

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Betmiga™, 25 mg, tableta sa produženim oslobađanjem
Betmiga™, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

INN: mirabegron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Betmiga™, 25 mg, tableta sa produženim oslobađanjem
Svaka tableta sadrži 25 mg mirabegrona.

Betmiga™, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem
Svaka tableta sadrži 50 mg mirabegrona.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Betmiga™ 25 mg tableta sa produženim oslobađanjem

Ovalna tableta braon boje, sa utisnutim logom proizvođača i oznakom “325” sa iste strane.

Betmiga™ 50 mg tableta sa produženim oslobađanjem

Ovalna tableta žute boje, sa utisnutim logom proizvođača i oznakom “355” sa iste strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija neodložne potrebe za mokrenjem (urgencije), povećane učestalosti mokrenja i/ili urgentne inkontinencije, koje se mogu javljati kod odraslih pacijenata sa sindromom hiperaktivne mokraćne bešike (*engl. OAB – overactive bladder*).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli (uključujući starije pacijente)

Preporučena doza iznosi 50 mg jedanput dnevno uz jelo ili bez jela.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje bubrega i jetre

Lek Betmiga nije ispitan kod pacijenata sa terminalnim stadijumom insuficijencije bubrega (GFR <15 mL/min/1,73 m² ili kod pacijenata na hemodijalizi) ili sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh

stadijum C) pa se stoga njegova primena ne preporučuje kod ovih populacija pacijenata (videti odeljak 4.4 i 5.2).

Sledeća tabela daje preporučene dnevne doze za osobe sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre uz primenu ili bez primene snažnih inhibitora CYP3A (videti odeljak 4.4, 4.5 i 5.2).

		Snažni inhibitori CYP3A ⁽³⁾	
		Bez inhibitora	Sa inhibitorom
Oštećenje funkcije bubrega ⁽¹⁾	Blago	50 mg	25 mg
	Umereno	50 mg	25 mg
	Teško	25 mg	Ne preporučuje se
Oštećenje funkcije jetre ⁽²⁾	Blago	50 mg	25 mg
	Umereno	25 mg	Ne preporučuje se

1. Blago: GFR 60 do 89 mL/min/1,73 m²; umereno: GFR 30 do 59 mL/min/1,73 m²; teško: GFR 15 do 29 mL/min/1,73 m².

2. Blago: Child-Pugh stadijum A; Umereno: Child-Pugh stadijum B.

3. Za snažne inhibitore CYP3A videti odeljak 4.5

Pol

Nije potrebno prilagođavanje doze prema polu pacijenta.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost mirabegrona kod dece mlađe od 18 godina još nije utvrđena. Podaci nisu dostupni.

Način primene

Tabletu treba uzeti jedanput dnevno sa tečnošću, progutati je celu bez žvakanja, deljenja ili drobljenja.

4.3. Kontraindikacije

Mirabegron je kontraindikovan kod pacijenata sa

- preosetljivošću na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- teškom, nekontrolisanom hipertenzijom što je definisano kao sistolni krvni pritisak ≥ 180 mm Hg i /ili dijastolni krvni pritisak ≥ 110 mm Hg

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Betmiga nije ispitivan kod pacijenata sa terminalnim stadijumom insuficijencije bubrega (GFR <15 mL/min/1,73 m² ili kod pacijenata na hemodijalizi) pa se njegova primena ne preporučuje kod ove populacije pacijenata. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 15 do 29 mL/min/1,73 m²) podaci o primeni leka su ograničeni; na osnovu podataka iz farmakokinetičkih ispitivanja (videti odeljak 5.2) preporučuje se smanjenje doze na 25 mg kod ove populacije pacijenata. Ne preporučuje se primena leka Betmiga kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 15 do 29 mL/min/1,73 m²) koji istovremeno primaju snažne inhibitore CYP3A (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Betmiga nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadijum C) pa se njegova primena zato ne preporučuje kod ove populacije pacijenata. Ne preporučuje se primena leka Betmiga i kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) koji istovremeno primaju snažne inhibitore CYP3A (videti odeljak 4.5).

Hipertenzija

Mirabegron može povisiti krvni pritisak. Krvni pritisak treba izmeriti na početku lečenja i redovno ga pratiti tokom lečenja sa lekom Betmiga, posebno kod pacijenata sa hipertenzijom.

Podaci o primeni leka su ograničeni kod pacijenata sa hipertenzijom 2. stepena (sistolni pritisak ≥ 160 mm Hg ili dijastolni pritisak ≥ 100 mm Hg).

Pacijenti sa urođenim ili stečenim produženjem QT intervala

Lek Betmiga u terapijskim dozama nije pokazao klinički značajno produženje QT intervala u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 5.1). Međutim kako pacijenti kod kojih je bilo poznato da od ranije imaju produženje QT intervala ili pacijenti koji su uzimali lekove za koje je poznato da produžavaju QT interval nisu bili uključeni u ova ispitivanja, efekat mirabegrona kod ovih pacijenata nije poznat. Mirabegron treba primenjivati kod ovih pacijenata uz oprez.

