

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betmiga 8 mg/ml granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahev obsahuje 8,3 g granulí mirabegronu s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi (830 mg mirabegronu).

Po rekonstituci obsahuje lahev 105 ml perorální suspenze. Jeden mililitr perorální suspenze obsahuje 8 mg mirabegronu.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje ethylparaben (E214) 0,5 mg

Jeden ml perorální suspenze obsahuje methylparaben (E218) 1,4 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi.

Žlutavě bílé granule.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Betmiga granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi jsou určeny k léčbě neurogenní hyperaktivity detruzoru (NDO) u pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Pediatrickým pacientům ve věku od 3 do méně než 18 let s NDO mohou být podány granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga nebo tablety s prodlouženým uvolňováním Betmiga na základě tělesné hmotnosti pacienta.

Doporučená dávka granulí pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga se stanoví na základě hmotnosti pacienta a má být podána jednou denně s jídlem. Léčba má být zahájena doporučenou zahajovací dávkou. Poté může být dávka zvýšena na nejnižší účinnou dávku. Nesmí se překročit maximální dávka. Pacienti, kteří během léčby dosáhnou hmotnosti 35 kg nebo více, mohou být převedeni z formy perorální suspenze na tablety, pokud dokáží spolknout tablety. Pacienti užívající dávku 6 ml perorální suspenze mohou být převedeni na tablety s 25 mg mirabegronu a pacienti užívající 10 ml perorální suspenze na tablety s 50 mg mirabegronu. Během dlouhodobé léčby se má u pacientů pravidelně hodnotit, zda mohou v této léčbě pokračovat a zda není potřeba upravit dávku. Toto hodnocení se musí provádět nejméně jednou ročně nebo v určitých případech častěji.

Následující tabulka uvádí dávky pro perorální suspenzi podle rozsahu tělesné hmotnosti.

**Tabulka 1: Doporučené denní dávkování perorální suspenze pro pediatrické pacienty s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let podle tělesné hmotnosti pacienta**

Rozsah tělesné hmotnosti (kg)	Zahajovací dávka (ml)	Maximální dávka (ml)
11 až < 22	3	6
22 až < 35	4	8
≥ 35	6	10

V případě zmeškané dávky musí být pacienti poučeni, aby zmeškanou dávku užili, pokud od doby zmeškané dávky neuplynulo více než 12 hodin. Pokud uplynulo více než 12 hodin, zmeškanou dávku lze vynechat a další dávku užít v obvyklou dobu.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin a jater*

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga nebyly studovány u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin (ESRD) (odhad glomerulární filtrace eGFR (estimated glomerular filtration rate) < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u pacientů vyžadujících hemodialýzu ani u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C), a proto se jejich používání u těchto populací pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Následující tabulka uvádí doporučené denní dávkování pro pediatrické pacienty s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin nebo jater na základě tělesné hmotnosti (viz body 4.4 a 5.2).

**Tabulka 2: Doporučené denní dávkování perorální suspenze pro pediatrické pacienty s NDO ve věku od 3 do méně než 18 let s poruchou funkce ledvin nebo jater podle tělesné hmotnosti pacienta**

Parametr	Klasifikace	Rozsah tělesné hmotnosti (kg)	Zahajovací dávka (ml)	Maximální dávka (ml)
Porucha funkce ledvin <sup>(1)</sup>	Mírná / středně závažná*	11 až < 22	3	6
		22 až < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Závažná**	11 až < 22	3	3
		22 až < 35	4	4
		≥ 35	6	6
ESRD	Nedoporučuje se			
Porucha funkce jater <sup>(2)</sup>	Mírná*	11 až < 22	3	6
		22 až < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Středně závažná**	11 až < 22	3	3
		22 až < 35	4	4
		≥ 35	6	6
Závažná	Nedoporučuje se			

1. Mírná / středně závažná: eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; závažná: eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.

2. Mírná: Child-Pughova třída A; středně závažná: Child-Pughova třída B; závažná: Child-Pughova třída C.

\* U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo mírnou poruchou funkce jater souběžně dostávajících silné inhibitory CYP3A není doporučena dávka větší než zahajovací dávka.

\*\* Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo středně závažnou poruchou funkce jater, kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A.

## *Pohlaví*

V závislosti na pohlaví není třeba žádná úprava dávky.

## *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost mirabegronu u dětí ve věku do 3 let nebyly dosud stanoveny.

## Způsob podání

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním s mirabegronem jsou určeny k perorálnímu podání a mají být užívány jednou denně s jídlem.

Granule musí být před podáním rekonstituovány se 100 ml vody. Pokud je dodána odměrka, má se použít k odměření objemu vody použitého pro rekonstituci. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Po rekonstituci je perorální suspenze světle hnědavě žlutá.

Stříkačka pro perorální podání a adaptér dodávaný s granulemi pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga má být použit k měření a podání správné dávky.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná nekontrolovaná hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak  $\geq 180$  mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mm Hg.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Porucha funkce ledvin

Mirabegron nebyl studován u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin ( $eGFR < 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo pacientů vyžadujících hemodialýzu, a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ( $eGFR$  15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie (viz bod 5.2) se u této populace nedoporučuje dávka vyšší než zahajovací. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin ( $eGFR$  15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

### Porucha funkce jater

Mirabegron nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

### Hypertenze

Mirabegron může u pediatrických pacientů zvýšit krevní tlak. Zvýšení krevního tlaku může být větší u dětí (ve věku od 3 do méně než 12 let) než u dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let). Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté během léčby mirabegronem pravidelně sledován.

### Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu

Při používání mirabegronu v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích (viz bod 5.1) prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát opatrnosti.

## Pacienti se subvezikální obstrukcí dolních močových cest a pacienti užívající antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě hyperaktivního močového měchýře (OAB)

Během postmarketingového sledování pacientů užívajících mirabegron byla hlášena močová retence u pacientů se subvezikální obstrukcí dolních močových cest (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti nebylo u pacientů s BOO léčených mirabegronem prokázáno zvýšení močové retence; nicméně, mirabegron má být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Mirabegron má být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB.

