

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg mirabegron.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Betmiga 25 mg δισκία

Οβάλ, καφέ δισκίο, χαραγμένο με το λογότυπο της εταιρείας και τον κωδικό "325" στην ίδια πλευρά.

Betmiga 50 mg δισκία

Οβάλ, κίτρινο δισκίο, χαραγμένο με το λογότυπο της εταιρείας και τον κωδικό "355" στην ίδια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική θεραπεία της επιτακτικότητας, συγχουρίας και/ή επιτακτικού τύπου ακράτειας, όπως αυτή μπορεί να παρουσιαστεί σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο υπερλειτουργικής ουροδόχου κύστης (Overactive Bladder Syndrome, OAB).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων ασθενών)

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg άπαξ ημερησίως

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Το Betmiga δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min/1,73 m² ή ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Γ) και επομένως δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τις συστάσεις ημερήσιας δοσολογίας για άτομα με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία στην απουσία και παρουσία ισχυρών αναστολέων του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

Πίνακας 1: Προτεινόμενες ημερήσιες δοσολογίες για άτομα με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία με ή χωρίς ισχυρούς αναστολείς του CYP3A

		Ισχυροί αναστολείς του CYP3A ⁽³⁾	
		Χωρίς αναστολέα	Με αναστολέα
Νεφρική δυσλειτουργία ⁽¹⁾	Ήπια	50 mg	25 mg
	Μέτρια	50 mg	25 mg
	Σοβαρή	25 mg	Δεν συνιστάται
Ηπατική δυσλειτουργία ⁽²⁾	Ήπια	50 mg	25 mg
	Μέτρια	25 mg	Δεν συνιστάται

1. Ήπια: GFR 60 έως 89 ml/min/1,73 m², μέτρια: GFR 30 έως 59 ml/min/1,73 m², σοβαρή: GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m².
2. Ήπια: Child-Pugh Κατηγορία A, Μέτρια: Child-Pugh Κατηγορία B.
3. Ισχυροί αναστολείς του CYP3A βλ. παράγραφο 4.5

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με το φύλο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του mirabegron σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται, με υγρά, να καταπίνεται ολόκληρο και δεν πρέπει να μασάται, να διαχωρίζεται ή να συνθλίβεται. Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση που ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 180 mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 110 mmHg.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Betmiga δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min/1,73 m² ή ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση) και συνεπώς δε συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m²). Με βάση μια φαρμακοκινητική μελέτη (βλέπε παράγραφο 5.2), συνιστάται μείωση της δόσης στα 25 mg σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m²) που λαμβάνουν συγχρόνως ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Betmiga δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία Γ) και συνεπώς δε συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπέρταση

Το mirabegron μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης συστήνεται να γίνεται στην αρχή και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με mirabegron, ιδιαίτερα σε υπερτασικούς ασθενείς.

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου 2 (συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 160 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 100 mm Hg).

Ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη παράταση του διαστήματος QT

Το Betmiga, στις θεραπευτικές δόσεις, δεν έχει αποδείξει κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QT σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Ωστόσο, δεδομένου ότι ασθενείς με γνωστό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT ή ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτές τις μελέτες, οι επιδράσεις του mirabegron σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι γνωστές. Προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται κατά τη χορήγηση του mirabegron σε αυτούς τους ασθενείς.

Ασθενείς με υποκυστική απόφραξη και ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουςκαρινικά φαρμακευτικά προϊόντα για OAB

Επίσχεση ούρων σε ασθενείς με υποκυστική απόφραξη (Bladder Outlet Obstruction-BOO) και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουςκαρινικά φαρμακευτικά προϊόντα για την θεραπεία της OAB έχει αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς που λαμβάνουν mirabegron. Μία ελεγχόμενη μελέτη κλινικής ασφάλειας σε ασθενείς με BOO δεν κατέδειξε αυξημένη επίσχεση ούρων σε ασθενείς υπό θεραπεία με Betmiga. Ωστόσο, το Betmiga θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική BOO. Το Betmiga θα πρέπει επίσης να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιμουςκαρινικά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της OAB.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro δεδομένα