Pacijenti sa opstrukcijom izlaza mokraćne bešike i pacijenti koji uzimaju antimuskarinske lekove zbog sindroma hiperaktivne mokraćne bešike

Urinarna retencija je zabeležena u postmarketinškom praćenju kod pacijenata koji su uzimali mirabegron, a imaju opstrukciju izlaza mokraćne bešike ili kod pacijenata koji uzimaju antimuskarinske lekove za lečenje hiperaktivne mokraćne bešike. Kontrolisana studija bezbednosti kod pacijenata sa opstrukcijom izlaza mokraćne bešike koji su lečeni lekom Betmiga nije pokazala povećanu učestalost retencije urina; ipak, lek Betmiga treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa klinički značajnom opstrukcijom izlaza mokraćne bešike. Lek Betmiga treba takođe primenjivati sa oprezom i kod pacijenata koji uzimaju antimuskarinske lekove za lečenje hiperaktivne mokraćne bešike.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci in vitro

Mirabegron se transportuje i metaboliše na nekoliko načina. Mirabegron je supstrat citohroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilholinesteraze, uridindifosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), efluksnog transportera P-glikoproteina (P-gp) i katjonskih organskih transportera ćelijskog influksa (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Ispitivanja mirabegrona na mikrozomima ljudske jetre i ljudskih rekombinantnih enzima CYP su pokazala da je mirabegron umereni i vremenski zavisin inhibitor CYP2D6 kao i da je slab inhibitor CYP3A. Mirabegron je u visokim koncentracijama inhibirao transport leka posredovan P-gp-om.

Podaci in vivo

Polimorfizam CYP2D6

Genetski polimorfizam CYP2D6 ima minimalan uticaj na prosečnu izloženosti mirabegronu u plazmi (videti odeljak 5.2). Ne očekuje se i nije ispitivana interakcija mirabegrona sa poznatim inhibitorima CYP2D6. Nema potrebe prilagođavati dozu mirabegrona kada se primenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP2D6 ili kod pacijenata koji su slabi metabolizeri za CYP2D6.

Interakcije s drugim lekovima

Dejstvo istovremene primene lekova na farmakokinetiku mirabegrona i dejstvo mirabegrona na farmakokinetiku drugih lekova je ispitivano u studijama pojedinačne i višestruke doze. Najviše interakcija sa drugim lekovima je ispitivano primenom doze od 100 mg mirabegrona datog u obliku tablete sa sistemom kontrolisane oralne apsorpcije (engl. *oral controlled absorption system - OCAS*). U Ispitivanju interakcija mirabegrona s metoprololom i metforminom koristio se mirabegron od 160 mg sa neposrednim oslobađanjem (engl. *immediate release – IR*).

Ne očekuje se klinički značajna interakcija između mirabegrona i lekova koji inhibiraju, indukuju ili su supstrat za jedan od izoenzima CYP ili transportera, osim što se očekuje inhibitorno dejstvo mirabegrona na metabolizam supstrata CYP2D6.

Dejstvo inhibitora enzima

Kod zdravih dobrovoljaca je izloženost mirabegronu (PIK) porasla 1,8 puta u prisustvu snažnog inhibitora CYP3A/P-gp ketokonazola. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lek Betmiga kombinuje sa inhibitorima CYP3A i/ili P-gp. Ipak, kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 30 do 89 mL/min/1,73 m²) ili blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum A) koji istovremeno primaju snažne inhibitore CYP3A, kakvi su itakonazol, ketokonazol, ritonavir i klaritromicin, preporučena doza je 25 mg jedanput dnevno sa hranom ili bez nje (videti odeljak 4.2). Betmiga se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 15 do 29 mL/min/1,73 m²) ili kod pacijenata s

umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadijum B) koji istovremeno primaju snažne inhibitore CYP3A (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Dejstvo induktora enzima

Supstance koje indukuju CYP3A ili P-gp snižavaju koncentraciju mirabegrona u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu mirabegrona kada se primenjuje sa terapijskim dozama rifampicina ili drugih induktora CYP3A ili P-gp.

Dejstvo mirabegrona na supstrate CYP2D6

Inhibitorni potencijal mirabegrona prema CYP2D6 je umeren kod zdravih dobrovoljaca i aktivnost CYP2D6 se oporavlja u roku od 15 dana nakon prekida primene mirabegrona. Višestruka primena pojedinačne doze mirabegrona sa neposrednim otpuštanjem je dovela do povećanja C_{max} za 90% i povećala je PIK pojedinačne doze metoprolola za 229%. Višestruka primena pojedinačne doze mirabegrona je dovela do povećanja C_{max} za 79% i povećala je PIK pojedinačne doze dezipramina za 241%.

Preporučuje se oprez ako se mirabegron istovremeno primenjuje sa lekovima koji imaju uzak terapijski opseg i koji se značajno metabolišu putem CYP2D6, kao što su tioridazin, antiaritmici tipa 1C (npr. flekainid, propafenon) i triciklični antidepresivi (npr. imipramin, dezipramin). Opres se takođe preporučuje pri istovremenoj primeni mirabegrona sa supstratima CYP2D6 čija se doza individualno titrira.

Dejstvo mirabegrona na transportere

Mirabegron je slabi inhibitor P-gp. Kod zdravih dobrovoljaca mirabegron je povećao C_{max} za 29% i PIK za 27% za digoksin kao P-gp supstrat. Pacijentima koji započinju lečenje kombinacijom leka Betmiga i digoksina je potrebno inicijalno propisati najnižu dozu digoksina. Potrebno je pratiti koncentraciju digoksina u serumu i dobijene rezultate koristiti za titraciju doze digoksina kako bi se postigao željeni klinički efekat. Inhibitorni potencijal mirabegrona na P-gp treba uzeti u obzir kada se lek Betmiga kombinuje sa osetljivim supstratima P-gp, npr. dabigatranom.

Druge interakcije

Nisu zapažene klinički značajne interakcije kada se mirabegron istovremeno primenjuje sa terapijskim dozama solifenacina, tamsulozina, varfarina, metformina ili sa kombinovanim oralnim kontraceptivima koji su sadrže etinilestradiol i levonogestrel. Prilagođavanje doze se ne preporučuje.

