

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

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

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

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (*ang. Overactive bladder, OAB*).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Produktu leczniczego Betmiga nie badano u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc lub pacjenci wymagający hemodializy) czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

**Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawki dobowej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, gdy stosuje się silne inhibitory CYP3A i gdy się ich nie stosuje**

		Silne inhibitory CYP3A <sup>(3)</sup>	
		Bez inhibitora	Z inhibitorem
Zaburzenia czynności nerek <sup>(1)</sup>	Łagodne	50 mg	25 mg
	Umiarkowane	50 mg	25 mg
	Ciężkie	25 mg	Nie zalecane
Zaburzenia czynności wątroby <sup>(2)</sup>	Łagodne	50 mg	25 mg
	Umiarkowane	25 mg	Nie zalecane

1. Łagodne: GFR od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.; umiarkowane: GFR od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.; ciężkie: GFR od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.
2. Łagodne: klasa A wg skali Child-Pugh; umiarkowane: klasa B wg skali Child-Pugh.
3. Silne inhibitory CYP3A, patrz punkt 4.5

#### *Płeć*

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku do 18 lat.

Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z krańcowym stadiem niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. lub pacjenci wymagający hemodializy), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.) są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5)

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Nadciśnienie tętnicze

Mirabegron może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi. Należy zmierzyć ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania mirabegronu i monitorować je okresowo w trakcie leczenia, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia (ciśnienie skurczowe  $\geq 160$  mm Hg i (lub) ciśnienie rozkurczowe  $\geq 100$  mm Hg).

#### Pacjenci z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT

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

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

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Dane pochodzące z badań *in vitro*

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

#### Dane pochodzące z badań *in vivo*

##### *Interakcje z innymi produktami leczniczymi*

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

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

##### *Wpływ inhibitorów enzymu*

U zdrowych ochotników ekspozycja na mirabegron (AUC) zwiększała się 1,8 razy w obecności silnego inhibitora CYP3A/P-gp, ketokonazolu. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu

w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Betmiga z inhibitorami CYP3A i (lub) P-gp. Jednocześnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.) lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, takie jak itrakonazol, ketokonazol, ritonawir i klarytromycynę, zalecana dawka dobową wynosi 25 mg raz na dobę przyjmowana niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania produktu Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.) lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Wpływ induktorów enzymu*

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

#### *Polimorfizm CYP2D6*

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

#### *Wpływ mirabegronu na substraty CYP2D6*

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

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

#### *Wpływ mirabegronu na nośniki*

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

#### *Inne interakcje*

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

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Betmiga u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ten produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

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

Nie należy stosować produktu leczniczego Betmiga w okresie karmienia piersią.

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Betmiga oceniano u 8433 pacjentów z OAB, z których 5648 otrzymało co najmniej jedną dawkę mirabegronu w ramach programu klinicznego II/III fazy, a 622 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Betmiga przez co najmniej 1 rok (365 dni). W trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, 88% pacjentów ukończyło leczenie tym produktem leczniczym, a 4% pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Większość działań niepożądanych wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

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

Działania niepożądane obserwowane w trakcie trwającego rok (długotrwałego) badania klinicznego kontrolowanego substancją czynną (antagonista receptorów muskarynowych) były podobnego rodzaju i o podobnym nasileniu, jak działania niepożądane zgłaszane w trzech, trwających 12 tygodni,

badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania mirabegronu w trzech, trwających 12 tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	Zakażenie pochwy Zapalenie pęcherza moczowego			
Zaburzenia psychiczne					Bezsenność* Stan splątania*
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy* Zawroty głowy*				
Zaburzenia oka			Obrzęk powiek		
Zaburzenia serca	Tachykardia	Kołatanie serca Migotanie przedsionków			
Zaburzenia naczyniowe				Przełom nadciśnieniowy*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności* Zaparcia* Biegunka*	Niestrawność Zapalenie żołądka	Obrzęk warg		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka Wysypka Wysypka plamista Wysypka grudkowa Świąd	Alergiczne zapalenie naczyń Plamica Obrzęk naczynioruchowy*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Obrzęk stawów			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu*		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Świąd pochwy i sromu			
Badania diagnostyczne		Wzrost ciśnienia tętniczego Wzrost GGT Wzrost AspAT Wzrost AlAT			

\*obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki urologiczne, spazmolityki, kod ATC: G04BD12.

