci o masie ciała ≥ 35 kg otrzymywali tabletki, a pacjenci o masie ciała < 35 kg (lub ≥ 35 kg, ale którzy nie są w stanie połknąć tabletek) otrzymywali zawiesinę doustną. Wszystkim pacjentom mirabegron podawano doustnie raz na dobę, z posiłkiem. Dawką początkową była tabletką 25 mg lub 3–6 ml zawiesiny doustnej (w zależności od masy ciała pacjenta). Dawka była stopniowo zwiększana do tabletki 50 mg lub 6–11 ml zawiesiny doustnej (w zależności od masy ciała pacjenta). Stopniowe zwiększanie dawki zastosowano po 4 tygodniach leczenia, chyba że badacz podjął inną decyzję.

Łącznie 23 dzieci (w wieku od 5 mniej niż 12 lat) i 3 nastolatków (w wieku od 12 do mniej niż 18 lat) otrzymało badany lek: 13 uczestników otrzymywało placebo i 13 uczestników otrzymywało mirabegron. 10 z 12 uczestników w grupie placebo i 9 z 11 uczestników w grupie otrzymującej mirabegron ukończyło badanie i 12 tygodni leczenia,

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana w stosunku do wartości początkowej w średniej liczbie mikcji na 24 godziny po 12 tygodniach leczenia, która była oceniana tylko u dzieci (w wieku od 5 do mniej niż 12 lat). Ze względu na niewielką liczbę uczestników badania właściwa ocena punktów końcowych oceny skuteczności nie była możliwa, a zaobserwowane wyniki były nierozstrzygujące.

Skorygowana średnia zmiana w częstotliwości oddawania moczu na 24 godziny liczona metodą najmniejszych kwadratów (SEM) względem wartości początkowej oceniana w tygodniu 12. / na zakończenie leczenia wyniosła -3,84 (0,89) u dzieci otrzymujących placebo i -1,62 (0,89) u dzieci otrzymujących mirabegron. Średnia różnica liczona metodą najmniejszych kwadratów (SEM)

pomiędzy grupami leczenia (placebo minus mirabegron) nie była statystycznie znacząca: 2,22 (1,34) (90% CI: -0,15, 4,59; P=0,121).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w „leczeniu idiopatycznej postaci pęcherza nadreaktywnego” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tabletki

Dorośli

Po podaniu doustnym u zdrowych, dorosłych ochotników mirabegron wchłania się, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) pomiędzy 3. a 4. godziną po podaniu. Całkowita biodostępność zwiększała się od 29% po podaniu dawki 25 mg do 35% po podaniu dawki 50 mg. Średnie wartości C_{max} i AUC wzrastały w tempie większym niż zwiększano dawkę, w pełnym zakresie dawkowania. W populacji ogólnej dorosłych mężczyzn i kobiet dwukrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 100 mg, powodowało odpowiednio około 2,9- i 2,6-krotny wzrost wartości C_{max} i AUC_{tau} , podczas gdy czterokrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 200 mg, powodowało odpowiednio około 8,4- i 6,5-krotny wzrost wartości C_{max} i AUC_{tau} . Stężenie w stanie stacjonarnym występuje po 7 dniach po rozpoczęciu podawania mirabegronu raz na dobę. Ekspozycja na mirabegron w osoczu w stanie stacjonarnym, osiągniętym w wyniku podawania mirabegronu raz na dobę, jest w przybliżeniu dwukrotnie większa w porównaniu z ekspozycją po podaniu dawki pojedynczej.

Tabletki lub granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej

Dzieci i młodzież

Mediana T_{max} mirabegronu po podaniu doustnym pojedynczej dawki w postaci zawiesiny doustnej lub tabletek po posiłku, wynosiła 4–5 godzin. Analiza farmakokinetyczna populacji przewidywała, że mediana T_{max} mirabegronu w stanie stacjonarnym po podaniu go w postaci zawiesiny doustnej lub tabletek wyniesie 3–4 godziny.

Dostępność biologiczna postaci zawiesiny doustnej była mniejsza niż tabletki. Stosunek populacyjnej średniej ekspozycji (AUC_{tau}) zawiesiny doustnej do tabletki wynosi około 45%.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Tabletki

Dorośli

Zażywanie tabletki 50 mg jednocześnie z posiłkiem wysokotłuszczowym powodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC mirabegronu odpowiednio o 45% i 17%. Posiłek niskotłuszczowy powodował zmniejszenie wartości C_{max} i AUC mirabegronu odpowiednio o 75% i 51%. W badaniach klinicznych 3. fazy mirabegron podawano niezależnie od posiłku, wykazując jego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. Z tego względu mirabegron, w zalecanych dawkach, można przyjmować niezależnie od posiłków.

Tabletki lub granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej

Dzieci i młodzież

Model farmakokinetyczny populacji przewidywał, że AUC_{tau} w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujący mirabegron po posiłku wyniesie 44,7% AUC_{tau} w stosunku to takiej samej dawki podanej na czczo. Wartość ta jest spójna z wynikami AUC_{inf} obserwowanymi w badaniach dotyczących wpływu posiłku po podaniu pojedynczej dawki mirabegronu. W badaniu pediatrycznym 3. fazy mirabegron podawano z posiłkiem i wykazano zarówno bezpieczeństwo jego stosowania, jak i skuteczność. Zalecenia dotyczące dawkowania opierają się na ekspozycji spodziewanej w stanie po posiłku. Dlatego dzieci i młodzież powinni przyjmować zalecaną dawkę mirabegronu z posiłkiem.

Dystrybucja

Tabletki

Dorośli

Mirabegron ulega rozległej dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi w przybliżeniu 1 670 l. Mirabegron jest wiązany (w około 71%) przez białka osocza ludzkiego, i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albuminy i kwaśnej glikoproteiny $\alpha 1$. Mirabegron ulega dystrybucji do erytrocytów. W warunkach *in vitro* stężenie znakowanego węglem C^{14} mirabegronu w erytrocytach było około dwukrotnie większe niż jego stężenie w osoczu.

Tabletki lub granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Dzieci i młodzież

Objętość dystrybucji mirabegronu była stosunkowo duża i zwiększała się wraz ze wzrostem masy ciała, zgodnie z zasadami allometrycznymi opartymi na analizie farmakokinetyki populacyjnej. Wiek, płeć i populacja pacjentów nie miały wpływu na objętość dystrybucji po uwzględnieniu potencjalnych różnic w masie ciała.