### Pomocné látky

Granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním s mirabegronem obsahují ethylparaben (E214) a methylparaben (E218). Tyto látky mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 10 ml perorální suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Údaje *in vitro*

Mirabegron je transportován a metabolizován více cestami. Mirabegron je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterázy, uridin difosfo-glukuronosyltransferázy (UGT), efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp) a influxních organických kationových transportérů (OCT) OCT1, OCT2 a OCT3. Studie mirabegronu využívající lidské jaterní mikrozomy a rekombinantní lidské CYP enzymy ukázaly, že mirabegron je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Mirabegron při vysokých koncentracích inhiboval transport léku zprostředkovaný P-gp.

### Údaje *in vivo*

#### *Lékové interakce*

Účinek současně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku mirabegronu a účinek mirabegronu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků byl zkoumán ve studiích po jednorázovém podání dávky a po opakovaném podávání dávky. Většina lékových interakcí byla studována pomocí dávky 100 mg mirabegronu podaného ve formě tablet se systémem kontrolované absorpce po perorálním podání (Oral Controlled Absorption System, OCAS). Studie interakce mirabegronu s metoprololem a metforminem používaly mirabegron s okamžitým uvolňováním (IR) 160 mg.

Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, indukují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů CYP nebo transportérů, se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6.

#### *Účinek enzymatických inhibitorů*

U zdravých dobrovolníků se expozice mirabegronu (AUC) zvýšila 1,8násobně v přítomnosti silného inhibitoru CYP3A/P-gp ketokonazolu. Pokud se mirabegron kombinuje s inhibitory CYP3A a/nebo P-gp, není nutná žádná úprava dávky. Avšak u pacientů s mírným až středně závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A, jako je itraconazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycin, není doporučená dávka větší než zahajovací dávka (viz bod 4.2). Mirabegron se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nebo u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz body 4.2 a 4.4).

### *Účinek enzymatických induktorů*

Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp, snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu. Při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných induktorů CYP3A nebo P-gp není třeba žádná úprava dávky mirabegronu.

### *Účinek polymorfismu CYP2D6*

Genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu (viz bod 5.2). Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří pomalu metabolizují CYP2D6, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

### *Účinek mirabegronu na substráty CYP2D6*

U zdravých dobrovolníků je inhibiční potenciál mirabegronu vůči CYP2D6 mírný a aktivita CYP2D6 se obnovuje během 15 dnů po ukončení užívání mirabegronu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 90 % zvýšení  $C_{\max}$  a 229 % zvýšení AUC jediné dávky metoprololu. Opakované podání mirabegronu dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 79 % zvýšení  $C_{\max}$  a 241 % zvýšení AUC jediné dávky desipraminu.

Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6, jako jsou thioridazin, antiarytmika typu IC (např. flekainid, propafenon) a tricyklická antidepresiva (např. imipramin, desipramin). Zvýšení opatrnosti je doporučováno při současném podávání substrátů CYP2D6, u kterých je dávkování titrováno individuálně.

### *Účinek mirabegronu na transportéry*

Mirabegron je slabý inhibitor P-gp. U zdravých dobrovolníků mirabegron zvýšil u substrátu P-gp digoxinu  $C_{\max}$  o 29 % a AUC o 27 %. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci mirabegronu a digoxinu, má být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Při kombinaci mirabegronu se substráty citlivými k P-gp, např. dabigatranem, má být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem.

### *Jiné interakce*

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce při současném podávání mirabegronu s terapeutickými dávkami solifenacinu, tamsulosinu, warfarinu, metforminu nebo v kombinaci s perorální antikoncepcí obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel. Žádná úprava dávkování se nedoporučuje.

Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením pulzové frekvence.

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Betmiga granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

### Těhotenství

Údaje o podávání mirabegronu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání léčivého přípravku Betmiga granule s prodlouženým

uvolňováním pro perorální suspenzi se v těhotenství nedoporučuje.

### Kojení

Mirabegron se vylučuje do mléka hlodavců, a proto se předpokládá, že bude přítomný v lidském mateřském mléce (viz bod 5.3). Nebyly provedeny žádné studie, které by posoudily vliv mirabegronu na tvorbu mléka u lidí, jeho přítomnost v lidském mateřském mléce nebo jeho účinky na kojené dítě.

V období kojení nemá být přípravek Betmiga granule pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním podáván.

### Fertilita

Nebyly zjištěny žádné s léčbou související účinky mirabegronu na fertilitu zvířat (viz bod 5.3). Vliv mirabegronu na lidskou fertilitu nebyl stanoven.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Betmiga granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost tablet s mirabegronem byla hodnocena u 8 433 dospělých pacientů s OAB, z nichž 5 648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu a 622 pacientů dostávalo mirabegron nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušila léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti.

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u dospělých pacientů léčených mirabegronem 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3 jsou tachykardie a infekce močových cest. Frekvence tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Frekvence infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali mirabegron 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %).

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorocní (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu u dospělých s OAB ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánových systému podle databáze MedDRA</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo (z dostupných údajů nelze určit)</b>
Infekce a infestace	Infekce močových cest	Vaginální infekce Cystitida			
Psychiatrické poruchy					Insomnie* Stav zmatenosti*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy* Závrat*				
Poruchy oka			Edém očního víčka		
Srdeční poruchy	Tachykardie	Palpitace Fibrilace síní			
Cévní poruchy				Hypertenzní krize*	
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost* Zácpa* Průjem*	Dyspepsie Gastritida	Edém rtu		
Porucha jater a žlučových cest		Zvýšení GGT Zvýšení AST Zvýšení ALT			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka Vyrážka Makulózní vyrážka Papulózní vyrážka Pruritus	Leukocytoklastická vaskulitida Purpura Angioedém*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Otok kloubu			
Poruchy ledvin a močových cest			Močová retence*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vulvovaginální pruritus			
Vyšetření		Zvýšený krevní tlak			

\*na základě zkušeností z postmarketingového sledování

### Pediatrická populace

Bezpečnost perorální suspenze a tablet s mirabegronem byla hodnocena u 86 pediatrických pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let s NDO v 52týdenní otevřené, podle výchozího stavu kontrolované multicentrické studii s titrací dávky. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky pozorovanými u pediatrické populace byly infekce močových cest, zácpa a nevolnost.