Povećana izloženost mirabegronu usled interakcije sa drugim lekovima može biti povezana sa ubrzanjem pulsa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni leka Betmiga kod trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena leka Betmiga se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Mirabegron se izlučuje u mleko glodara pa se zato predviđa da bi kod ljudi bio prisutan i u majčinom mleku (videti odeljak 5.3). Nisu sprovedena ispitivanja kod ljudi radi procene uticaja mirabegrona na stvaranje majčinog mleka, njegovo prisustvo u majčinom mleku ili njegovo dejstvo na dojenu decu.

Lek Betmiga ne treba primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o uticaju terapijske primene mirabegrona na plodnost kod životinja (videti odeljak 5.3). Dejstvo mirabegrona na plodnost ljudi nije utvrđeno.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Betmiga ne utiče, ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila leka

Bezbednost primene leka Betmiga je procenjena kod 8433 pacijenta sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom, od kojih je 5648 primilo minimum jednu dozu mirabegrona u klinički programima faze 2/3, a 622 pacijenata je primalo lek Betmiga minimum 1 godinu (365 dana). U tri dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 nedelja, 88% pacijenata je završilo lečenje primenom leka Betmiga, a 4% pacijenata je prekinulo lečenje zbog pojave neželjenih dejstava. Većina neželjenih dejstava je po težini ispoljavanja bila blaga do umerena.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva kod pacijenata koji su primali 50 mg leka Betmiga tokom tri dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 nedelja, su tahikardija i infekcije urinarnog trakta. Učestalost tahikardije je 1,2% kod pacijenata koji su primali lek Betmiga 50 mg. Tahikardija je dovela do prekida lečenja kod 0,1% pacijenata koji su primali lek Betmiga 50 mg. Učestalost infekcija urinarnog trakta bila je 2,9% kod pacijenata koji su primali lek Betmiga 50 mg. Infekcije urinarnog trakta nisu dovele do prekida primene leka Betmiga 50 mg ni kod jednog pacijenta. Ozbiljna neželjena dejstva su obuhvatala atrijalnu fibrilaciju (0,2%).

Neželjena dejstva zabeležena tokom jednogodišnjeg (dugoročnog) aktivno kontroliranog (muskarinskim antagonistima) ispitivanja su bila po tipu i težini slična onima u tri dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 nedelja.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela ispod prikazuje neželjena dejstva zapažena tokom primene mirabegrona u tri dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze III u trajanju od 12 nedelja.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$). U okviru svake grupe po učestalosti neželjene reakcije su prikazane sa opadajućim stepenom ozbiljnosti.

MedDRA Klasifikacija sistema organa	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznata (ne može se proceniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije	Infekcije urinarnog trakta	Vaginalne infekcije Cistitis			
Psihijatrijski poremećaji					Nesanica*
Poremećaji oka			Edem očnih kapaka		
Kardiološki poremećaji	Tahikardija	Palpitacije Atrijalna fibrilacija			
Vaskularni poremećaji				Hipertenzivne krize	
Gastrointestinalni poremećaji	Nauzeja* Konstipacija* Dijareja*	Dispepsija Gastritis	Edem usana		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija Osip Makularni osip Papularni osip Pruritus	Leukocitoklastični vaskulitis Purpura Angioedem*		
Poremećaji mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Oticanje zglobova			
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Vulvovaginalni pruritus			
Ispitivanja		Skok krvnog pritiska Povećanje vrednosti GGT Povećanje vrednosti AST Povećanje vrednosti ALT			
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta			Retencija urina*		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja* Vrtoglavica*				

*zapaženo tokom postmarketinškog praćenja

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Mirabegron je u pojedinačnim dozama do 400 mg primenjivan kod zdravih dobrovoljaca. Prijavljene neželjene reakcije pri primeni te doze su uključivale palpitacije (1 od 6 ispitanika) i ubrzanje pulsa preko 100 otkucaja u minuti (3 od 6 ispitanika). Višestruke doze mirabegrona do 300 mg dnevno tokom 10 dana su izazvale ubrzanje pulsa i porast sistolnog krvnog pritiska, u slučaju primene leka kod zdravih dobrovoljaca.

Terapija u slučaju predoziranja treba da bude simptomatska i suportivna. U slučaju predoziranja preporučuje se praćenje brzine pulsa, krvnog pritiska i EKG-a.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lekovi; ostali urološki lekovi uključujući spazmolitike; urinarni spazmolitici.

ATC šifra: G04BD12.

Mehanizam dejstva

Mirabegron je snažan i selektivni agonist beta 3-adreno-receptora. Mirabegron je pokazao relaksaciju glatke muskulature mokraćne bešike kod pacova i na izolovanom ljudskom tkivu, porast koncentracije cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) u tkivu mokraćne bešike pacova i relaksirajuće dejstvo na funkcionalnim modelima mokraćne bešike pacova. Mirabegron je na modelima hiperaktivne mokraćne bešike pacova povećao prosečni volumen pražnjenja po mokrenju i smanjio učestalost kontrakcija koje nisu vezane za pražnjenje, a da nije imao uticaja na pritisak pražnjenja ili rezidualni urin. Na modelu mokraćne bešike majmuna mirabegron je smanjio učestalost pražnjenja. Ovi rezultati ukazuju da mirabegron poboljšava funkciju zadržavanja urina stimulisanjem beta 3-adreno-receptora u mokraćnoj bešici.