Metabolizm

Mirabegron jest metabolizowany na wielu szlakach metabolicznych, w tym na drodze dealkilacji, oksydacji, glukuronizacji (bezpośredniej), i hydrolizy grupy amidowej. Mirabegron stanowi główny składnik radioaktywny obecny w krążeniu obwodowym po podaniu pojedynczej dawki mirabegronu znakowanego węglem C^{14} . W osoczu ludzkim u dorosłych obserwowano dwa główne metabolity: obydwa są glukuronidami powstałymi na drodze reakcji II fazy i stanowią 16% i 11% całkowitej ekspozycji na mirabegron. Metabolity te nie są czynne farmakologicznie.

Na podstawie badań *in vitro* nie wydaje się prawdopodobne, aby mirabegron hamował metabolizm jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez następujące izoenzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, gdyż mirabegron, w klinicznie istotnych stężeniach, nie hamował aktywności tych enzymów. Mirabegron nie indukował CYP1A2 czy CYP3A. Przypuszcza się, że mirabegron nie powoduje klinicznie istotnego zahamowania transportu leków za pośrednictwem OCT.

Badania *in vitro* wskazywały na to, że CYP2D6 i CYP3A4 odgrywają rolę w metabolizmie oksydacyjnym mirabegronu, jednak wyniki testów *in vivo* wskazują na to, że izoenzymy te mają jedynie niewielkie znaczenie w procesie całkowitej eliminacji mirabegronu. Badania *in vitro* oraz *ex vivo* wykazały, że oprócz CYP3A4 i CYP2D6, również butyrylocholinoesteraza, UGT oraz prawdopodobnie dehydrogenaza alkoholowa, biorą udział w metabolizmie mirabegronu.

Polimorfizm CYP2D6

U zdrowych, dorosłych ochotników genotypowo słabo metabolizujących substraty CYP2D6 (surogat hamowania CYP2D6), średnie wartości C_{max} i AUC_{inf} dla pojedynczej dawki 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) były o 14% i o 19% większe niż u osób intensywnie metabolizujących, co wskazuje, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 ma niewielki wpływ na średnią

ekspozycję na mirabegron w osoczu. Nie przewiduje się interakcji mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie były one badane. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania mirabegronu stosowanego jednocześnie z inhibitorami CYP2D6 u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Eliminacja

Tabletki

Dorośli

Całkowity klirens osoczowy (CL_{tot}) wynosi około 57 l/h. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 50 h. Klirens nerkowy (CL_R) wynosi około 13 l/h, co stanowi około 25% klirensu całkowitego. Eliminacja nerkowa mirabegronu polega głównie na czynnym wydzielaniu cewkowym oraz przesączaniu kłębuszkowym. Wydzielanie z moczem postaci niezmienionej mirabegronu jest zależne od dawki i waha się od około 6,0% po podaniu dawki dobowej 25 mg, do 12,2% po podaniu dawki dobowej 100 mg. Po podaniu zdrowym ochotnikom 160 mg znakowanego węglem C^{14} mirabegronu, około 55% radioaktywności odzyskano z moczu, a 34% z kału. Mirabegron w postaci niezmienionej stanowi 45% radioaktywności w moczu, co wskazuje na obecność jego metabolitów. Niezmieniona postać mirabegronu stanowi większość radioaktywności w kale.

Tabletki lub granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Dzieci i młodzież

Przewidywano, że klirens mirabegronu będzie się zwiększał wraz ze wzrostem masy ciała pacjentów, zgodnie z zasadami allometrycznymi opartymi na analizie farmakokinetyki populacyjnej. Na parametr pozornego klirensu istotny wpływ miały dawka, postać farmaceutyczna i wpływ pokarmu na względną dostępność biologiczną. Wartości pozornego klirensu były bardzo zmienne, ale ogólnie podobne u dzieci i młodzieży mimo różnic masy ciała z powodu powyższych czynników wpływających na dostępność biologiczną.

Wiek

Tabletki

Dorośli

Wartości C_{max} i AUC mirabegronu oraz jego metabolitów, po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ochotnikom w podeszłym wieku (≥ 65 lat), były podobne do tych, obserwowanych u młodszych ochotników (18–45 lat).

Tabletki lub granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Dzieci i młodzież

U pacjentów w wieku od 3 do mniej niż 18 lat nie przewidywano, aby wiek miał jakikolwiek wpływ na kluczowe parametry farmakokinetyczne mirabegronu po uwzględnieniu różnic w masie ciała. Modele uwzględniające wiek nie powodowały znaczącej poprawy w modelu farmakokinetycznym dzieci i młodzieży, co wskazuje, że uwzględnienie masy ciała było wystarczające, aby uwzględnić różnice w farmakokinetyce mirabegronu związane z wiekiem.

Płeć

Tabletki

Dorośli

Wartości $C_{\max}$ i AUC są w przybliżeniu od 40% do 50% większe u kobiet niż u mężczyzn. Przyczyny różnic wartości $C_{\max}$ i AUC pomiędzy płciami przypisuje się różnicom w masie ciała i biodostępności.

Tabletki lub granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

Dzieci i młodzież

Płeć nie miała istotnego wpływu na farmakokinetykę mirabegronu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat.

Rasa

Rasa nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne mirabegronu u dorosłych.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg mirabegronu dorosłym ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD wynosił 60–89 ml/min/1,73 m²pc.), średnie wartości $C_{\max}$ i AUC mirabegronu były większe odpowiednio o 6% i 31%, w porównaniu z dorosłymi ochotnikami z prawidłową czynnością nerek. U dorosłych ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m²pc.), wartości $C_{\max}$ i AUC były większe odpowiednio o 23% i 66%. U dorosłych ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m²pc.), średnie wartości $C_{\max}$ i AUC były o 92% i 118% większe. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²pc.) ani u pacjentów wymagających hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg mirabegronu dorosłym ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha), średnie wartości $C_{\max}$ i AUC mirabegronu były większe o 9% i 19%, w porównaniu z dorosłymi ochotnikami z prawidłową czynnością wątroby. U dorosłych ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Childa-Pugha), średnie wartości $C_{\max}$ i AUC były większe o 175% i 65%. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych zidentyfikowano organy docelowe zagrożone działaniem toksycznym mirabegronu, co znalazło potwierdzenie w obserwacjach klinicznych. U szczurów obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zmiany dotyczące hepatocytów (nekroza i zmniejszenie ilości cząsteczek glikogenu) oraz odnotowano zmniejszone stężenia leptyny w osoczu. U szczurów, królików, psów i małp obserwowano przyspieszenie akcji serca. Badania genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały właściwości genotoksycznych ani rakotwórczych mirabegronu *in vivo*.

