



- Betmiga má prokázanou perzistenci při léčbě OAB<sup>1, 2</sup>
- Mirabegron je dobře tolerován s incidencí sucha v ústech na úrovni placeba<sup>3</sup>
- Účinnost a bezpečnost ověřená ve velkých klinických studiích<sup>4</sup>

#### ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Betmiga (mirabegronum)

**Složení:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje mirabegronum 25 mg nebo 50 mg. **Indikace:** Symptomatická léčba urgencye, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB). **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (včetně starších pacientů): 50 mg jednou denně. Tableta se zapíjí tekutinami, polyká celá, nesmí se kousat, dělit, drtit. Může být užívána s jídlem nebo nezávisle na jídle. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost mirabegronu do 18 let věku nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Závažná neléčená hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak  $\geq 180$  mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mm Hg. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Insuficience ledvin:** Přípravek nebyl studován v terminálním stádiu selhání ledvin (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo u stavů vyžadujících hemodialýzu), a proto se používání nedoporučuje. U závažného poškození ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) k dispozici omezené množství údajů, na základě farmakokinetické studie se proto doporučuje snížení dávky na 25 mg. Používání se nedoporučuje u závažného poškození ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) při současném užití silných inhibitorů CYP3A. **Insuficience jater:** Přípravek nebyl studován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C), používání se u těchto pacientů nedoporučuje. Používání se nedoporučuje u středně závažného poškození jater (Child-Pugh B) při současném užití silných inhibitorů CYP3A. **Hypertenze:** Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak změřit při zahájení léčby a poté při léčbě pravidelně sledovat, zejména u hypertenze 2. stupně (STK  $\geq 160$  mmHg a/nebo DTK  $\geq 100$  mmHg) je omezené množství údajů. **Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu:** V terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Do studií nebyli zařazeni pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu a pacienti užívající léky prodloužující QT interval. Účinek mirabegronu u těchto pacientů není znám, při podávání je třeba dbát zvýšené opatrnosti. **Pacienti s obstrukcí výtoku z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarínika k léčbě OAB:** Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoku z močového měchýře (BOO) a u užívajících antimuskarínika k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u osob s BOO léčených mirabegronem neprokázáno zvýšení retence moči. S opatrností by měl být přípravek podáván u klinicky závažné BOO a také u pacientů užívajících antimuskarínika k léčbě OAB. **Interakce:** Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, ovlivňují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů nebo přenašečů CYP se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6. Betmiga je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří mají pomalý metabolismus CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu. Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci přípravku Betmiga a digoxinu, by měla být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných CYP3A nebo P-gp induktorů. Při kombinaci přípravku se substráty citlivými k P-gp by měl být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem. Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením tepové frekvence. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se podávat těhotným ženám a ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Během kojení by přípravek neměl být podáván. Vliv na fertilitu není stanoven. **Nežádoucí účinky:** **Souhrn bezpečnostního profilu:** Bezpečnost přípravku Betmiga byla hodnocena u 8433 pacientů s OAB, z nichž 5648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo přípravek Betmiga nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušila léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Betmiga 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %). Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorozhodné (dlohodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarínovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. **Tabulkový přehled nežádoucích účinků:** Niže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. **Infekce a infestace:** časté: infekce močových cest; méně časté: vaginální infekce, cystitida. **Psychiatrické poruchy:** není známo: insomnie\*. **Poruchy nervového systému:** časté: bolest hlavy\*, závrat\*. **Poruchy oka:** vzácné: edém očních víček. **Srdeční poruchy:** časté: tachykardie; méně časté: palpitace, fibrilace síní. **Cévní poruchy:** velmi vzácné: hypertenzní krize. **Gastrointestinální poruchy:** časté: nauzea\*, obstrukce\*, diarhoea\*; méně časté: dyspepsie, gastritida; vzácné: edém rtů. **Poruchy kůže a podkožní tkáně:** méně časté: kopřivka, vyrážka, vyrážka makulární, vyrážka papulózní, svědění; vzácné: leukocytoklastická vaskulitida, purpura, angioedém\*. **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** méně časté: otékání kloubů. **Poruchy ledvin a močových cest:** vzácné: retence moči\*. **Poruchy reprodukčního systému a prsu:** méně časté: vulvovaginální pruritus. **Vyšetření:** méně časté: zvýšení krevního tlaku, zvýšení GGT, zvýšení AST, zvýšení ALT. (\* Na základě zkušeností z postmarketingového sledování). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky pro registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky pro uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/809/001-018. **Datum revize textu:** 18. 9. 2017. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o léčivém přípravku. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

#### Reference:

- 1) Freeman R, Foley S, Rosa Arias J, Vicente E, Grill R, Kachlirova Z, Stari A, Huang M, Choudhury N Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study Curr Med Res Opin. 2018; 34(5):785-793 Study No: 178-MA-1002
- 2) Daisuke Kato, Hiromi Tabuchi, Satoshi Uno Three-Year Safety, Efficacy and Persistence Data Following the Daily Use of Mirabegron for Overactive Bladder in the Clinical Setting: a Japanese Post-Marketing Surveillance Study LUTS. 2018, Aug 6 [ePub ahead of print] Study No: BE0002.
- 3) Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013 Jul;67(7):619-32.
- 4) Zdroj: SPC Betmiga