Tokom faze zadržavanja urina, kada se on zadržava u mokraćnoj bešici, predominantna je simpatička nervna stimulacija. Noradrenalin se oslobađa iz nervnih završetaka dovodeći do aktivacije predominantno beta adreno-receptora u muskulaturi mokraćne bešike, a zbog toga se javlja relaksacija glatke muskulature mokraćne bešike. Tokom faze pražnjenja, mokraćna bešika je predominantno pod kontrolom parasimpatičkog nervnog sistema. Acetilholin, koji je otpušten iz nervnih završetaka u karlici, stimuliše holinergičke M2 i M3 receptore uslovljavajući time kontrakciju mokraćne bešike. Aktivacija puta M2 takođe inhibira porast cAMP, koji podstiče beta 3 adreno-receptor. Stoga stimulacija beta 3-adreno-receptora ne utiče na proces pražnjenja mokraćne bešike. Ovo je potvrđeno na pacovima sa delimičnom opstrukcijom uretre, kod kojih je mirabegron smanjio učestalost kontrakcija mokraćne bešike koje nisu vezane za pražnjenje, a da pri tome nije uticao na volumen pražnjenja, pritisak pražnjenja ili volumen rezidualnog urina.

Farmakodinamsko dejstvo

Urodinamika

Primena leka Betmiga u dozi od 50 mg i 100 mg kod muškaraca sa simptomima na nivou donjeg urinarnog trakta i opstrukcijom izlaza mokraćne bešike u toku 12 nedelja pokazuje da nema uticaja ne parametre cistometrije, da je njegova primena bila bezbedna i da se dobro toleriše. Dejstvo mirabegrona na maksimalnu brzinu protoka i pritisak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka je procenjeno u ispitivanju urodinamike kod 200 muškaraca sa simptomima na nivou donjeg urinarnog trakta i opstrukcijom izlaza mokraćne bešike. Primena mirabegrona u dozama od 50 mg i 100 mg jednom dnevno tokom 12 nedelja nije imala neželjene efekte na maksimalnu brzinu protoka ili pritisak detruzora pri maksimalnoj brzini protoka. U ovom ispitivanju na muškarcima sa simptomima donjeg urinarnog trakta/opstrukcije izlaza mokraćne bešike, prilagođena srednja (SE) vrednost promene rezidualnog volumena (mL) od početnih vrednosti do vrednosti na kraju perioda primene leka je iznosila 0,55 (10,702) za placebo grupu, 17,89 (10,190) za grupu mirabegron 50 mg odnosno 30,77 (10,598) za grupu mirabegron 100 mg.

Dejstvo na QT-interval

Primena leka Betmiga u dozama od 50 mg ili 100 mg nije imala dejstvo na QT-interval, pojedinačno korigovan prema frekvenciji srčanih otkucaja (QTcI interval) kada je procenjivan prema polu ili prema celoj grupi.

Detaljnim QT studijom (TQT) (n = 164 zdravih muškaraca i n = 153 zdravih žena volontera prosečne starosti od 33 godine) je procenjivano dejstvo na QTcI interval ponovljenih oralnih doza mirabegrona u indikovanoj dozi (50 mg jednom dnevno) i sa 2 suprat terapijske doze (100 i 200 mg jednom dnevno). Suprat terapijske doze su predstavljale oko 2,6 puta odnosno 6,5 puta veću izloženost od terapijske doze. Pojedinačna doza od 400 mg moksifloksacina je primenjivana kao pozitivna kontrola. Svaki nivo doze mirabegrona i moksifloksacina je ocenjivan u posebnoj grupi uključujući i placebo grupu (paralelno ukršteno ispitivanje). I kod muškaraca i kod žena kojima je primenjivan mirabegron u dozama od 50 i 100 mg najveća razlika u QTcI intervalu nije bila veća od 10 milisekundi (gornja granica jednostranog 95% CI) u bilo kojem trenutku merenja u odnosu na placebo grupu. Kod žena kojima je mirabegron primenjen u dozi od 50 mg, prosečna razlika vrednosti u odnosu na placebo grupu QTcI interval nakon 5 sati od primene doze je iznosila 3,67 milisekunde (gornja granica jednostranog 95% CI 5,72 milisekunde). Kod muškaraca je razlika iznosila 2,89 milisekundi (gornja granica jednostranog 95% CI 4,90 milisekundi). U dozi od 200 mg mirabegrona QTcI interval nije prelazio 10 milisekundi ni u jednom trenutku kod muškaraca, dok je kod žena gornja granica jednostranog 95 % CI prelazila 10 milisekunde u periodu 0,5–6 sati, sa maksimalnom razlikom u odnosu na placebo grupu nakon 5 sati, dok je prosečni efekat bio 10,42 milisekunde (gornja granica jednostranog 95 % CI 13,44 milisekunde). Rezultati za QTcF i QTcIf bili su bili u skladu sa rezultatima za QTcI.

U ovom TQT ispitivanju mirabegron je ubrzao brzinu pulsa na EKG-u u zavisnosti od primenjene doze, u ispitivanom rasponu doza od 50 do 200 mg. Maksimalna srednja vrednost razlike brzine pulsa kod zdravih dobrovoljaca u odnosu na placebo grupu kretala se između 6,7 otkucaja u minuti kada je primenjeno 50 mg mirabegrona, do 17,3 otkucaja u minuti kada je primenjeno 200 mg mirabegrona.

Dejstvo na brzinu pulsa i krvni pritisak kod pacijenata sa sindromom hiperaktivne mokraćne bešike

Kod pacijenata sa sindromom hiperaktivne mokraćne bešike (prosečne starosti 59 godina) ispitivanih u dvostruko slepim, placebo kontrolisanim studijama faze 3, tokom 12 nedelja, primenom leka Betmiga 50 mg jednom dnevno zapažen je porast prosečne vrednosti razlike u odnosu na placebo u brzini pulsa od oko 1 otkucaj u minuti i sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska od oko 1 mmHg ili manje. Promene brzine pulsa i krvnog pritiska su bile reverzibilne nakon prestanka primene leka.