#### Mechanizm działania

Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenylosirolinu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych w pęcherzu moczowym.

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

W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.

## Działanie farmakodynamiczne

### *Parametry urodynamiczne*

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

### *Wpływ na odstęp QT*

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

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

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

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

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

#### *Wpływ na ciśnienie śródgalkowe (ang. intraocular pressure, IOP)*

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

**Tabela 2: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (zbiorcza analiza danych z badań)**

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Średnia ilość epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)</b>		
N	878	862
Wartość średnia na początku badania	2,73	2,71
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,10	-1,49
Średnia różnica w stosunku do placebo†(95 % CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Wartość p	--	<0,001#
<b>Średnia ilość mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)</b>		
N	1328	1324
Wartość średnia na początku badania	11,58	11,70
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,20	-1,75
Średnia różnica w stosunku do placebo†(95 % CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Wartość p	--	<0,001#
<b>Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)</b>		
N	1328	1322
Wartość średnia na początku badania	159,2	159,0
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	9,4	21,4
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Wartość p	--	<0,001#
<b>Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)</b>		
N	1325	1323
Wartość średnia na początku badania	2,39	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,15	-0,26
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Wartość p	--	<0,001#
<b>Średnia ilość epizodów naglącego nietrzymania moczu z parcia na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)</b>		
N	858	834
Wartość średnia na początku badania	2,42	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,98	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Wartość p	--	<0,001#
<b>Średnia ilość epizodów parcia naglącego stopnia 3 lub 4 na dobę (FAS) (Drugorzędowy)</b>		
N	1324	1320
Wartość średnia na początku badania	5,61	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,29	-1,93
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Wartość p	--	<0,001#
<b>Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)</b>		
N	1195	1189
Wartość średnia na początku badania	4,87	4,82
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	1,25	2,01
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Wartość p	--	<0,001*

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

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

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

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

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

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

CI: przedział ufności

**Tabela 3: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (badania 046, 047i 074)**

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Średnia ilość epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)</b>							
N	291	293	300	325	312	262	257
Wartość średnia na początku badania	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo †	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Wartość p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Średnia ilość mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)</b>							
N	480	473	475	433	425	415	426
Wartość średnia na początku badania	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Średnia różnica w stosunku do placebo †	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Wartość p	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)</b>							

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
N	480	472	475	433	424	415	426
Wartość średnia na początku badania	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Średnia różnica w stosunku do placebo †	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% przedział ufności	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
Wartość p	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
<b>Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)</b>							
N	480	472	473	432	425	413	426
Wartość średnia na początku badania	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Średnia różnica w stosunku do placebo †	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% przedział ufności	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Wartość p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
<b>Średnia ilość epizodów naglącego nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)</b>							
N	283	286	289	319	297	256	251
Wartość średnia na początku badania	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Średnia różnica w stosunku do placebo †	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% przedział ufności	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Wartość p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡

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

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

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

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

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

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

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

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

*Subiektywne odczucie poprawy w ocenie jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia*

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

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

Skuteczność kliniczną wykazano u pacjentów niezależnie od tego, czy stosowali już wcześniej terapię antymuskarynową OAB. Dodatkowo, wykazano skuteczność kliniczną mirabegronu u pacjentów, u których wcześniej zaprzestano leczenia OAB produktami antymuskarynowymi, ze względu na niezadowolające efekty leczenia (patrz tabela 4).

**Tabela 4: Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w przypadku pacjentów stosujących wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi**

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

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)		Badanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % przedział ufności	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
<b>Średnia ilość mikcji na dobę (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Wartość średnia na początku badania	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % przedział ufności	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

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

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

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

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

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Betmiga w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w „leczeniu idiopatycznej postaci pęcherza nadreaktywnego” oraz w „leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

równowagi, osiągniętym w wyniku podawania mirabegronu raz na dobę, jest w przybliżeniu dwukrotnie większa w porównaniu do ekspozycji po podaniu dawki pojedynczej.

### Wpływ pokarmu na wchłanianie

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

### Dystrybucja

Mirabegron ulega rozległej dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{ss}$ ) wynosi w przybliżeniu 1670 l. Mirabegron jest wiązany (w około 71%) przez białka osocza ludzkiego, i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albuminy i kwaśnej glikoproteiny  $\alpha_1$ . Mirabegron ulega dystrybucji do erytrocytów. W warunkach *in vitro* stężenie znakowanego węglem  $C^{14}$  mirabegronu w erytrocytach było około dwukrotnie większe niż jego stężenie w osoczu.