Mirabegron nie miał zauważalnego wpływu na stężenia hormonów gonadotropowych lub płciowych. Ponadto, po podaniu dawek subletalnych (odpowiednik dawki dla człowieka równej 19-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. maximum human recommended dose - MHRD) nie obserwowano wpływu na płodność. W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego na królikach obserwowano głównie wady wrodzone serca (rozszerzona aorta, kardiomegalia) przy ekspozycji układowej, która była 36 razy większa w porównaniu z MHRD. Ponadto, u królików zaobserwowano wady wrodzone płuc (brak dodatkowego płata płuca) oraz zwiększoną ilość poronień poimplantacyjnych przy ekspozycji układowej, która była 14 razy większa w porównaniu z MHRD, podczas gdy u szczurów obserwowano odwracalne działanie na kostnienie (faliste żebra, opóźnienie kostnienia, zmniejszona liczba osobników ze skostnieniem mostka, kości śródrcza lub śródstopia)

przy ekspozycji układowej, która była 22 razy większa w porównaniu z MHRD. Obserwowane toksyczne działanie na zarodek i płód wystąpiło przy dawkach toksycznych dla matki. Wykazano, że wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego obserwowane u królików powstają w wyniku aktywacji receptora β 1-adrenergicznego.

Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany u młodych szczurów był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt. U młodych szczurów otrzymujących mirabegron doustnie przez 13 tygodni zaobserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększenie masy wątroby bez zmian histopatologicznych przy ekspozycji ogólnoustrojowej około 12-krotnie większej niż przewidywana ekspozycja ogólnoustrojowa u dzieci. W badaniach bezpieczeństwa po wielokrotnym podaniu u młodych szczurów nie wykazano wpływu na rozwój fizyczny lub dojrzewanie płciowe. Podawanie mirabegronu od odsadzenia młodych szczurów do osiągnięcia przez nie dojrzałości płciowej nie miało wpływu na zdolność do kopulacji, płodność ani na rozwój zarodka i płodu. Podawanie mirabegronu zwiększało lipolizę i spożycie pokarmu oraz zmniejszało przyrost masy ciała u młodych szczurów.

Badania farmakokinetyczne, przeprowadzone ze znakowanym radioaktywnie mirabegronem wykazały, że postać macierzysta i (lub) jej metabolity przenikają do mleka u szczurów w ilości, która była w przybliżeniu 1,7 razy większa od stężenia w osoczu po 4 godzinach po podaniu dawki (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu polistyrenosulfonian
Kwas solny, rozcieńczony
Guma ksantan
Hypromeloza
Mannitol (E421)
Magnezu stearynian
Acesulfam potasowy
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Etylu parahydroksybenzoesan (E214)
Symetykon
Krzemionka koloidalna, uwodniona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta butelka

3 lata.

Po rekonstytucji

Rekonstruowaną zawiesinę przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 28 dni od daty przygotowania. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Butelkę przechowywać w nieotwartej torebce w celu ochrony przed wilgocią do czasu rekonstytucji.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dostępne są dwa rodzaje opakowania produktu leczniczego Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu i oba zawierają kilka elementów potrzebnych do rekonstytucji. Jeden rodzaj opakowania zawiera:

- W tekturowym pudełku: torebkę, strzykawkę doustną o pojemności 5 ml, nasadkę i ulotkę dla pacjenta
- W torebce: miarkę, oranżową butelkę (118 ml) z politereftalanu etylenu (PET) z nakrętką z polipropylenu (PP) i środkiem pochłaniającym wilgoć

Drugi rodzaj opakowania zawiera:

- W tekturowym pudełku: torebkę, strzykawkę doustną o pojemności 5 ml, nasadkę i ulotkę dla pacjenta
- W torebce: oranżową butelkę (118 ml) z politereftalanu etylenu (PET) z nakrętką z polipropylenu (PP) i środkiem pochłaniającym wilgoć

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Miarka ma podziałkę co 10 ml (maks. 60 ml), a strzykawka doustna ma podziałkę co 0,1 ml i 0,5 ml (maks. 5 ml).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Strzykawkę doustną i nasadkę przechowywać w czystym i suchym miejscu oraz chronić przed światłem słonecznym i źródłem ciepła.

Użyć miarki (jeżeli znajduje się w opakowaniu) w celu rekonstytucji granulatu przed podaniem (instrukcje rekonstytucji, patrz poniżej). Po rekonstytucji z użyciem 100 ml wody zawiesina doustna ma kolor bladobrazowo-żółty.

Po rekonstytucji granulatu należy energicznie wstrząsać butelką przez 1 minutę przed każdym użyciem. Strzykawka doustna dostarczona z produktem leczniczym Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu musi być używana z nasadką w celu odmierzenia i podania właściwej dawki.

Instrukcje rekonstytucji

1. Otworzyć tekturowe pudełko i wyjąć torebkę, strzykawkę i nasadkę. Butelkę przechowywać w nieotwartej torebce do czasu rekonstytucji.
2. Bezpośrednio przed rekonstytucją otworzyć torebkę i wyjąć butelkę oraz miarkę.
3. Wyrzucić pustą torebkę i środek pochłaniający wilgoć. Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.
4. Postukać kilka razy górną część zamkniętej butelki, aby granulat stał się bardziej sypki.
5. Umieścić butelkę na płaskiej powierzchni i zdjąć nakrętkę.
6. Odmierzyć łącznie 100 ml wody i wlać ją do butelki. Jeżeli w opakowaniu znajduje się miarka, użyć jej, aby najpierw odmierzyć 50 ml wody i wlać do butelki. Użyć miarki ponownie, aby odmierzyć kolejne 50 ml wody i wlać do butelki.

7. Założyć nakrętkę na butelkę. Natychmiast energicznie wstrząsać przez 1 minutę, a następnie odstawić na 10 do 30 minut. Ponownie energicznie wstrząsać przez 1 minutę.
8. Zanotować na etykiecie butelki datę przypadającą 28 dni od daty rekonstytucji.
9. Umieścić butelkę na płaskiej powierzchni i zdjąć nakrętkę.
10. Mocno wcisnąć nasadkę w szyjkę butelki.
11. Upewnić się, że górna część nasadki jest równa z górną częścią szyjki butelki. Nasadka powinna pozostać w szyjce butelki do końca 28-dniowego okresu ważności.
12. Założyć nakrętkę na butelkę.

Czyszczenie strzykawki doustnej

Po użyciu umyć strzykawkę doustną ciepłą wodą.