U pediatrických pacientů s NDO nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky.

Celkově je bezpečnostní profil u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

#### **4.9 Předávkování**

Mirabegron byl podáván zdravým dospělým dobrovolníkům v jednorázových dávkách až do 400 mg. Při této dávce hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly palpitace (1 ze 6 subjektů) a zvýšenou pulzovou frekvenci přesahující 100 úderů za minutu (bpm) (3 ze 6 subjektů). Opakované dávky mirabegronu až do 300 mg denně po dobu 10 dnů se při podání zdravým dospělým dobrovolníkům projeví zvýšením pulzové frekvence a systolického krevního tlaku.

Léčba předávkování má být symptomatická a podpůrná. V případě předávkování se doporučuje sledovat pulzovou frekvenci, krevní tlak a EKG.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léky na časté močení a inkontinenci, ATC kód: G04BD12.

#### Mechanismus účinku

Mirabegron je účinný a selektivní agonista beta-3-adrenoreceptorů. Mirabegron prokázal uvolnění hladkého svalstva močového měchýře v potkaní a lidské izolované tkáni, zvýšení koncentrace cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) ve tkáni močového měchýře potkanů a prokázal relaxační účinek na potkaních funkčních modelech močového měchýře. Mirabegron zvýšil průměrný objem vyloučené moči za jedno močení a snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by měl vliv na mikční tlak nebo močové reziduum na potkaních modelech hyperaktivity močového měchýře. U opičího modelu vykázal mirabegron snížení častého močení. Tyto výsledky naznačují, že mirabegron zlepšuje jímací funkci zadržování moči tím, že stimuluje beta-3-adrenoreceptory v močovém měchýři.

Během jímací fáze, kdy se moč hromadí v močovém měchýři, převládá stimulace sympatických nervů. Noradrenalin se uvolňuje z nervových zakončení, což vede převážně k aktivaci beta-adrenoreceptorů ve svalstvu močového měchýře, a tedy k uvolnění hladkého svalstva močového měchýře. Během mikční fáze je močový měchýř ovládán převážně parasympatickou nervovou soustavou. Acetylcholin uvolněný z pánevních nervových zakončení stimuluje cholinergní receptory M2 a M3, čímž navozuje kontrakci močového měchýře. Aktivace dráhy M2 také inhibuje nárůst cAMP vyvolaný prostřednictvím beta-3-adrenoreceptorů. Proto by stimulace beta-3-adrenoreceptorů neměla zasahovat do procesu močení. To bylo potvrzeno u potkanů s částečnou obstrukcí močové trubice, kde mirabegron snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by ovlivnil objem vyloučené moči za jedno močení, mikční tlak nebo objem reziduální moči.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Urodynamika*

Mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů u mužů s příznaky dolních cest močových (LUTS) a subvezikální obstrukcí dolních močových cest (BOO) neprokázal žádný vliv na parametry cystometrie a byl bezpečný a dobře snášen. Účinky mirabegronu na maximální průtok a tlak detruzoru při maximálním proudu moči byly hodnoceny v této urodynamické studii zahrnující 200 mužských pacientů s LUTS a BOO. Podávání mirabegronu v dávkách 50 mg a 100 mg



jednou denně po dobu 12 týdnů nemělo nežádoucí účinek na maximální průtok ani tlak detruzoru při maximálním proudu moči. V této studii u mužských pacientů s LUTS/BOO činila upravená průměrná (SE) změna v reziduálním objemu po vymočení (v ml) od výchozího stavu do ukončení léčby 0,55 (10,702) pro placebo skupinu, 17,89 (10,190) pro skupinu léčenou mirabegronem 50 mg a 30,77 (10,598) pro skupinu léčenou mirabegronem 100 mg.

#### *Vliv na QT interval*

Mirabegron v dávkách 50 mg nebo 100 mg neměl žádný vliv na QT interval individuálně korigovaný na srdeční frekvenci (QTcI interval) při hodnocení buď podle pohlaví, nebo podle celkové skupiny.

V provedené QT studii (TQT) (n = 164 zdravých dobrovolníků a n = 153 zdravých dobrovolnic s průměrným věkem 33 let) byl hodnocen vliv opakovaného perorálního podání mirabegronu v indikované dávce (50 mg jednou denně) a dvou supratherapeutických dávkách (100 a 200 mg jednou denně) na QTcI interval. Supratherapeutické dávky představují přibližně 2,6násobek, resp. 6,5násobek expozice terapeutické dávky. Jako pozitivní kontrola byla použita jediná dávka 400 mg moxifloxacinu. Každá výše dávky mirabegronu a moxifloxacinu byla hodnocena v samostatných léčebných skupinách, přičemž každá zahrnovala kontrolu placebem (paralelní zkřížené uspořádání). U mužů i u žen, kterým byl podáván mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg, nepřesáhla horní mez jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti 10 ms v žádném časovém okamžiku pro největší časově odpovídající průměrný rozdíl oproti placebo v QTcI intervalu. U žen, kterým byl podáván mirabegron v dávce 50 mg, byl průměrný rozdíl v QTcI intervalu oproti placebo 5 hodin po podání dávky 3,67 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 5,72 ms). U mužů činil rozdíl 2,89 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 4,90 ms). Při dávce mirabegronu 200 mg nepřesáhl u mužů QTcI interval 10 ms v žádném časovém okamžiku, zatímco u žen horní mez jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti překročila 10 ms mezi 0,5–6 hod, s maximálním rozdílem oproti placebo v 5. hodině, kdy průměrný účinek byl 10,42 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 13,44 ms). Výsledky pro QTcF a QTcIf byly konzistentní s QTcI.