Το mirabegron μεταφέρεται και μεταβολίζεται μέσω πολλαπλών μεταβολικών οδών. Το mirabegron είναι ένα υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4, το CYP2D6, τη βουτυρυλχολινεστεράση, τις ουριδίνη διφωσφο-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσες (UGT), το μεταφορέα εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και τους μεταφορείς εισροής οργανικών κατιόντων (OCT) OCT1, OCT2, και OCT3. Μελέτες με mirabegron που χρησιμοποιούν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα και ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ένζυμα CYP έδειξαν ότι το mirabegron είναι ένας μέτριος και χρόνοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP2D6 και ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A. Το mirabegron ανέστειλε τη μεταφορά φαρμάκων που γίνεται με τη μεσολάβηση του P-gp σε υψηλές συγκεντρώσεις.

In vivo δεδομένα

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Η επίδραση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική του mirabegron και η επίδραση του mirabegron στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μελετήθηκαν σε μελέτες άπαξ και πολλαπλών δόσεων. Οι περισσότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας μία δόση των 100 mg mirabegron χορηγούμενα από στόματος ως δισκία ελεγχόμενης απορρόφησης (OCAS). Σε μελέτες αλληλεπίδρασης του mirabegron με μετοπρολόλη και με μετοφορμίνη χρησιμοποιήθηκε mirabegron άμεσης αποδέσμευσης (IR) 160 mg.

Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του mirabegron και των φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν, επάγουν ή αποτελούν υπόστρωμα για ένα από τα ισοένζυμα CYP ή τους μεταφορείς, δεν αναμένονται εκτός από την ανασταλτική δράση του mirabegron στο μεταβολισμό των υποστρωμάτων CYP2D6.

Επίδραση των ενζυμικών αναστολέων

Η έκθεση στο mirabegron (AUC) αυξήθηκε κατά 1,8-φορές με την παρουσία του ισχυρού αναστολέα του CYP3A/P-gr κετοκοναζόλη σε υγιείς εθελοντές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Betmiga συνδυάζεται με αναστολείς του CYP3A και / ή της P-gr. Ωστόσο, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 30 έως 89 ml/min/1,73 m²) ή ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία A) που λαμβάνουν συγχρόνως ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως η ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη και κλαριθρομυκίνη, η συνιστώμενη δόση του Betmiga είναι 25 mg άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 4.2). Το Betmiga δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR 15 έως 29 ml/min/1,73 m²) ή σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία B), οι οποίοι ταυτόχρονα λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίδραση των ενζυμικών επαγωγέων

Ουσίες που είναι επαγωγείς του CYP3A ή της P-gr μειώνουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του mirabegron. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του mirabegron όταν χορηγείται με θεραπευτικές δόσεις ριφαμικίνης ή άλλων επαγωγέων του CYP3A ή της P-gr.

Επίδραση του πολυμορφισμού του CYP2D6

Ο γενετικός πολυμορφισμός του CYP2D6 έχει ελάχιστη επίπτωση στη μέση έκθεση του πλάσματος στο mirabegron (βλ. παράγραφο 5.2). Αλληλεπίδραση του mirabegron με γνωστό αναστολέα του CYP2D6 δεν αναμένεται και δεν έχει μελετηθεί. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το mirabegron όταν χορηγείται μαζί με αναστολείς του CYP2D6 ή σε ασθενείς που είναι άτομα με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D6.

Επίδραση του mirabegron σε υποστρώματα του CYP2D6

Σε υγιείς εθελοντές, η ανασταλτική ικανότητα του mirabegron προς το CYP2D6 είναι μέτρια και η δραστηριότητα του CYP2D6 ανακάμπτει μέσα σε 15 ημέρες μετά τη διακοπή του mirabegron. Πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις mirabegron IR οδήγησαν σε αύξηση κατά 90% της C_{max} και κατά 229% της AUC μιας εφάπαξ δόσης μετοπρολόλης. Πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις mirabegron οδήγησαν σε αύξηση κατά 79% της C_{max} και κατά 241% της AUC μιας εφάπαξ δόσης δεσιπραμίνης.