Strzykawki doustnej można używać przez cały 28-dniowy okres ważności po pierwszym otwarciu (patrz punkt 6.3).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Wyrzucić wszelkie resztki produktu leczniczego po upływie 28 dni od rekonstytucji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA BLISTRÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka zawiera 25 mg mirabegronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
20 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletkę należy połączyć w całości. Nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/001	10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/002	20 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/003	30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/004	60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/005	90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/006	200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/015	50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/016	100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

betmiga 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA BLISTRÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka zawiera 50 mg mirabegronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
20 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/008	10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/009	20 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/010	30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/011	60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/012	90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/013	200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/017	50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
EU/1/12/809/018	100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

betmiga 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 8 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 830 mg mirabegronu.
Po rekonstytucji jedna butelka zawiera 105 ml zawiesiny doustnej. Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 8 mg mirabegronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera (E214) i (E218).
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu
1 butelka zawiera 8,3 g granulatu.
1 butelka i 1 miarka w torebce, strzykawka doustna 5 ml, 1 nasadka
105 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rekonstytucji ze 100 ml wody.
Energicznie wstrząsać przez 1 minutę przed każdym użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Rekonstruowaną zawiesinę przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 28 dni od daty przygotowania. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Butelkę przechowywać w nieotwartej torebce w celu ochrony przed wilgocią, do czasu rekonstrukcji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić nieużyty lek po 28 dniach.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

betmiga 8 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH**TOREBKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu
mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu
1 butelka
105 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI****7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Butelkę przechowywać w nieotwartej torebce do czasu rekonstrukcji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 8 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 830 mg mirabegronu.

Po rekonstytucji jedna butelka zawiera 105 ml zawiesiny doustnej. Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 8 mg mirabegronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera etylu parahydroksybenzoesan (E214) i metylu parahydroksybenzoesan (E218). Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne po rekonstytucji ze 100 ml wody.
Energicznie wstrząsać przez 1 minutę przed każdym użyciem.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Rekonstruowaną zawiesinę należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 28 dni od daty przygotowania. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Wyrzucić po: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę w nieotwartej torebce w celu ochrony przed wilgocią, do czasu rekonstytucji.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić nieużyty lek po 28 dniach.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Betmiga, 25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Betmiga, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

mirabegron

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Betmiga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Betmiga
3. Jak przyjmować lek Betmiga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Betmiga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Betmiga i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Betmiga jest mirabegron. Jest to lek zwiotczający mięśnie pęcherza moczowego (tak zwany agonista receptora beta 3-adrenergicznego), który zmniejsza aktywność nadreaktywnego pęcherza moczowego i leczy związane z nią objawy oraz zmniejsza nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego.

Lek Betmiga stosuje się:

- w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego u dorosłych, takich jak:
nagła potrzeba oddania moczu (nazywana parciem nagłym),
konieczność oddawania moczu częściej niż zwykle (nazywana częstomoczem),
utrata kontroli nad oddawaniem moczu (nazywana nagłym nietrzymaniem moczu).
- w leczeniu schorzenia zwanego nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat. Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego jest stanem, w którym występują mimowolne skurcze wypieracza z powodu choroby wrodzonej lub uszkodzenia nerwów kontrolujących pęcherz moczowy. Nieleczona nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego może prowadzić do uszkodzenia pęcherza moczowego i (lub) nerek. Lek Betmiga stosuje się w celu zwiększenia ilości moczu, jaką może pomieścić pęcherz moczowy i ograniczenia wycieku moczu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Betmiga

Kiedy nie przyjmować leku Betmiga:

- jeśli pacjent ma uczulenie na mirabegron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma bardzo wysokie, niekontrolowane ciśnienie tętnicze krwi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Betmiga należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje problem z opróżnianiem pęcherza lub strumień moczu jest słaby lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki przeznaczone do leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego

lub nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego, takie jak leki przeciwwcholinergiczne.

- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wątrobą. Lekarz może zmniejszyć dawkę lub powiedzieć pacjentowi, aby nie przyjmował leku Betmiga, zwłaszcza jeśli przyjmuje inne leki, takie jak itakonazol, ketokonazol (zakażenia grzybicze), rytonawir (HIV/AIDS) czy klarytromycynę (zakażenia bakteryjne). Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach.
- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowości w badaniu EKG (elektrokardiogram serca) znane jako wydłużenie odstępu QT lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki wydłużające odstęg QT, takie jak:
 - o leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca takie jak chinidyna, sotalol, prokainamid, ibutylid, flekainid, dofetylid i amiodaron;
 - o leki stosowane w alergicznym nieżycie nosa;
 - o leki przeciwpsychotyczne (leki stosowane w leczeniu chorób psychicznych), takie jak tiorydazyna, mezorydazyna, haloperydol i chlorpromazyna;
 - o leki stosowane w zakażeniach, takie jak pentamidyna, moksyflokscyna, erytromycyna i klarytromycyna.

Lek Betmiga może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilać nadciśnienie stwierdzone w wywiadzie. Zaleca się, aby lekarz mierzył ciśnienie krwi w trakcie stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, gdyż nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Betmiga w tej grupie wiekowej.

Leku Betmiga nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat w leczeniu nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego.

Lek Betmiga a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Betmiga może wpływać na sposób działania innych leków, jak również inne leki mogą wpływać na sposób działania tego leku.

- Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje tiorydazynę (lek stosowany w chorobie psychicznej), propafenon lub flekainid (leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca), imipraminę lub dezypraminę (leki stosowane w depresji). Może być konieczne dostosowanie dawki tych leków przez lekarza.
- Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje digoksynę (lek stosowany w niewydolności serca oraz zaburzeniach rytmu serca). Lekarz monitoruje stężenie digoksyny we krwi. Jeśli stężenie we krwi jest nieprawidłowe, lekarz może dostosować dawkę digoksyny u pacjenta.
- Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje eteksylan dabigatranu [lek stosowany w celu zmniejszenia ryzyka niedrożności naczyń w mózgu i ciele w wyniku powstawania zakrzepów krwi u pacjentów z niemierną pracą serca (migotanie przedsionków) i dodatkowymi czynnikami ryzyka]. Może być konieczne dostosowanie dawki tego leku przez lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie należy przyjmować leku Betmiga.

Jeśli pacjentka karmi piersią, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lek ten prawdopodobnie przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka wraz z lekarzem powinni zdecydować czy przyjmować lek Betmiga, czy karmić piersią. Nie należy jednocześnie karmić piersią i przyjmować leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych świadczących o wpływie tego leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak przyjmować lek Betmiga

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie u dorosłych z pęcherzem nadreaktywnym

Zalecana dawka to jedna tabletka 50 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę do jednej tabletki 25 mg przyjmowanej doustnie raz na dobę. Tabletkę leku należy przyjmować popijając płynem i połknąć w całości. Tabletki nie należy rozgryzać ani żuć. Lek Betmiga można przyjmować niezależnie od posiłków.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do mniej niż 18 lat) z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego

Ten lek należy przyjmować doustnie raz na dobę. Lek ten należy przyjmować, popijając płynem i połknąć tabletkę w całości. Tabletki nie należy kruszyć ani żuć. Lek Betmiga należy przyjmować z posiłkiem. Lekarz zaleci dawkę, jaką powinien przyjmować pacjent/dziecko. Lekarz obliczy prawidłową dawkę dla pacjenta w zależności od masy ciała. Należy dokładnie przestrzegać tych zaleceń.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Betmiga

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek lub gdy przypadkowo inna osoba przyjmie tabletki, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub szpitalem w celu uzyskania porady.