Dejstvo na intraokularni pritisak (IOP)

Mirabegron u dozi od 100 mg jednom dnevno nakon 56 dana nije kod zdravih ispitanika uticao na porast IOP. U ispitivanju faze 1 koje je procenjivalo dejstvo leka Betmiga na IOP primenom aplanacijskog tonometra po Goldmannu na 310 zdravih ispitanika, doza mirabegrona od 100 mg nije bila inferiorna u odnosu na placebo za primarni ishod razlike lečenja u prosečnoj promeni IOP svakog ispitanika u odnosu na početne vrednosti do dostignutih vrednosti 56 dana; gornja granica dvostranog 95% CI razlike lečenja između 100 mg mirabegrona i placeba iznosila je 0,3 mmHg.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost leka Betmiga ispitivana je u tri randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja faze 3, u trajanju od 12 nedelja, u lečenju hiperaktivne mokraćne bešike sa simptomima neodložnog nagona za

mokrenje (urgencija) i učestalog mokrenja sa ili bez inkontinencije. Ispitivanje je obuhvatilo pacijente ženskog (72%) i muškog pola (28%) prosečne starosti od 59 godina (raspon od 18 do 95 godina). Ispitivana populacija sastojala se od oko 48% pacijenata koji prethodno nisu primali antimuskarinsku terapiju i oko 52% pacijenata koji su ranije lečeni antimuskarinskim lekovima. U jednom ispitivanju 495 pacijenata je primalo aktivnu kontrolu (formulaciju tolterodina sa produženim oslobađanjem).

Koprimarni parametri efikasnosti su bili (1) promena prosečnog broja epizoda inkontinencije tokom 24 časa od početne vrednosti do vrednosti na kraju lečenja, (2) promena prosečnog broja mokrenja tokom 24 časa, na osnovu vođenja dnevnika mokrenja tokom 3 dana, od početne vrednosti do vrednosti na kraju lečenja. Mirabegron je pokazao statistički značajno poboljšanje u poređenju sa placeboom kako za koprimarne, tako i za sekundarne ishode ispitivanja (videti Tabelu 1 i 2).

Tabela 1: koprimarni i izabrani sekundarni ishodi efikasnosti na kraju lečenja za objedinjene rezultate ispitivanja

Parametar	Objedinjene studije (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Prosečan broj epizoda inkontinencije tokom 24 časa (FAS-I) (koprimarni)		
n	878	862
Prosečna vrednost na početku	2,73	2,71
Prosečna promena u odnosu na početak†	-1,10	-1,49
Prosečna promena u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-vrednost	--	<0,001#
Prosečan broj mokrenja tokom 24 časa (FAS) (koprimarni)		
n	1328	1324
Prosečna vrednost na početku	11,58	11,70
Prosečna promena u odnosu na početak†	-1,20	-1,75
Prosečna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-vrednost	--	<0,001#
Prosečan volumen pražnjenja (mL) po mokrenju (FAS) (sekundarni)		
n	1328	1322
Prosečna vrednost na početku	159,2	159,0
Prosečna promena u odnosu na početak†	9,4	21,4
Prosečna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-vrednost	--	<0,001#
Prosečan stepen urgencije (FAS) (sekundarni)		
n	1325	1323
Prosečna vrednost na početku	2,39	2,42
Prosečna promena u odnosu na početak†	-0,15	-0,26
Prosečna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-vrednost	--	<0,001#
Prosečan broj epizoda urgentne inkontinencije tokom 24 časa (FAS-I) (sekundarni)		
n	858	834
Prosečna vrednost na početku	2,42	2,42
Prosečna promena u odnosu na početak†	-0,98	-1,38
Prosečna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-vrednost	--	<0,001#
Prosečan broj epizoda sa urgencijom stepena 3 ili 4 tokom 24 časa (FAS) (sekundarni)		

n	1324	1320
Prosečna vrednost na početku	5,61	5,80
Prosečna promena u odnosu na početak†	-1,29	-1,93
Prosečna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-vrednost	--	<0,001#
Zadovoljstvo lečenjem – vizuelna analogna skala (FAS) (sekundarni)		
n	1195	1189
Prosečna vrednost na početku	4,87	4,82
Prosečna promena u odnosu na početak†	1,25	2,01
Prosečna razlika u odnosu na placebo† (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-vrednost	--	<0,001*

Objedinjeni rezultati ispitivanja obuhvatali su rezultate ispitivanja 046 (Evropa/Australija), 047 (Severna Amerika) i 074 (Evropa/Severna Amerika).

† najniži kvadrati srednje vrednosti prilagođeni za početnu vrednost, pol i ispitivanje.

* Statistički značajno bolje u poređenju sa placebom na nivou 0,05 bez prilagođavanja zbog multipliciteta.

Statistički značajno bolje u poređenju sa placebom na nivou 0,05 sa prilagođavanjem zbog multipliciteta.

FAS (*engl. Full Analysis Set*): Analiza svih podataka, svi randomizovani pacijenti koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slepo ispitivanog leka i kod kojih je sprovedeno merenje mokrenja prema dnevniku na početku, i najmanje 1 merenje mokrenja u dnevniku kontrolnih pregleda nakon početnog merenja.