V této TQT studii zvyšoval mirabegron srdeční frekvenci na EKG v závislosti na dávce, v rozsahu zkoumané dávky od 50 mg do 200 mg. Maximální průměrný rozdíl oproti placebo v srdeční frekvenci byl v rozmezí od 6,7 úderů za minutu (bpm) s mirabegronem 50 mg až do 17,3 bpm s mirabegronem 200 mg u zdravých jedinců.

#### *Účinky na pulzovou frekvenci a krevní tlak u dospělých pacientů s OAB*

U pacientů s OAB (průměrný věk 59 let), kteří dostávali mirabegron v dávce 50 mg jednou denně, byl ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 pozorován nárůst průměrného rozdílu oproti placebo přibližně o 1 bpm u pulzové frekvence a přibližně o 1 mm Hg nebo méně u systolického krevního tlaku / diastolického krevního tlaku (SBP/DBP). Změny pulzové frekvence a krevního tlaku jsou reverzibilní po ukončení léčby.

#### *Účinky na krevní tlak u pediatrických pacientů s NDO*

Mirabegron může u pediatrických pacientů zvýšit krevní tlak. Zvýšení krevního tlaku může být větší u dětí (ve věku od 3 do méně než 12 let) než u dospívajících (ve věku od 12 do méně než 18 let). Krevní tlak má být měřen při zahájení léčby a poté během léčby mirabegronem pravidelně sledován.

#### *Účinek na nitrooční tlak (IOP)*

Mirabegron v dávce 100 mg jednou denně nezvýšil IOP u zdravých dospělých jedinců po 56 dnech léčby. Ve studii fáze 1, která hodnotila účinek mirabegronu na IOP pomocí Goldmannovy aplanační tonometrie u 310 zdravých subjektů, nebyla dávka mirabegronu 100 mg horší než placebo u primárního cílového parametru rozdílu léčby v průměrné změně IOP oproti výchozímu stavu do 56. dne u pacientů s průměrným IOP; horní mez oboustranného 95 % CI rozdílu léčby mezi mirabegronem 100 mg a placebem byla 0,3 mm Hg.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Hyperaktivní močový měchýř u dospělých pacientů*

Účinnost mirabegronu byla hodnocena ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem

kontrolovaných, 12týdenních studiích fáze 3 pro léčbu hyperaktivního močového měchýře s příznaky urgencye a frekvence, s inkontinencí nebo bez ní. Do studií byly zařazeny ženy (72 %) a muži (28 %) v průměrném věku 59 let (rozpětí 18–95 let). Studovaná populace se skládala z přibližně 48 % pacientů dosud neléčených antimuskariny a také z přibližně 52 % pacientů dříve léčených antimuskariny. V jedné studii dostávalo 495 pacientů aktivní kontrolu (tolterodin s prodlouženým uvolňováním).

Koprimární cílové parametry účinnosti byly (1) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu epizod inkontinence za 24 hodin a (2) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu mikcí za 24 hodin na základě 3denního mikčního deníku. Mirabegron prokázal statisticky významně větší zlepšení v porovnání s placebem u obou koprimárních cílových parametrů, jakož i u sekundárních cílových parametrů (viz tabulky 3 a 4).

**Tabulka 3: Koprimární a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro společné studie u dospělých**

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (koprimární)</b>		
n	878	862
Průměrný výchozí stav	2,73	2,71
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,10	-1,49
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimární)</b>		
n	1 328	1 324
Průměrný výchozí stav	11,58	11,70
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,20	-1,75
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 328	1 322
Průměrný výchozí stav	159,2	159,0
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	9,4	21,4
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrná hladina urgencye (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 325	1 323
Průměrný výchozí stav	2,39	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,15	-0,26
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)</b>		
n	858	834
Průměrný výchozí stav	2,42	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,98	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebu* (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 324	1 320

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrný výchozí stav	5,61	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,29	-1,93
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-hodnota	--	< 0,001‡
<b>Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)</b>		
n	1 195	1 189
Průměrný výchozí stav	4,87	4,82
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	1,25	2,01
Průměrný rozdíl oproti placebo* (95 % CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-hodnota	--	< 0,001†

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa/Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa/NA).

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a studie.

† Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

‡ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užíli nejméně 1 dávku dvojité zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

CI: Interval spolehlivosti.

**Tabulka 4: Koprimary a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro studie 046, 047 a 074 u dospělých**

Parametr	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (koprimary)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Průměrný výchozí stav	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-hodnota	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimary)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Průměrný výchozí stav	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42

Parametr	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-hodnota	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
<b>Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Průměrný výchozí stav	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % interval spolehlivosti	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-hodnota	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
<b>Průměrná hladina urgency (FAS) (sekundární)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Průměrný výchozí stav	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-hodnota	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
<b>Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Průměrný výchozí stav	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-hodnota	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
<b>Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Průměrný výchozí stav	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Průměrný rozdíl oproti placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-hodnota	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
<b>Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388

Parametr	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrný výchozí stav	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % interval spolehlivosti	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-hodnota	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

\* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a zeměpisné oblasti.

† Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

‡ Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

§ Nestatisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užili nejméně 1 dávku dvojité zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

Mirabegron 50 mg jednou denně byl účinný v prvním měřeném časovém bodu 4. týdne a účinnost byla zachována po celou dobu 12týdenního období léčby. Randomizovaná, aktivně kontrolovaná, dlouhodobá studie prokázala, že účinnost byla zachována po celé 1leté období léčby.

#### Subjektivní zlepšení v kvalitě života

Ve třech 12týdenních, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 vedla léčba příznaků OAB mirabegronem podávaným jednou denně ke statisticky významnému zlepšení oproti placebu u následujících měření kvality života: spokojenost s léčbou a obtěžující příznaky.

#### Účinnost u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariniky nebo bez ní

Účinnost byla prokázána u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariniky i bez ní. Krom toho prokázal mirabegron účinnost u pacientů, kteří předtím přerušili léčbu OAB antimuskariniky kvůli nedostatečnému účinku (viz tabulka 5).