Objawy przedawkowania mogą obejmować uczucie mocnego bicia serca, przyspieszenie tętna lub wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Pominięcie przyjęcia leku Betmiga

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe. Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki tylko kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia kilku dawek leku należy zasięgnąć porady lekarza.

Przerwanie przyjmowania leku Betmiga

Nie należy przerywać leczenia lekiem Betmiga w początkowym okresie, jeśli pacjent nie widzi jego natychmiastowego działania. Przystosowanie pęcherza do leku może wymagać czasu. Należy nadal przyjmować tabletki. Nie należy przerywać przyjmowania leku po uzyskaniu poprawy objawów ze strony pęcherza. Przerwanie leczenia może skutkować nawrotem objawów nadreaktywności pęcherza lub nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego.

Nie należy przerywać przyjmowania leku Betmiga bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, ponieważ objawy nadreaktywności pęcherza lub nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższym działaniem niepożądanym jest nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków). Jest to działanie niepożądane występujące niezbyt często (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów), **jeśli jednak objaw ten wystąpi należy natychmiast przerwać leczenie i zgłosić się do lekarza.**

Jeżeli wystąpią bóle głowy, zwłaszcza nagłe, przypominające migrenowe (pulsujące) bóle głowy, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy znacznego podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi.

Pozostałe działania niepożądane:

Częste (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zakażenie dróg moczowych
- ból głowy
- zawroty głowy
- przyspieszony rytm serca (tachykardia)
- nudności
- zaparcia
- biegunka

Niezbyt częste (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- zakażenie pochwy
- zakażenie pęcherza moczowego (zapalenie pęcherza moczowego)
- odczuwalne bicie serca (kołatanie serca)
- zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków)
- niestrawność
- zakażenie żołądka (zapalenie żołądka)
- świąd, wysypka lub pokrzywka (pokrzywka, wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowa, świąd)
- obrzęk stawów
- swędzenie pochwy lub sromu (świąd pochwy i sromu)
- podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (GGT, AspAT i AlAT)

Rzadkie (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- opuchnięcie powiek (obrzęk powiek)
- opuchnięcie warg (obrzęk warg)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, głównie skóry (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych)
- małe purpurowe plamki na skórze (plamica)
- opuchnięcie głębszych warstw skóry, które może wystąpić w różnych częściach ciała, m. in. na twarzy, języku, w gardle, spowodowane gromadzeniem się płynów i mogące powodować trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
- niemożność całkowitego opróżnienia pęcherza (zatrzymanie moczu)

Bardzo rzadkie (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

- bardzo wysokie ciśnienie tętnicze krwi (przełom nadciśnieniowy)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- bezsenność
- splątanie

Jeśli u pacjenta występuje zwężenie drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki stosowane w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego, lek Betmiga może

zwiększać ryzyko, że pacjent nie będzie mógł opróżnić pęcherza. Jeżeli pacjent nie może opróżnić pęcherza, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Betmiga

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub blistrze po: (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Betmiga

- Substancją czynną leku jest mirabegron.
Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka zawiera 25 mg mirabegronu.
Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Każda tabletka zawiera 50 mg mirabegronu.
- Pozostałe składniki to:
 - rdzeń tabletki: makrogole, hydroksypropyloceluloza, butylohydroksytoluen, magnezu stearynian;
 - otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172) (jedynie tabletka 25 mg).

Jak wygląda lek Betmiga i co zawiera opakowanie

Lek Betmiga 25 mg tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu to owalne, brązowe tabletki powlekane, z wytłoczonym po tej samej stronie logo firmy i symbolem „325”.

Lek Betmiga 50 mg tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu to owalne, żółte tabletki powlekane, z wytłoczonym po tej samej stronie logo firmy i symbolem „355”.

Lek Betmiga dostępny jest w blistrach Aluminium/Aluminium zawierających 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

Polska
Astellas Pharma Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 5451 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

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

Suomi/Finland

Astellas Pharma

Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Betmiga 8 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu mirabegron

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Betmiga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Betmiga
3. Jak przyjmować lek Betmiga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Betmiga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Betmiga i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Betmiga jest mirabegron. Jest to lek zwiotczający mięśnie pęcherza moczowego (tak zwany agonista receptora beta 3-adrenergicznego), który zmniejsza nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego.

Lek Betmiga stosuje się w leczeniu schorzenia zwanego nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego u dzieci i młodzieży w wieku od 3 do mniej niż 18 lat. Nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego jest stanem, w którym występują mimowolne skurcze wypieracza z powodu schorzenia wrodzonego lub uszkodzenia nerwów kontrolujących pęcherz moczowy. Nieleczona nadreaktywność wypieracza pochodzenia neurogennego może prowadzić do uszkodzenia pęcherza moczowego i (lub) nerek. Lek Betmiga stosuje się w celu zwiększenia ilości moczu, jaką może pomieścić pęcherz moczowy i ograniczenia wycieku moczu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Betmiga

Kiedy nie przyjmować leku Betmiga:

- jeśli pacjent ma uczulenie na mirabegron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma bardzo wysokie, niekontrolowane ciśnienie tętnicze krwi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Betmiga należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje problem z opróżnianiem pęcherza lub strumień moczu jest słaby, lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki przeznaczone do leczenia nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego, takie jak leki przeciwcholinergiczne
- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wątrobą. Lekarz może zmniejszyć dawkę lub powiedzieć pacjentowi, aby nie przyjmował leku Betmiga, zwłaszcza jeśli przyjmuje inne leki, takie jak itrakonazol, ketokonazol (zakażenia grzybicze), rytonawir (HIV/AIDS) czy

klarytromycynę (zakażenia bakteryjne). Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach.

- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowości w badaniu EKG (elektrokardiogram serca) znane jako wydłużenie odstępu QT lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki wydłużające odstęg QT, takie jak:
 - o leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca, takie jak chinidyna, sotalol, prokainamid, ibutyliid, flekainid, dofetyliid i amiodaron;
 - o leki stosowane w alergicznym nieżycie nosa;
 - o leki przeciwpsychotyczne (leki stosowane w leczeniu chorób psychicznych), takie jak tiorydazyna, mezorydazyna, haloperydol i chlorpromazyna;
 - o leki stosowane w zakażeniach, takie jak pentamidyna, moksyflokscyna, erytromycyna i klarytromycyna.