Συνιστάται προσοχή εάν το mirabegron συγχρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη, τα οποία μεταβολίζονται σημαντικά από το CYP2D6, όπως η θειοριδαζίνη, Τύπου 1C αντιαρρυθμικά (π.χ. φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ. μιπραμίνη, δεσιπραμίνη). Προσοχή επίσης συνιστάται αν το mirabegron συγχρηγείται με υποστρώματα του CYP2D6, που οι δόσεις τους τιτλοποιούνται εξατομικευμένα.

Επίδραση του mirabegron στους μεταφορείς

Το mirabegron είναι ένας ασθενής αναστολέας της P-gr. Το mirabegron αύξησε την C_{max} και την AUC κατά 29% και 27% αντίστοιχα, του υποστρώματος της P-gr διγοξίνη σε υγιείς εθελοντές. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν κατά την έναρξη της θεραπείας ένα συνδυασμό Betmiga και διγοξίνης, η χαμηλότερη δόση διγοξίνης πρέπει να συνταγογραφείται αρχικά. Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιούνται για την τιτλοδότηση της δόσης της διγοξίνης για να επιτευχθεί η επιθυμητή κλινική δράση. Το ενδεχόμενο για αναστολή της P-gr από mirabegron πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Betmiga συνδυάζεται με ευαίσθητα υποστρώματα της P-gr, όπως π.χ. δαβιγατράνη.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το mirabegron συγχρηγήθηκε με θεραπευτικές δόσεις σολιφенаκίνης, ταμσουλοσίνης, βαρφαρίνης, μετφορμίνης ή με από του στόματος χορηγούμενο συνδυασμένο αντισυλληπτικό φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης.

Αυξήσεις στην έκθεση του mirabegron λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να σχετίζονται με αυξήσεις των καρδιακών παλμών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Betmiga δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του Betmiga σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Το Mirabegron εκκρίνεται στο γάλα των τρωκτικών και ως εκ τούτου αναμένεται να είναι παρόν στο ανθρώπινο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν έχουν γίνει μελέτες για την αξιολόγηση των επιπτώσεων του mirabegron στην παραγωγή γάλακτος στον άνθρωπο, την παρουσία του στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, ή τις επιδράσεις του στο παιδί που θηλάζει. Το Betmiga δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιδράσεις του mirabegron στη γονιμότητα των ζώων (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση του mirabegron στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει τεκμηριωθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Betmiga δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Betmiga αξιολογήθηκε σε 8.433 ασθενείς με OAB, εκ των οποίων οι 5.648 έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του mirabegron στη φάση 2/3 του κλινικού προγράμματος, και 622 ασθενείς έλαβαν Betmiga για τουλάχιστον 1 χρόνο (365 ημέρες). Σε τρεις, διάρκειας 12-εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το 88% των ασθενών ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, και το 4% των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με Betmiga 50 mg κατά τη διάρκεια των τριών, διάρκειας 12-εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών είναι ταχυκαρδία και ουρολοιμώξεις. Η συχνότητα της ταχυκαρδίας ήταν 1,2% σε ασθενείς που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Η ταχυκαρδία οδήγησε σε διακοπή στο 0,1% των ασθενών που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Η συχνότητα των ουρολοιμώξεων ήταν 2,9% σε ασθενείς που λάμβαναν Betmiga 50 mg. Οι ουρολοιμώξεις δεν οδήγησαν σε διακοπή κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν Betmiga 50 mg. Στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνεται κολπική μαρμαρυγή (0,2%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της 1 έτους (μακροχρόνιας) ελεγχόμενης με δραστικό φάρμακο (μουςκαρινικός ανταγωνιστής) μελέτης ήταν παρόμοια σε τύπο και σοβαρότητα με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις τρεις, διάρκειας 12-εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο παρακάτω πίνακας απεικονίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το mirabegron στις τρεις, διάρκειας 12-εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