**Tabulka 5: Koprimary cílové parametry účinnosti u dospělých pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariniky**

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
<b>Pacienti s předchozí léčbou OAB antimuskariniky</b>					
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Průměrný výchozí stav	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Průměrný výchozí stav	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
<b>Pacienti s předchozí léčbou OAB antimuskariniky, kteří léčbu přerušili kvůli nedostatečnému účinku</b>					
<b>Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Průměrný výchozí stav	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
<b>Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Průměrný výchozí stav	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Průměrná změna oproti výchozímu stavu*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Průměrný rozdíl oproti placebu*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa/Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa/NA).

- \* Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví, studie, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro společné studie a průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví, zeměpisné oblasti, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro studii 046.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užívali nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

#### *Neurogení hyperaktivita detruzoru u pediatrických pacientů*

Účinnost perorální suspenze a tablet s mirabegronem byla hodnocena v 52týdenní otevřené, podle výchozího stavu kontrolované multicentrické studii s titrací dávky k léčbě NDO u pediatrických pacientů. Pacienti měli diagnózu NDO s mimovolnými kontrakcemi detruzoru s tlakem detruzoru vyšším než 15 cm H<sub>2</sub>O a byla jim provedena čistá intermitentní katetrizace (CIC). Pacienti s hmotností ≥ 35 kg dostávali tablety a pacienti s hmotností < 35 kg (nebo ≥ 35 kg, ale nesnášející tablety) dostávali perorální suspenzi. U všech pacientů byl mirabegron podáván perorálně jednou denně s jídlem. Zahajovací dávka (PED25) byla 25mg tableta nebo objem perorální suspenze 3–6 ml (v závislosti na hmotnosti pacienta). Tato dávka byla titrována na PED50, 50mg tabletu nebo objem perorální suspenze 6–11 ml (v závislosti na tělesné hmotnosti). Období titrované dávky trvalo maximálně 8 týdnů a bylo následováno obdobím udržovací dávky trvajícím alespoň 52 týdnů.

Mirabegron dostalo celkem 86 pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let. Z nich 71 pacientů dokončilo léčbu do 24. týdne a 70 dokončilo léčbu do 52. týdne. Celkem 68 pacientů mělo platná urodynamická měření k vyhodnocení účinnosti. Studovaná populace zahrnovala 39 (45,3 %) mužů a 47 (54,7 %) žen. Optimalizovaná udržovací dávka v této studijní populaci zahrnovala 94 % pacientů s maximální dávkou a 6 % pacientů se zahajovací dávkou.

Nejčastějšími (u více než 10 % všech pacientů) základními onemocněními souvisejícími s NDO u dětí a dospívajících účastnících se této studie byly vrozená anomálie centrálního nervového systému

(54,5 % u dětí a 48,4 % u dospívajících), meningomyelokéla (27,3 % u dětí a 19,4 % u dospívajících) a spina bifida (10,9 % u dětí a 12,9 % u dospívajících). U dospívajících mělo 12,9 % poranění míchy.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna oproti výchozímu stavu v maximální cystometrické kapacitě (MCC) po 24 týdnech léčby mirabegronem. Zlepšení v MCC byla pozorována u všech skupin pacientů (viz tabulka 6).

**Tabulka 6: Primární cílový parametr účinnosti u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
	<b>Maximální cystometrická kapacita (ml)</b>	
Výchozí stav	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. týden	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Změna oproti výchozímu stavu	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % interval spolehlivosti	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

\* N je počet pacientů, kteří užívali alespoň jednu dávku a u nichž byly zaznamenány platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a v 24. týdnu.

Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly změna oproti výchozímu stavu v compliance močového měchýře, počtu kontrakcí hyperaktivního detruzoru, tlaku detruzoru na konci plnění močového měchýře, objemu močového měchýře před první kontrakcí detruzoru, maximálním katetrizovaným objemu moči za den a počtu epizod s únikem za den po 24 týdnech léčby mirabegronem (viz tabulka 7).

**Tabulka 7: Sekundární cílové parametry účinnosti u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
	<b>Compliance močového měchýře (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>	
Výchozí stav	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. týden	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Změna oproti výchozímu stavu	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % interval spolehlivosti	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
<b>Počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. týden	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Změna oproti výchozímu stavu	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % interval spolehlivosti	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
<b>Tlak detruzoru (cm H<sub>2</sub>O) na konci plnění močového měchýře†</b>		
Výchozí stav	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. týden	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Změna oproti výchozímu stavu	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % interval spolehlivosti	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
<b>Objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Výchozí stav	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. týden	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Změna oproti výchozímu stavu	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % interval spolehlivosti	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
<b>Maximální katetrizovaný objem moči za den (ml)†</b>		
Výchozí stav	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. týden	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Změna oproti výchozímu stavu	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Compliance močového měchýře (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
95 % interval spolehlivosti	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
<b>Počet epizod s únikem moči za den†</b>		
Výchozí stav	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. týden	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Změna oproti výchozímu stavu	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % interval spolehlivosti	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

\* N je počet pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku a u nichž byly zaznamenány platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a v 24. týdnu.

† Počet pacientů (dětí/dospívajících) s údaji dostupnými z výchozího stavu a 24. týdne; compliance močového měchýře: n = 33/21; počet kontrakcí hyperaktivního detruzoru: n = 36/22; tlak detruzoru na konci plnění močového měchýře: n = 36/22; objem močového měchýře před první kontrakcí detruzoru: n = 38/24; maximální katetrizovaný objem moči za den: n = 41/23; počet epizod s únikem moči za den: n = 26/21.

Cílové parametry dotazníku hlášené pacientem nebo klinickým lékařem zahrnovaly přijatelnost, změnu oproti výchozímu stavu v pediatrickém dotazníku inkontinence (the Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q), změnu oproti výchozímu stavu v škále celkového dojmu pacienta týkajícího se závažnosti (the Patient Global Impression of Severity Scale, PGI-S) a celkový dojem klinického lékaře týkající se změny (Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (viz tabulka 8).