Lek Betmiga może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilać nadciśnienie stwierdzone w wywiadzie. Zaleca się, aby lekarz mierzył ciśnienie krwi w trakcie stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu pęcherza nadreaktywnego, gdyż nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Betmiga w tej grupie wiekowej.

Leku Betmiga nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 lat w leczeniu nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogenego.

Lek Betmiga a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Betmiga może wpływać na sposób działania innych leków, jak również inne leki mogą wpływać na sposób działania tego leku.

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje tiorydazynę (lek stosowany w chorobie psychicznej), propafenon lub flekainid (leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca), imipraminę lub dezypraminę (leki stosowane w depresji). Może być konieczne dostosowanie dawki tych leków przez lekarza.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje digoksynę (lek stosowany w niewydolności serca oraz zaburzeniach rytmu serca). Lekarz monitoruje stężenie digoksyny we krwi. Jeśli stężenie we krwi jest nieprawidłowe, lekarz może dostosować dawkę digoksyny u pacjenta.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje eteksylan dabigatranu [lek stosowany w celu zmniejszenia ryzyka niedrożności naczyń w mózgu i ciele w wyniku powstawania zakrzepów krwi u pacjentów z niemiarową pracą serca (migotanie przedsionków) i dodatkowymi czynnikami ryzyka]. Może być konieczne dostosowanie dawki tego leku przez lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie należy przyjmować leku Betmiga.

Jeśli pacjentka karmi piersią, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lek ten prawdopodobnie przenika do mleka ludzkiego. Pacjentka wraz z lekarzem powinni zdecydować czy przyjmować lek Betmiga, czy karmić piersią. Nie należy jednocześnie karmić piersią i przyjmować tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Brak danych świadczących o wpływie tego leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Betmiga zawiera etylu parahydroksybenzoesan (E214), metylu parahydroksybenzoesan (E218) i sól

Może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 10 ml zawiesiny doustnej, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Betmiga

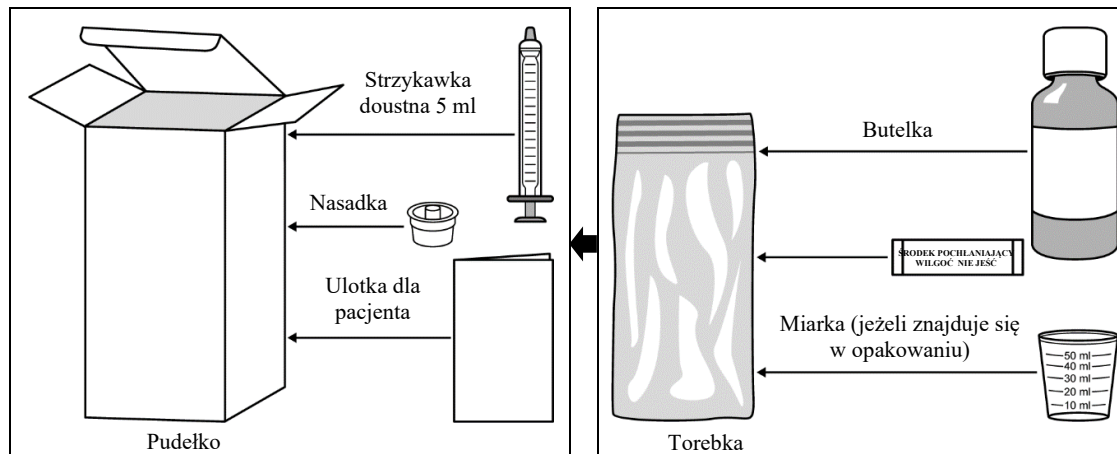
Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ten lek należy przyjmować doustnie raz na dobę. Lek Betmiga należy przyjmować z posiłkiem. Lekarz powie, jaką dawką powinien przyjmować pacjent/dziecko. Lekarz obliczy prawidłową dawkę dla pacjenta w zależności od jego masy ciała. Należy uważnie przestrzegać tych zaleceń.

Jak przyjmować lek Betmiga przy użyciu strzykawki doustnej

Rekonstytucję powinien wykonać farmaceuta, z wyjątkiem sytuacji, gdy farmaceuci nie są w stanie tego zrobić. W sytuacjach, gdy farmaceuta nie jest w stanie przeprowadzić rekonstytucji, należy użyć miarki przeznaczonej do odmierzania objętości wody potrzebnej do rekonstytucji.

W celu odmierzania właściwej dawki należy użyć strzykawki doustnej i nasadki dostarczonych z lekiem Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu. Jeżeli trzeba przyjąć dawkę większą niż 5 ml na dobę, należy użyć strzykawki doustnej dwukrotnie w celu podania całkowitej objętości każdej dawki. Poniżej wymieniono elementy dostarczone w opakowaniu:

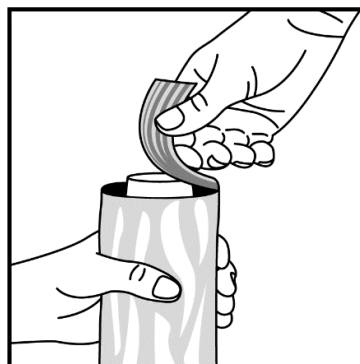


Uwaga: Miarka (jeżeli znajduje się w opakowaniu), butelka i środek pochłaniający wilgoć znajdują się w torebce. Torebka znajduje się w pudełku wraz ze strzykawką doustną, nasadką i ulotką dla pacjenta.

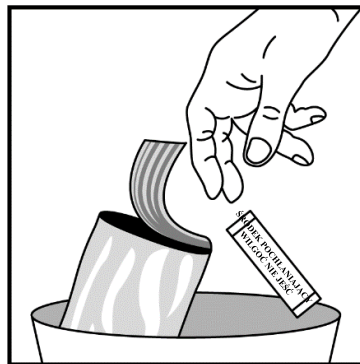
Przygotowanie butelki do pierwszego użycia leku Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu (z miarką)

Uwaga: Jeżeli farmaceuta wykonał już rekonstytucję, należy pominąć ten punkt i przejść do punktu poniżej (Przed każdym podaniem doustnym).

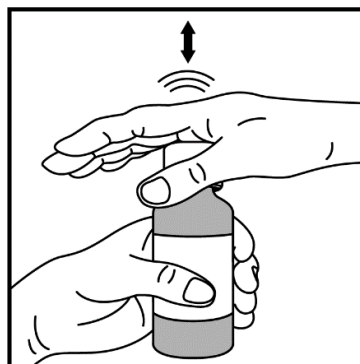
- 1.
- Otworzyć tekturowe pudełko i wyjąć torebkę, strzykawkę i nasadkę.
 - Butelkę przechowywać w nieotwartej torebce do czasu rekonstytucji.
 - Otworzyć torebkę i wyjąć butelkę oraz miarkę.