### Metabolizm

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

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

Badania *in vitro* wskazywały na to, że CYP2D6 i CYP3A4 odgrywają rolę w metabolizmie oksydacyjnym mirabegronu, jednak wyniki testów *in vivo* wskazują na to, że izoenzymy te mają jedynie niewielkie znaczenie w procesie całkowitej eliminacji mirabegronu.

Badania *in vitro* oraz *ex vivo* wykazały, że oprócz CYP3A4 i CYP2D6, również butyrylocholinesteraza, UGT oraz prawdopodobnie dehydrogenaza alkoholowa, biorą udział w metabolizmie mirabegronu.

### Polimorfizm CYP2D6

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

### Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy ( $CL_{tot}$ ) wynosi około 57 l/h. Okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi około 50 h. Klirens nerkowy ( $CL_R$ ) wynosi około 13 l/h., co stanowi około 25% klirensu

całkowitego. Eliminacja nerkowa mirabegronu polega głównie na czynnym wydzieleniu cewkowym oraz przesączaniu kłębuszkowym. Wydzielenie z moczem postaci niezmięnionej mirabegronu jest zależne od dawki i waha się od około 6,0% po podaniu dawki dobowej 25 mg, do 12,2 % po podaniu dawki dobowej 100 mg. Po podaniu zdrowym ochotnikom 160 mg znakowanego węglem  $C^{14}$  mirabegronu, około 55% radioaktywności odzyskano z moczu a 34% z kału. Mirabegron w postaci niezmięnionej stanowi 45% radioaktywności w moczu, co wskazuje na obecność jego metabolitów. Niezmieniona postać mirabegronu stanowi większość radioaktywności w kale.

### Wiek

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

### Płeć

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

### Rasa

Rasa nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne mirabegronu.

### Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Betmiga ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD wynosił od 60 do 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.), średnie wartości  $C_{max}$  i AUC mirabegronu były większe odpowiednio o 6% i 31%, w porównaniu do ochotników z prawidłową czynnością nerek. U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.), wartości  $C_{max}$  i AUC były większe odpowiednio o 23 % i 66 %. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.), średnie wartości  $C_{max}$  i AUC były o 92% i 118% większe. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc. lub pacjenci wymagający hemodializy).

### Zaburzenia czynności wątroby

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Po podaniu dawek subletalnych (odpowiednik dawki dla człowieka równej 19-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *Maximum human recommended dose* - MHRD) nie obserwowano wpływu na płodność. W badaniach rozwoju zarodkowo –płodowego na królikach obserwowano głównie wady wrodzone serca (rozszerzona aorta, kardiomegalia) przy ekspozycji układowej, która

była 36 razy większa w porównaniu z MHRD. Ponadto, u królików zaobserwowano wady wrodzone płuc (brak dodatkowego płata płuca) oraz zwiększoną ilość poronień poimplantacyjnych przy ekspozycji układowej, która była 14 razy większa w porównaniu z MHRD, podczas gdy u szczurów obserwowano odwracalne działanie na kostnienie (faliste żebra, opóźnienie kostnienia, zmniejszona liczba osobników ze skostnieniem mostka, kości śródreźcza lub śródstopia) przy ekspozycji układowej, która była 22 razy większa w porównaniu z MHRD. Obserwowane toksyczne działanie na zarodek i płód wystąpiło przy dawkach toksycznych dla matki. Wykazano, że wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego obserwowane u królików powstają w wyniku aktywacji receptora  $\beta_1$ -adrenergicznego.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Makrogole 8000 i 2000 000  
Hydroksypropyloceluloza  
Butylohydroksytoluen  
Magnezu stearynian

#### Otoczka: Betmiga 25 tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Hypromeloza 2910,6 mPa·s  
Makrogol 8000  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

#### Otoczka: Betmiga 50 tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Hypromeloza 2910,6 mPa·s  
Makrogol 8000  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Butelki z HDPE z polipropylenowym (PP) zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i ze środkiem osuszającym (żelem krzemionkowym), zawierające 90 tabletek. Każde tekturowe pudełko zawiera jedną butelkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/809/001-018

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudzień 2012  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 wrzesień 2017

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/04/2019

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