MedDRA Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοίμωξη	Λοίμωξη του κόλπου Κυστίτιδα			
Ψυχιατρικές διαταραχές					Αϋπνία* Συγγλυτική κατάσταση*
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία* Ζάλη*				
Οφθαλμικές διαταραχές			Οίδημα βλεφάρου		
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Αίσθημα παλμών Κολπική μαρμαρυγή			
Αγγειακές διαταραχές				Υπερτασική κρίση*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία* Δυσκοιλιότητα* Διάρροια*	Δυσπεψία Γαστρίτιδα	Οίδημα χείλους		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση Εξάνθημα Εξάνθημα κηλιδώδες Εξάνθημα βλατιδώδες Κνησμός	Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα Πορφύρα Αγγειοοίδημα*		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οίδημα άρθρωσης			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Επίσχεση ούρων*		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Αιδοιοκολπικός κνησμός			
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη αρτηριακή πίεση αυξημένη GGT αυξημένη AST αυξημένη ALT			

* παρατηρήθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Το Mirabegron έχει χορηγηθεί σε υγιείς εθελοντές σε άπαξ δόσεις έως και 400 mg. Σε αυτή τη δόση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν αίσθημα παλμών (1 από 6 άτομα) και αυξημένη συχνότητα καρδιακών παλμών πάνω από 100 κτύπους ανά λεπτό (bpm) (3 από 6 άτομα). Πολλαπλές δόσεις του mirabegron έως και 300 mg ημερησίως για 10 ημέρες εμφάνισαν αυξήσεις της συχνότητας των καρδιακών παλμών και της συστολικής αρτηριακής πίεσης, όταν χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται παρακολούθηση της συχνότητας παλμών, της αρτηριακής πίεσης και του ΗΚΓ.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα του ουροποιητικού συστήματος, σπασμολυτικά ουροποιητικού κωδικός ATC: G04BD12

Μηχανισμός δράσης

Το mirabegron είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αγωνιστής των β 3-αδρενεργικών υποδοχέων. Το mirabegron επέδειξε χαλάρωση του λείου μυϊκού τοιχώματος της ουροδόχου κύστης σε αρουραίους και σε ανθρώπινο απομονωμένο ιστό, αυξημένες συγκεντρώσεις κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) στον ιστό της ουροδόχου κύστης σε αρουραίους και επέδειξε χαλαρωτική δράση επί της ουροδόχου κύστης σε μοντέλα αρουραίων για τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης. Το mirabegron αύξησε το μέσο αποβαλλόμενο όγκο ούρων ανά ούρηση και μείωσε τη συχνότητα των συσπάσεων άνευ κένωσης, χωρίς να επηρεάζει την πίεση ούρησης, ή το υπόλειμμα ούρων σε μοντέλα αρουραίων με υπερλειτουργική ουροδόχο κύστη. Σε ένα μοντέλο πιθήκου, το mirabegron επέδειξε μειωμένη συχνότητα ούρησης. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το mirabegron ενισχύει τη λειτουργία αποθήκευσης των ούρων, διεγείροντας τους β 3-αδρενεργικούς υποδοχείς στην ουροδόχο κύστη.

Κατά τη φάση αποθήκευσης των ούρων, όταν τα ούρα συσσωρεύονται στην ουροδόχο κύστη, κυριαρχεί η διέγερση των συμπαθητικών νεύρων. Η νοραδρεναλίνη απελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις, οδηγώντας κατά κύριο λόγο στην ενεργοποίηση του β-αδρενεργικού υποδοχέα στο μυϊκό σύστημα της ουροδόχου κύστης και ως εκ τούτου, στη χαλάρωση του λείου μυ της ουροδόχου κύστης. Κατά τη φάση κένωσης των ούρων, η ουροδόχος κύστη είναι κατά κύριο λόγο υπό τον έλεγχο του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ακετυλοχολίνη που απελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις της πύελου, διεγείρει τους χολινεργικούς M2 και M3 υποδοχείς, προκαλώντας συσπάσεις της ουροδόχου κύστης. Η ενεργοποίηση της M2 οδού αναστέλλει επίσης τις επαγόμενες από τους β 3-αδρενεργικούς υποδοχείς αυξήσεις της cAMP. Ως εκ τούτου, η διέγερση των β 3-αδρενεργικών υποδοχέων δεν πρέπει να παρεμβαίνει με τη διαδικασία της ούρησης. Αυτό επιβεβαιώθηκε σε αρουραίους με μερική απόφραξη της ουρήθρας, όπου το mirabegron μείωσε τη συχνότητα των συσπάσεων άνευ κένωσης, χωρίς να επηρεάζει τον αποβαλλόμενο όγκο ούρων ανά