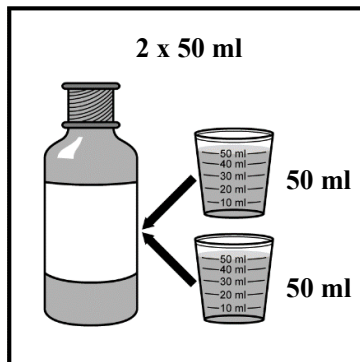
- 2.
- Wyrzucić pustą torebkę i środek pochłaniający wilgoć. Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.



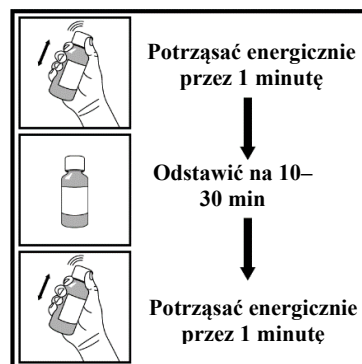
- 3.
- Postukać kilka razy górną część zamkniętej butelki, aby granulat stał się bardziej sypki.
 - Umieścić butelkę na płaskiej powierzchni i zdjąć nakrętkę.



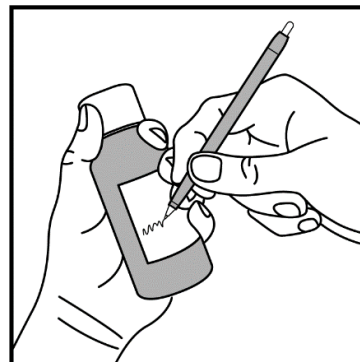
- 4.
- Użyć miarki, aby odmierzyć 50 ml wody i wlać do butelki.
 - Użyć miarki ponownie, aby odmierzyć kolejne 50 ml wody i wlać do butelki, tak aby łącznie dodać 100 ml wody.



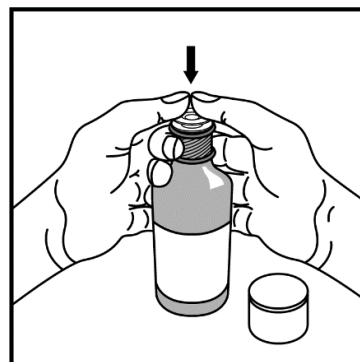
- 5.
- Założyć nakrętkę na butelkę.
 - Natychmiast energicznie potrząsać przez 1 minutę, następnie odstawić na 10 do 30 minut.
 - Ponownie potrząsać energicznie przez 1 minutę.



- 6.
- Zanotować na etykiecie butelki datę przypadającą 28. dnia od daty rekonstytucji.



- 7.
- Umieścić butelkę na płaskiej powierzchni i zdjąć nakrętkę.
 - Mocno wcisnąć nasadkę w szyjkę butelki.
 - Upewnić się, że górna część nasadki jest równa z górną częścią szyjki butelki. Nasadka powinna pozostać w szyjce butelki do końca 28-dniowego okresu ważności.
 - Założyć nakrętkę na butelkę.



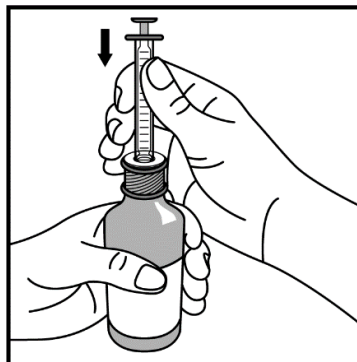
Przed każdym podaniem doustnym

Uwaga: codziennie potrząsać energicznie butelką przez 1 minutę w celu ponownego wytworzenia zawiesiny granulatu.

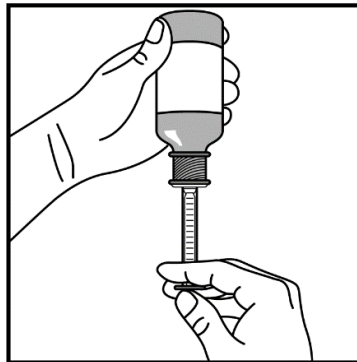
- 1.
- Energicznie wstrząsać butelką przez 1 minutę.
 - Pozostawić do zaniku piany na powierzchni zawiesiny (około 1 do 2 minut).



- 2.
- Zdjąć nakrętkę butelki.
 - Włożyć końcówkę strzykawki doustnej w centralny otwór nasadki butelki, aż znajdzie się na miejscu.
 - Nie wyciągać tłoka strzykawki.

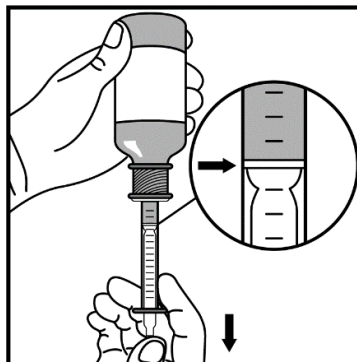


- 3.
- Ostrożnie odwrócić butelkę i strzykawkę do góry dnem.

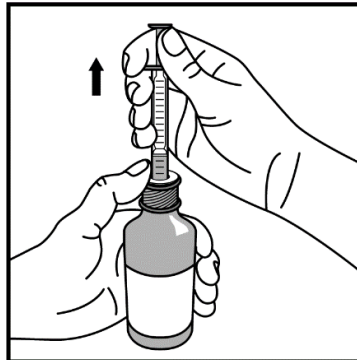


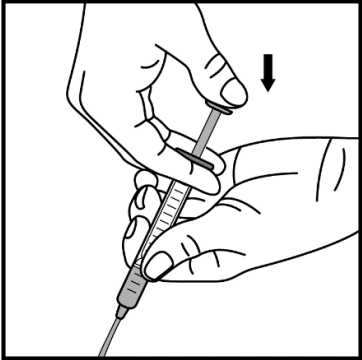
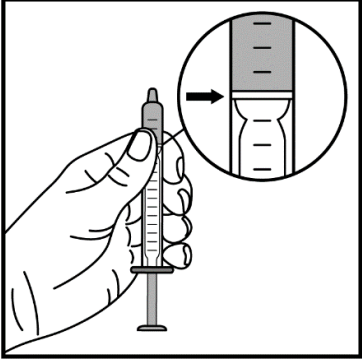
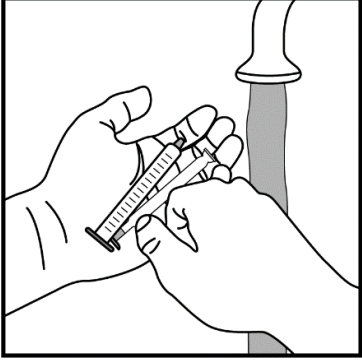
- 4.
- Powoli odciągnąć tłok strzykawki, aby z butelki odwróconej do góry dnem pobrać ilość przepisaną przez lekarza. Lek musi być przyjęty w ciągu 1 godziny od przeniesienia do strzykawki.
 - Jeżeli lekarz przepisał więcej niż 5 ml, strzykawkę trzeba użyć dwukrotnie.