**Tabulka 8: Cílové parametry dotazníku hlášené pacientem nebo klinickým lékařem u pediatrických pacientů s NDO**

Parametr	Děti ve věku od 3 do < 12 let (N = 43)* Průměr (SD)	Dospívající ve věku od 12 do < 18 let (N = 25)* Průměr (SD)
<b>Skóre pediatrického dotazníku inkontinence (PIN-Q)†</b>		
Výchozí stav	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. týden	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Změna oproti výchozímu stavu	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % interval spolehlivosti	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
<b>Skóre škály celkového dojmu pacienta týkajícího se závažnosti (PGI-S)†</b>		
Výchozí stav	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. týden	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Změna oproti výchozímu stavu	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % interval spolehlivosti	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
<b>Celkový dojem klinického lékaře týkající se změny (CGIC) v 24. týdnu, N (%)†</b>		
Výrazně velká změna k lepšímu	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Velká změna k lepšímu	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimální změna k lepšímu	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Žádná změna	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimální změna k horšímu	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Velká změna k horšímu	0	0
Výrazně velká změna k horšímu	0	0

\* N je počet pacientů, kteří užili alespoň jednu dávku a u nichž byly zaznamenány platné hodnoty pro MCC ve výchozím stavu a v 24. týdnu.

† Počet pacientů (dětí/dospívajících) s údaji dostupnými z výchozího stavu a 24. týdne; skóre PIN-Q: n = 24/21, celkové skóre PGI-S: n = 25/22; celkový CGI-C v 24. týdnu: n = 41/24.



Evropská agentura pro léčivé přípravky zrušila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Betmiga granule s prodlouženým uvolňováním pro perorální suspenzi u všech podskupin pediatrické populace u „léčby idiopatického hyperaktivního močového měchýře“ (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

#### *Tablety*

#### Dospělí

Po perorálním podání mirabegronu u zdravých dospělých dobrovolníků se mirabegron vstřebává až do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) mezi 3. a 4. hodinou. Absolutní biologická dostupnost se zvýšila z 29 % při dávce 25 mg na 35 % při dávce 50 mg. Průměrná hodnota  $C_{max}$  a AUC se zvýšila více než dávka proporcionálně v celém rozpětí dávkování. V celkové populaci dospělých mužů a žen zvýšilo 2násobné zvýšení dávky z 50 mg na 100 mg mirabegronu hodnoty  $C_{max}$  přibližně 2,9násobně a  $AUC_{tau}$  2,6násobně, zatímco 4násobné zvýšení dávky z 50 mg na 200 mg mirabegronu zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  přibližně 8,4krát a  $AUC_{tau}$  6,5krát. Ustálené koncentrace jsou dosaženy do 7 dnů při dávkování mirabegronu jednou denně. Po každodenním podání jednou denně je plazmatická expozice mirabegronu v ustáleném stavu přibližně dvojnásobná, než jaká byla pozorována po podání jediné dávky.

#### *Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Medián hodnot  $T_{max}$  mirabegronu po perorálním podání jediné dávky perorální suspenze nebo tablet s mirabegronem u pacientů ve stavu po jídle byl 4–5 hodin. Populační farmakokinetická analýza předpověděla, že medián hodnot  $T_{max}$  perorální suspenze nebo tablet s mirabegronem v rovnovážném stavu byl 3–4 hodiny.

Biologická dostupnost perorální suspenze je nižší než u tablet. Poměr průměrné expozice ( $AUC_{tau}$ ) u populace užívající perorální suspenzi vůči populaci užívající tablety je přibližně 45 %.

### Vliv jídla na absorpci

#### *Tablety*

#### Dospělí

Současné podání 50mg tablety s jídlem s vysokým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu  $C_{max}$  o 45 % a AUC o 17 %. Jídlo s nízkým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu  $C_{max}$  o 75 % a AUC o 51 %. Ve studiích fáze 3 u dospělých byl mirabegron podáván s jídlem nebo nezávisle na jídle a prokázal bezpečnost i účinnost. Proto lze mirabegron užívat v doporučené dávce s jídlem nebo nezávisle na jídle.

#### *Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Model populační farmakokinetiky předpověděl, že pacienti, kteří dostávají mirabegron ve stavu po jídle budou mít 44,7 %  $AUC_{tau}$  v rovnovážném stavu ve srovnání se stejnou dávkou podanou ve stavu na lačno. Tato hodnota souhlasí s výsledky  $AUC_{inf}$  pozorovanými ve studiích mirabegronu hodnotících účinky jídla na jednorázovou dávku. V pediatrické studii fáze 3 byl mirabegron podáván s jídlem

a prokázal bezpečnost i účinnost. Doporučené dávkování vychází z expozičních očekávaných ve stavu po jídle. Proto musí být mirabegron u pediatrických pacientů užíván s jídlem v doporučené dávce.

## Distribuce

### *Tablety*

### Dospělí

Mirabegron je rozsáhle distribuován v organismu. Distribuční objem v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) je přibližně 1 670 l. Mirabegron se váže (přibližně 71 %) na proteiny lidské plazmy a vykazuje středně vysokou afinitu k albuminu a alfa-1 kyselému glykoproteinu. Mirabegron proniká do erytrocytů. Koncentrace  $^{14}\text{C}$ -mirabegronu v erytrocytech *in vitro* byly asi 2násobně vyšší než v plazmě.

### *Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

### Pediatrická populace

Distribuční objem mirabegronu byl relativně velký a zvyšoval se se zvyšující se tělesnou hmotností v souladu s alometrickými principy na základě populační farmakokinetické analýzy. Věk, pohlaví a populace pacientů neměly na distribuční objem po zohlednění možných rozdílů v tělesné hmotnosti žádný vliv.

## Biotransformace

Mirabegron se metabolizuje více cestami, které zahrnují dealkylaci, oxidaci, (přímou) glukuronidaci a amidovou hydrolyzu. Mirabegron je hlavní cirkulující složkou po podání jediné dávky  $^{14}\text{C}$ -mirabegronu. V lidské plazmě u dospělých byly pozorovány dva hlavní metabolity; oba jsou glukuronidy fáze 2, které představují 16 % a 11 % celkové expozice. Tyto metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Na základě studií *in vitro* se nezdá, že mirabegron inhibuje metabolismus současně podávaných přípravků metabolizovaných následujícími enzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1, protože mirabegron v klinicky relevantních koncentracích neinhiboval aktivitu těchto enzymů. Mirabegron neindukoval CYP1A2 ani CYP3A. Předpokládá se, že mirabegron nezpůsobuje klinicky relevantní inhibici transportu léku zprostředkovaného OCT.