FAS-I: Podgrupa FAS koja je takođe imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku merenja na početku

CI: Interval pouzdanosti

Tabela 2: : koprimarni i izabrani sekundarni ishodi efikasnosti na kraju lečenja u ispitivanjima 046, 047 i 074

Parametar	Studija 046			Studija 047		Studija 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Prosečan broj epizoda inkontinencije tokom 24 časa (FAS-I) (koprimarni)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Prosečna vrednost na početku	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Prosečna promena u odnosu na početak†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Prosečna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Interval poverenja	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-vrednost	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Prosečan broj mokrenja tokom 24 časa (FAS) (koprimarni)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Prosečna vrednost na početku	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Prosečna promena u odnosu na početak†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60

početak†								
Prosečna razlika odnosu placebo†	u na	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Interval poverenja		--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-vrednost		--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Prosečan volume pražnjenja (mL) po mokrenju (FAS) (sekundarni)								
n		480	472	475	433	424	415	426
Prosečna vrednost početku	na	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Prosečna promena odnosu početak†	u na	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Prosečna razlika odnosu placebo†	u na	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% Interval poverenja		--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-vrednost		--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Prosečan nivo urgencije (FAS) (sekundarni)								
n		480	472	473	432	425	413	426
Prosečna vrednost početku	na	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Prosečna promena odnosu početak†	u na	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Prosečna razlika odnosu placebo†	u na	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Interval poverenja		--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-vrednost		--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Prosečan broj epizoda urgentne inkontinencije tokom 24 časa (FAS-I) (sekundarni)								
n		283	286	289	319	297	256	251
Prosečna vrednost početku	na	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Prosečna promena odnosu početak†	u na	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Prosečna razlika odnosu placebo†	u na	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Interval poverenja		--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)

p-vrednost	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Prosečan broj epizoda sa urgencijom stepena 3 ili 4 tokom 24 časa (FAS) (sekundarni)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Prosečna vrednost na početku	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Prosečna promena u odnosu na početak†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Prosečna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Interval poverenja	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-vrednost	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Zadovoljstvo lečenjem – vizuelna analogna skala (FAS) (sekundarni)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Prosečna vrednost na početku	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Prosečna promena u odnosu na početak†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Prosečna razlika u odnosu na placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Interval poverenja	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-vrednost	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† najniži kvadrati srednje vrednosti prilagođeni za početnu vrednost, pol i geografski region.

* Statistički značajno bolje u poređenju sa placeboom na nivou 0,05 bez prilagođavanja zbog multipliciteta.

Statistički značajno bolje u poređenju sa placeboom na nivou 0,05 sa prilagođavanjem zbog multipliciteta.

‡ Nije statistički značajno u poređenju sa placeboom na nivou 0,05 sa prilagođavanjem zbog multipliciteta.

FAS(*engl. Full Analysis Set*): Analiza svih podataka, svi randomizovani pacijenti koji su primili najmanje 1 dozu dvostruko slepo ispitivanog leka i kod kojih je sprovedeno merenje mokrenja prema dnevniku na početku, i najmanje 1 merenje mokrenja u dnevniku kontrolnih pregleda nakon početnog merenja.

FAS-I: Podgrupa FAS koja je takođe imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku merenja na početku

Lek Betmiga primenjen u dozi od 50 mg jednom dnevno je bio efikasan pri prvom merenju rezultata nakon 4 nedelje, a njegova efikasnost se održala tokom svih 12 nedelja lečenja. Randomizovano, aktivno kontrolisano dugoročno ispitivanje je pokazalo da se efikasnost održala i tokom jednogodišnjeg perioda lečenja.

Subjektivna poboljšanja u rezultatima merenja kvaliteta života koji zavisi od zdravstvenog stanja

U tri dvostruko slepa, placeboom kontrolisana ispitivanja faze 3 u trajanju od 12 nedelja, lečenje simptoma hiperaktivne mokraćne bešike mirabegronom je u odnosu na placebo dovelo do statistički značajnog poboljšanja sledećih rezultatata u merenju kvaliteta života koji zavise od zdravstvenog stanja: zadovoljstvo lečenjem i podnošenje simptoma.

Efikasnost kod pacijenata sa ili bez ranije primene terapije hiperaktivne mokraćne bešike antimuskarinskim lekovima

Efikasnost je dokazana kod pacijenata kod kojih su ranije primenjivani ili nisu primenjivani antimuskarinski

lekovi kao terapija hiperaktivne mokraćne bešike. Dodatno, mirabegron je bio efikasan kod pacijenata koji su prethodno prekinuli primenu terapije antimuskarinskim lekovima zbog njihovog nedovoljnog dejstva (videti Tabelu 3).

Tabela 3: koprimaryni ishodi efikasnosti kod pacijenata koji su ranije primali antimuskarinske lekove za terapiju preterano aktivne mokraćne bešike

Parametar	Objedinjene studije (046, 047, 074)		Studija 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Pacijenti koji su ranije primali antimuskarinsku terapiju za hiperaktivnu mokraćnu bešiku					
Prosečan broj epizoda inkontinencije tokom 24 časa (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Prosečna vrednost na početku	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Prosečna promena u odnosu na početak†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Prosečna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% Interval poverenja	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Prosečan broj mokrenja tokom 24 časa (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Prosečna vrednost na početku	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Prosečna promena u odnosu na početak početka†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Prosečna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% Interval poverenja	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Pacijenti koji su ranije primali antimuskarinsku terapiju za hiperaktivnu mokraćnu bešiku ali su je prekinuli zbog nedovoljnog dejstva te terapije					
Prosečan broj epizoda inkontinencije tokom 24 časa (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Prosečna vrednost na početku	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Prosečna promena u odnosu na početak†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Prosečna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% Interval poverenja	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Prosečan broj mokrenja tokom 24 časa (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Prosečna vrednost na početku	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Prosečna promena u odnosu na početak †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Prosečna razlika u odnosu na placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% Interval poverenja	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Objedinjeni rezultati ispitivanja obuhvatali su rezultate ispitivanja 046 (Evropa/Australija), 047 (Severna Amerika) i 074 (Evropa/Severna Amerika).