Na przykład, jeżeli dawka wynosi 8 ml, pobrać najpierw 5 ml i podać lek, następnie pobrać 3 ml i podać lek ponownie.



- 5.
- Pozostawić strzykawkę na miejscu i obrócić butelkę pionowo, upewniając się, że tłok strzykawki się nie porusza.
 - Delikatnie wyjąć strzykawkę z nasadki.
 - Po zakończeniu podawania zamknąć butelkę nakrętką.



6. • Usunąć nadmiar, jeżeli przypadkowo pobrano zbyt dużą ilość leku.	
7. • Upewnić się, że odmierzone prawidłową ilość.	
8. • Umieścić strzykawkę w ustach i delikatnie popchnąć tłok w dół, aby podać lek.	
9. • Zdemontować strzykawkę i przepłukać ciepłą wodą. • Pozostawić do wyschnięcia w celu ponownego użycia.	

Tego leku nie należy mieszać z innymi lekami.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Betmiga

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Betmiga lub gdy przypadkowo inna osoba przyjmie lek Betmiga, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub szpitalem w celu uzyskania porady.

Objawy przedawkowania mogą obejmować uczucie mocnego bicia serca, przyspieszenie tętna lub wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Pominięcie przyjęcia leku Betmiga

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją, o ile od pominięcia dawki nie upłynęło więcej niż 12 godzin. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki i kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia kilku dawek leku należy zasięgnąć porady lekarza.

Przerwanie przyjmowania leku Betmiga

Nie należy przerywać leczenia lekiem Betmiga, jeśli pacjent nie widzi jego natychmiastowego działania. Przystosowanie pęcherza do leku może wymagać czasu. Należy nadal przyjmować lek. Nie należy przerywać przyjmowania leku po uzyskaniu poprawy objawów ze strony pęcherza. Przerwanie leczenia może skutkować nawrotem objawów nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego.

Nie należy przerywać przyjmowania leku Betmiga bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, ponieważ objawy nadreaktywności wypieracza pochodzenia neurogennego mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższym działaniem niepożądanym jest nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków). Jest to działanie niepożądane występujące niezbyt często (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów), **jeśli jednak objaw ten wystąpi należy natychmiast przerwać leczenie i zgłosić się do lekarza.**

Jeżeli wystąpią bóle głowy, zwłaszcza nagłe, przypominające migrenowe (pulsujące) bóle głowy, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy znacznego podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi.

Pozostałe działania niepożądane:

Częste (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zakażenie dróg moczowych
- ból głowy
- zawroty głowy
- przyspieszony rytm serca (tachykardia)
- nudności
- zaparcia
- biegunka

Niezbyt częste (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- zakażenie pochwy
- zakażenie pęcherza moczowego (zapalenie pęcherza moczowego)
- odczuwalne bicie serca (kołatanie serca)
- zaburzenia rytmu serca (migotanie przedsionków)
- niestrawność
- zakażenie żołądka (zapalenie żołądka)

- świąd, wysypka lub pokrzywka (pokrzywka, wysypka, wysypka plamista, wysypka grudkowa, świąd)
- obrzęk stawów
- swędzenie pochwy lub sromu (świąd pochwy i sromu)
- podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (GGT, AspAT i AlAT)

Rzadkie (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- opuchnięcie powiek (obrzęk powiek)
- opuchnięcie warg (obrzęk warg)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, głównie skóry (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń)
- małe purpurowe plamki na skórze (plamica)
- opuchnięcie głębszych warstw skóry, które może wystąpić w różnych częściach ciała, m. in. na twarzy, języku, w gardle, spowodowane gromadzeniem się płynów i mogące powodować trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
- niemożność całkowitego opróżnienia pęcherza (zatrzymanie moczu)

Bardzo rzadkie (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

- bardzo wysokie ciśnienie tętnicze krwi (przełom nadciśnieniowy)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- bezsenność
- splątanie

Jeśli u pacjenta występuje zwężenie drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki stosowane w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego, lek Betmiga może zwiększać ryzyko, że pacjent nie będzie mógł opróżnić pęcherza. Jeżeli pacjent nie może opróżnić pęcherza, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Betmiga

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, torebce lub butelce po: (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Butelkę przechowywać w nieotwartej torebce w celu ochrony przed wilgocią, do czasu rekonstrukcji.

Strzykawkę doustną przechowywać w czystym i suchym miejscu oraz chronić przed światłem słonecznym i źródłem ciepła.

Rekonstruowaną zawieszinę przechowywać w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 28 dni od daty przygotowania. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Wyrzucić wszelkie resztki leku po upływie 28 dni od rekonstrukcji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Betmiga

- Substancją czynną leku jest mirabegron. Jedna butelka granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu zawiera 830 mg mirabegronu. Po rekonstytucji jedna butelka zawiera 105 ml zawiesiny doustnej. Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 8 mg mirabegronu.
- Pozostałe składniki to: metylu parahydroksybenzoesan (E218), etylu parahydroksybenzoesan (E214), sodu polistyrenosulfonian, kwas solny rozcieńczony, guma ksantan, hypromeloza, mannitol (E421), magnezu stearynian, acesulfam potasowy, symetykon, krzemionka koloidalna, uwodniona. Patrz punkt 2 „Lek Betmiga zawiera etylu parahydroksybenzoesan (E214), metylu parahydroksybenzoesan (E218) i sól”.

Jak wygląda lek Betmiga i co zawiera opakowanie

Lek Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu to żółtawo-biały granulat. Po rekonstytucji zawiesina doustna ma kolor bladobrazowo-żółty.

Dostępne są dwa rodzaje opakowania leku Betmiga w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o przedłużonym uwalnianiu i oba zawierają kilka elementów potrzebnych do rekonstytucji.

Jeden rodzaj opakowania zawiera:

- W pudełku: torebkę, strzykawkę doustną o pojemności 5 ml, nasadkę i ulotkę dla pacjenta
- W torebce: miarkę, oranżową butelkę (118 ml) z politereftalanu etylenu (PET) z nakrętką z polipropylenu (PP) i środkiem pochłaniającym wilgoć

Drugi rodzaj opakowania zawiera:

- W pudełku: torebkę, strzykawkę doustną o pojemności 5 ml, nasadkę i ulotkę dla pacjenta
- W torebce: oranżową butelkę (118 ml) z politereftalanu etylenu (PET) z nakrętką z polipropylenu (PP) i środkiem pochłaniającym wilgoć

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +371 67 619365

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

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