Ačkoli studie *in vitro* naznačují úlohu CYP2D6 a CYP3A4 při oxidačním metabolismu mirabegronu, výsledky *in vivo* ukazují, že tyto izoenzymy hrají omezenou roli v celkové eliminaci. Studie *in vitro* a *ex vivo* ukázaly, že do metabolismu mirabegronu jsou zapojeny kromě CYP3A4 a CYP2D6 také butyrylcholinesteráza, UGT a pravděpodobně i alkoholdehydrogenáza (ADH).

### *Polymorfismus CYP2D6*

U zdravých dospělých jedinců, kteří v důsledku genotypu pomalu metabolizují substráty CYP2D6 (používaných jako náhrada za inhibiči CYP2D6), byly průměrné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{inf}$  jediné dávky 160 mg mirabegronu s okamžitým uvolněním (IR) o 14 % a 19 % vyšší než u rychle metabolizujících jedinců, což naznačuje, že genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu. Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u dospělých pacientů, kteří pomalu metabolizují CYP2D6, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

## Eliminace

### *Tablety*

### Dospělí

Celková tělesná clearance ( $CL_{tot}$ ) z plazmy je přibližně 57 l/h. Terminální eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) je přibližně 50 hodin. Renální clearance ( $CL_R$ ) je přibližně 13 l/h, což odpovídá téměř 25 % hodnoty  $CL_{tot}$ . Renální eliminace mirabegronu probíhá primárně prostřednictvím aktivní tubulární sekrece spolu s glomerulární filtrací. Vylučování nezměněného mirabegronu močí závisí na dávce a pohybuje se přibližně od 6,0 % po denní dávce 25 mg až do 12,2 % po denní dávce 100 mg. Po podání 160 mg  $^{14}C$ -mirabegronu zdravým dospělým dobrovolníkům bylo přibližně 55 % radionuklidu získáno zpět v moči a 34 % ve stolici. Nezměněný mirabegron odpovídal za 45 % radioaktivity moči, což ukazuje na přítomnost metabolitů. Nezměněný mirabegron odpovídal za většinu radioaktivity ve stolici.

*Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Vznikl předpoklad, že clearance mirabegronu se zvyšuje se zvyšující se tělesnou hmotností, v souladu s alometrickými principy na základě populační farmakokinetické analýzy. Parametr zdánlivé clearance byl významně ovlivněn dávkou, lékovou formou a účinky jídla na relativní biologickou dostupnost. Hodnoty zdánlivé clearance byly vysoce proměnné, ale obecně podobné u dětí a dospívajících, navzdory rozdílům v tělesné hmotnosti, v důsledku těchto účinků na biologickou dostupnost.

#### Věk

*Tablety*

#### Dospělí

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC mirabegronu a jeho metabolitů po opakované perorální dávce u starších dobrovolníků ( $\geq 65$  let) byly podobné jako u mladších dobrovolníků (18–45 let).

*Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Nepředpokládalo se, že u pacientů ve věku od 3 do méně než 18 let by měl věk nějaký vliv na klíčové farmakokinetické parametry mirabegronu po zohlednění rozdílů v tělesné hmotnosti. Modely zahrnující věk nevedly k významným zlepšením pediatrického modelu populační farmakokinetiky, což značí, že zahrnutí tělesné hmotnosti bylo dostatečné, aby obsáhlo rozdíly ve farmakokinetice mirabegronu vyplývající z věku.

#### Pohlaví

*Tablety*

#### Dospělí

Hodnoty  $C_{max}$  a AUC jsou přibližně o 40 % až 50 % vyšší u žen než u mužů. Rozdíly mezi pohlavími v hodnotách  $C_{max}$  a AUC jsou připisovány rozdílům v tělesné hmotnosti a v biologické dostupnosti.

*Tablety nebo granule pro perorální suspenzi*

#### Pediatrická populace

Pohlaví nemá významný vliv na farmakokinetiku mirabegronu u pediatrické populace dětí ve věku od 3 do méně než 18 let.

#### Rasa

Farmakokinetika mirabegronu u dospělých není ovlivněna rasou.

#### Porucha funkce ledvin

Po podání jediné dávky 100 mg mirabegronu u dospělých dobrovolníků s mírnou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 60 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se průměrná hodnota mirabegronu  $C_{max}$  zvýšila o 6 % a AUC o 31 % ve srovnání s dospělými dobrovolníky s normální funkcí ledvin. U dospělých dobrovolníků se středně závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 30 až 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) hodnota  $C_{max}$  vzrostla o 23 % a AUC o 66 %. U dospělých dobrovolníků se závažnou poruchou funkce ledvin (eGFR-MDRD 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) byla průměrná hodnota  $C_{max}$  vyšší o 92 % a AUC o 118 %. Mirabegron nebyl studován u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ani u pacientů vyžadujících hemodialýzu.

#### Porucha funkce jater

Po podání jediné dávky 100 mg mirabegronu u dospělých dobrovolníků s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) se průměrná hodnota mirabegronu  $C_{max}$  zvýšila o 9 % a AUC o 19 % ve srovnání s dospělými dobrovolníky s normální funkcí jater. U dospělých dobrovolníků se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B) byla průměrná hodnota  $C_{max}$  o 175 % vyšší a AUC o 65 % vyšší. Mirabegron nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické studie identifikovaly cílové orgány toxicity, které jsou v souladu s klinickými pozorováními. Přechodné zvýšení hodnot jaterních enzymů a změny hepatocytů (nekróza a pokles částic glykogenu) byly pozorovány u potkanů a byly zaznamenány snížené plazmatické hladiny leptinu. Zvýšení srdeční frekvence bylo pozorováno u potkanů, králíků, psů a opic. Studie genotoxicity a karcinogenity neprokázaly žádný genotoxický ani karcinogenní potenciál *in vivo*.