† Najniži kvadrati srednje vrednosti prilagođeni za početne vrednosti, pol, podgrupu, i podgrupu prema interakciji lečenja za objedinjena ispitivanja i najniži kvadrati srednje vrednosti prilagođeni za početne vrednosti, pol, geografski region, podgrupu i podgrupu prema interakciji lečenja za ispitivanje 046.

FAS(*engl. Full Analysis Set*): Analiza svih podataka, svi randomizovani pacijenti koji su primili najmanje 1 dozu

dvostruko slepo ispitivanog leka i kod kojih je sprovedeno merenje mokrenja prema dnevniku na početku, i najmanje 1 merenje mokrenja u dnevniku kontrolnih pregleda nakon početnog merenja.

FAS-I: Podgrupa FAS koja je takođe imala najmanje 1 epizodu inkontinencije u dnevniku merenja na početku.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Betmiga u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u “Lečenju idiopatske hiperaktivne mokraćne bešike“ i “Lečenju preterane neurogene aktivnosti detruzora” (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene mirabegrona kod zdravih dobrovoljaca, mirabegron se resorbuje tako da maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) dostiže za 3 do 4 časa. Apsolutna bioraspoloživost se povećava sa 29% pri dozi od 25 mg na 35% pri dozi od 50 mg. Prosečna C_{max} i PIK se povećavaju u okviru dozno opsega više nego proporcionalno sa dozom. U celokupnoj populaciji muškaraca i žena, udvostručavanje doze sa 50 mg na 100 mg mirabegrona dovelo je do povećanja C_{max} oko 2,9 puta, a PIK_{tau} za oko 2,6 puta, dok se učtetverostručanjem doze sa 50 mg na 200 mg mirabegrona C_{max} povećava za oko 8,4 puta a PIK_{tau} za oko 6,5 puta. Ravnotežna koncentracija se postiže tokom 7 dana primenom jedne doze mirabegrona dnevno. Nakon primene mirabegrona jedanput dnevno izloženost mirabegronu u plazmi je u stanju ravnoteže oko 2 puta veća nego što je izloženost nakon primene pojedinačne doze.

Uticaj hrane na apsorpciju

Istovremena primena tablete od 50 mg sa obrokom koji ima visok sadržaj masti smanjuje C_{max} mirabegrona za 45% a PIK za 17%. Obrok sa niskim sadržajem masti smanjuje C_{max} mirabegrona za 75% a PIK za 51%. U ispitivanju faze 3, mirabegron je primenjivan sa hranom ili bez nje i dokazano je da je istovremeno i bezbedan i efikasan. Stoga se u preporučenim dozama, mirabegron može primenjivati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Mirabegron se intenzivno distribuira. Volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}) iznosi oko 1670 L. Mirabegron se veže (oko 71%) za humane proteine plazme i pokazuje umereni afinitet za albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Mirabegron se distribuira u eritrocite. In vitro koncentracija ^{14}C -mirabegrona u eritrocitima bila je oko 2 puta viša nego u plazmi.

Biotransformacija

Mirabegron se metaboliše na više načina što obuhvata dealkilaciju, oksidaciju, (direktnu) glukuronidaciju i hidrolizu amida. Posle primene jednostruke doze ^{14}C -mirabegrona, mirabegron je glavna cirkulišuća komponenta. U humanoj plazmi su zapažena 2 glavna metabolita; oba pripadaju glukuronidima faze 2 i predstavljaju 16% odnosno 11% od ukupne izloženosti. Ovi metaboliti nisu farmakološki aktivni.

Na osnovu *in vitro* ispitivanja mirabegron verovatno ne inhibira metabolizam istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu putem enzima citohroma P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, jer mirabegron nije inhibirao aktivnost ovih enzima u klinički značajnim koncentracijama. Mirabegron nije indukovao CYP1A2 ili CYP3A. Ne očekuje se da će mirabegron izazvati klinički značajnu inhibiciju transporta leka pomoću sistema OCT.

Iako *in vitro* ispitivanja ukazuju na ulogu CYP2D6 i CYP3A4 u oksidativnom metabolizmu mirabegrona, rezultati dobijeni u *in vivo* ispitivanjima ukazuju da ovi izoenzimi imaju ograničenu ulogu u procesu ukupne eliminacije. *In vitro* i *ex vivo* ispitivanja su pokazala da u metabolizmu mirabegrona uz CYP3A4 i CYP2D6 učestvuje i butirilholinesteraza, UGT i verovatno alkoholna dehidrogenaza (ADH).

Polimorfizam CYP2D6

Kod zdravih osoba, koje po svom genotipu slabo metabolišu supstrate CYP2D6 (koji su korišćeni kao surogati za inhibiciju CYP2D6), nakon primene jednokratne doze mirabegrona od 160 mg u obliku preparata sa trenutnim oslobađanjem, prosečna C_{max} je za 14% a PIK_{inf} za 19 % viša nego kod osoba koje intenzivno

metabolišu supstrat, ukazujući da genetski polimorfizam CYP2D6 ima minimalan uticaj na prosečnu izloženost mirabegronu u plazmi. Ne očekuje se interakcija mirabegrona s poznatim inhibitorima CYP2D6, niti je ona ispitivana. Nema potrebe za prilagođavanjem doze mirabegrona kada se primenjuje istovremeno sa inhibitorima CYP2D6 ili kod pacijenata koji slabo metabolišu supstrat CYP2D6.