Mirabegron neměl žádný znatelný účinek na hladiny gonádotropních nebo pohlavních steroidních hormonů. Dále nebyl pozorován žádný dopad na fertilitu u subletálních dávek (ekvivalent 19násobku maximální humánní doporučené dávky (MHRD)). Hlavní zjištění ve studiích embryofetálního vývoje králíků byly malformace srdce (dilatovaná aorta, kardiomegalie) při systémové expozici 36násobně vyšší, než byla pozorovaná expozice při MHRD. Dále byly zjištěny malformace plic (chybějící přídatný plicní lalok) a zvýšená postimplantační ztráta u králíků při systémové expozici 14násobně vyšší než při dodržení MHRD, zatímco u potkanů byly popsány reverzibilní účinky na osifikaci (zvlněná žebra, opožděná osifikace, snížený počet osifikovaných sternbrae, metakarpů nebo metatarzů) při systémové expozici 22násobně vyšší, než je MHRD. Zaznamenaná embryofetální toxicita se vyskytla při dávkách spojených s maternální toxicitou. Ukázalo se, že kardiovaskulární malformace, které se vyskytly u králíků, mohou být ovlivněny aktivací beta-1-adrenoreceptorů.

Celkový bezpečnostní profil pozorovaný u nedospělých potkanů byl srovnatelný s profilem pozorovaným u dospělých zvířat.

Studie bezpečnosti opakované dávky provedené u nedospělých potkanů neprokázaly žádný účinek na fyzický vývoj nebo pohlavní dospívání. Podávání mirabegronu od odstavení až po pohlavní dospělost nemělo žádný účinek na schopnost páření, fertilitu nebo embryofetální vývoj. Podávání mirabegronu u nedospělých potkanů zvýšilo lipolýzu a spotřebu krmiva.

Farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně označeným mirabegronem ukázaly, že mateřská látka a/nebo její metabolity jsou vylučovány do mléka potkanů v hodnotách, které byly 4 hodiny po podání přibližně 1,7krát vyšší než v plazmě (viz bod 4.6).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-polystyrensulfonyl  
Zředěná kyselina chlorovodíková  
Xanthanová klovatina  
Hypromelóza  
Mannitol (E421)  
Magnesium-stearát  
Draselná sůl acesulfamu  
Methylparaben (E218)  
Ethylparaben (E214)  
Simetikon  
Hydrát koloidního oxidu křemičitého

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená lahev

3 roky

#### Po rekonstituci

Rekonstituovanou suspenzi uchovávejte při teplotě do 25 °C po dobu maximálně 28 dnů od data přípravy suspenze. Chraňte před chladem nebo mrazem.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Lahev uchovávejte v neotevřeném váčku, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, až do doby rekonstituce.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Existují dva typy balení granulí pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga a oba se dodávají s obsahem několika částí nezbytných pro rekonstituci. Jeden typ obsahuje:

- V krabičce: váček, 5ml stříkačku pro perorální podání, adaptér a příbalovou informaci
- Ve váčku: odměrku, jantarovou polyethyltereftalátovou (PET) lahev (118 ml) s polypropylenovým (PP) šroubovacím víčkem a vysoušedlo

Druhý typ obsahuje:

- V krabičce: váček, 5ml stříkačku pro perorální podání, adaptér a příbalovou informaci
- Ve váčku: jantarovou polyethyltereftalátovou (PET) lahev (118 ml) s polypropylenovým (PP) šroubovacím víčkem a vysoušedlo

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Odměrka má stupnici po 10 ml (max 60 ml) a stříkačka pro perorální podání má stupnici po 0,1 ml a 0,5 ml (max. 5 ml).

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Uchovávejte stříkačku pro perorální podání a adaptér v čistém a suchém prostředí a chraňte je před slunečním světlem a teplem.

K rekonstituci granulí před podáním použijte odměrku (je-li součástí balení) (viz pokyny k rekonstituci níže). Po rekonstituci pomocí 100 ml vody je perorální suspenze světle hnědavě žlutá.

Po rekonstituci granulí lahev před každým použitím intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty. Stříkačka pro perorální podání dodávaná s granulemi pro perorální suspenzi s prodlouženým uvolňováním Betmiga musí být použita s adaptérem, aby se naměřila a podala správná dávka.

### Pokyny k rekonstituci

1. Otevřete krabičku a vyjměte váček, stříkačku a adaptér. Lahev ponechte v neotevřeném váčku až do doby rekonstituce.
2. Jste-li připraven(a) provést rekonstituci, otevřete váček a vyjměte lahev a odměrku.
3. Prázdný váček a vysoušedlo vyhoďte. Vysoušedlo neotevírejte ani nejezte.
4. Několikrát ťukněte na horní část zavřené lahve, abyste uvolnil(a) granule.
5. Umístěte lahev na rovný povrch a odstraňte víčko.
6. Odměřte celkem 100 ml vody a nalijte ji do lahve. Máte-li k dispozici odměrku, použijte ji k naměření 50 ml vody a tento objem vody nalijte do lahve. Znovu použijte odměrku k naměření dalších 50 ml vody a tuto vodu nalijte do lahve.
7. Uzavřete lahev víčkem. Ihned intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty a poté nechte 10 až 30 minut odstát. Znovu intenzivně protřepávejte po dobu 1 minuty.
8. Na štítek lahve zaznamenejte datum 28 dnů od data rekonstituce.
9. Umístěte lahev na rovný povrch a odstraňte víčko.
10. Pevně zatlačte adaptér do hrdla lahve.
11. Ujistěte se, že horní část adaptéru je zarovnaná s horní částí hrdla lahve. Adaptér musí zůstat v hrdle lahve až do konce 28denní doby použitelnosti.
12. Uzavřete lahev víčkem.

### Čištění stříkačky pro perorální podání

Po použití vyčistěte stříkačku pro perorální podání teplou vodou. Stříkačku pro perorální podání lze používat po prvním otevření během celé 28denní doby použitelnosti (viz bod 6.3).

### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Po 28 dnech od rekonstituce veškerý zbývající léčivý přípravek vyhoďte.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. prosince 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

08/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.