Eliminacija

Ukupni klirens (CL_{tot}) iz plazme je oko 57 L/h. Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je oko 50 časova. Bubrežni klirens (CL_R) je oko 13 L/h, što odgovara skoro 25% CL_{tot} . Eliminacija mirabegrona se putem bubrega prvenstveno odvija aktivnom tubularnom sekrecijom uz glomerulsku filtraciju. Izlučivanje urinom nepromenjenog mirabegrona zavisi od doze i kreće se od oko 6,0 % nakon dnevne doze od 25 mg do 12,2% nakon dnevne doze od 100 mg. Nakon primene 160 mg ^{14}C -mirabegrona kod zdravih dobrovoljaca, oko 55% radioaktivnog obeleživača je nađeno u urinu a 34% u fecesu. Nepromenjeni mirabegron bio je odgovoran za 45% urinarne radioaktivnosti, što ukazuje na prisustvo metabolita. Nepromenjeni mirabegron je bio odgovoran za većinu radioaktivnosti u fecesu.

Starost

Nakon primene višestrukih oralnih doza kod starijih dobrovoljaca (≥ 65 godina) C_{max} i PIK mirabegrona i njegovih metabolita su bili slični onim vrednostima nađenim kod mlađih dobrovoljaca (18–45 godina).

Pol

C_{max} je oko 40% a PIK do 50% viši kod žena nego kod muškaraca. Razlike u C_{max} i PIK u odnosu na pol se pripisuju razlikama u telesnoj masi i bioraspoloživosti.

Rasa

Rasa nema uticaj na farmakokinetiku mirabegrona.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primene pojedinačne doze od 100 mg leka Betmiga kod dobrovoljaca sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 60 do 89 mL/min/1,73 m²), prosečni C_{max} mirabegrona je povećan za 6%, a PIK za 31%, u odnosu na rezultate dobijene kod dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega. Kod dobrovoljaca sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 30 do 59 mL/min/1,73 m²), C_{max} je povećana za 23%, a PIK za 66%. Kod dobrovoljaca sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR-MDRD 15 do 29 mL/min/1,73 m²), prosečna C_{max} je povećana za 92% a PIK za 118%. Lek Betmiga nije ispitivan kod pacijenata sa terminalnim stadijumom bubrežne insuficijencije (GFR <15 mL/min/1,73 m² ili kod pacijenata na hemodijalizi).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primene pojedinačne doze od 100 mg leka Betmiga kod dobrovoljaca sa blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum A), prosečna C_{max} mirabegrona je povećana za 9% a PIK za 19% u poređenju sa dobrovoljcima koji imaju normalnu funkciju jetre. Kod dobrovoljaca sa umerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum B), prosečna C_{max} mirabegrona je povećana za 175%, a PIK za 65%. Mirabegron nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadijum C).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja su utvrdila ciljne organe za ispoljavanje toksičnosti, što se podudara sa kliničkim zapažanjima. Kod pacova je primećen prolazni porast vrednosti enzima jetre i promene u hepatocitima (nekroza i sniženje glikogenskih čestica). Porast broja otkucaja srca je zapažen kod pacova, zečeva pasa i majmuna. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazala genotoksični i kancerogeni potencijal *in vivo*.

U subletalnim dozama nije bilo delovanja na plodnost (doza kod ljudi bila je 19 puta veća od maksimalno preporučene doze za ljude (engl. maximum recommended human dose - MRHD). U ispitivanjima embriofetalnog razvoja na zečevima glavni nalazi su obuhvatali malformacije srca (dilatirana aorta, kardiomegalija) nakon sistemskog izlaganja 36 puta većim dozama od MRHD. Dodatno su utvrđene malformacije pluća (nedostatak akcesornog lobusa pluća) i gubitak zametka nakon implantacije kod zečeva

nakon sistemskog izlaganja dozi 14 puta većoj od MHRD, dok su kod pacova, zapaženi reverzibilni efekti na osifikaciju (talasasta rebra, zakasnela osifikacija, smanjen broj osifikovanih sternebri (primordijalni segmenti sternuma), metakarpusa i metatarzusa) pri sistemskim izloženostima 22 puta većim od MRHD. Embriofetalna toksičnost je zabeležena pri dozama koje su vezane za ispoljavanje toksičnosti kod majke. Za zapažene kardiovaskularne malformacije kod zečeva je primećeno da su pokrenute aktivacijom beta 1-adreno-receptora.

Farmakokinetička ispitivanja koja su sprovedena sa radioaktivno obeleženim mirabegronom su pokazala da se osnovni sastojak i njegovi metaboliti izlučuju u mleko pacova na nivou koji je oko 1,7 puta viši od nivoa u plazmi nakon 4 časa od primene leka (videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Betmiga, 25 mg, tableta sa produženim oslobađanjem:

Betmiga, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

Jezgro tablete

makrogoli

hidroksipropilceluloza

butilhidroksitoluen

magnezijum-stearat

Betmiga, 25 mg, tableta sa produženim oslobađanjem:

Film omotač tablet (Opadry 03F43159)

hipermeloza

makrogol

gvožđe oksid, žuti (E172)

gvožđe oksid, crveni (E172)

Betmiga, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

Film omotač tablete (Opadry 03F42192)

hipermeloza

makrogol

gvožđe oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Betmiga, 25 mg, tableta sa produženim oslobađanjem:

Betmiga, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

Unutrašnje pakovanje je aluminijumsko-aluminijumski blister koji sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera (ukupno 30 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTELLAS PHARMA BEOGRAD
Strahinjica Bana 39,
Stari Grad - Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Betmiga™, 25 mg, tableta sa produženim oslobađanjem: 515-01-02141-16-001
Betmiga™, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem: 515-01-02142-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Betmiga™, 25 mg, tableta sa produženim oslobađanjem: 12.12.2016.
Betmiga™, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem: 12.12.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2016

NAPOMENA: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00293-2018-8-003 od 24.08.2018.