ούρηση, την πίεση της ούρησης, ή τον όγκο του υπολείμματος ούρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ουροδυναμική

Το Betmiga σε δόσεις των 50 mg και 100 mg άπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες σε άνδρες με συμπτώματα του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) και υποκυστική απόφραξη (BOO) δεν έδειξε καμία επίδραση στις παραμέτρους κυστεομετρίας και ήταν ασφαλές και καλά ανεκτό. Οι επιδράσεις του mirabegron στο μέγιστο ρυθμό ροής ούρων και στην πίεση του εξωστήρα στο μέγιστο ρυθμό ροής ούρων αξιολογήθηκαν σε μία ουροδυναμική μελέτη που αποτελούνταν από 200 άνδρες ασθενείς με LUTS και BOO. Η χορήγηση του mirabegron σε δόσεις των 50 mg και 100 mg άπαξ ημερησίως για 12 εβδομάδες δεν επηρέασε αρνητικά το μέγιστο ρυθμό ροής ή την πίεση του εξωστήρα στο μέγιστο ρυθμό ροής. Σε αυτή τη μελέτη σε άνδρες ασθενείς με LUTS/BOO, η προσαρμοσμένη μέση (SE) αλλαγή από την αρχική τιμή έως το τέλος της θεραπείας στον όγκο του υπολείμματος (ml) ούρων μετά την ούρηση ήταν 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) για τις ομάδες θεραπείας του εικονικού φαρμάκου, του mirabegron 50 mg και του mirabegron 100 mg.

Επίδραση στο διάστημα QT

Το Betmiga σε δόσεις των 50 mg ή 100 mg δεν είχε καμία επίδραση στο διάστημα QT που διορθώθηκε εξοικονομημένα ως προς τον καρδιακό ρυθμό (QTcI διάστημα), όταν αξιολογήθηκε είτε με βάση το φύλο ή βάση του συνόλου της ομάδας.

Σε μία λεπτομερή μελέτη του διαστήματος QT (TQT) (n = 164 υγιείς άνδρες και n = 153 υγιείς γυναίκες εθελόντριες με μέση ηλικία 33 έτη) αξιολογήθηκε η επίδραση της επαναλαμβανόμενης από στόματος χορήγησης mirabegron στην ενδεδειγμένη δόση (50 mg άπαξ ημερησίως) και σε δύο υπερθεραπευτικές δόσεις (100 και 200 mg άπαξ ημερησίως) στο διάστημα QTcI. Οι υπερθεραπευτικές δόσεις αντιπροσωπεύουν περίπου 2,6-και 6,5-φορές την έκθεση της θεραπευτικής δόσης, αντίστοιχα. Μία άπαξ δόση 400 mg μοξιφλοξασίνης χρησιμοποιήθηκε ως θετικός μάρτυρας. Κάθε επίπεδο δόσης mirabegron και μοξιφλοξασίνης αξιολογήθηκε σε διαφορετικά θεραπευτικά σκέλη, που κάθε ένα συμπεριελάμβανε εικονικό φάρμακο ελέγχου (παράλληλος διασταυρούμενος σχεδιασμός). Σε αμφότερους τους άνδρες και τις γυναίκες που χορηγήθηκε mirabegron στα 50 mg και 100 mg, το άνω όριο του μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης 95% δεν υπερέβη τα 10 msec σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο για το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα κατά το οποίο συμπίπτει η μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο στο διάστημα QTcI. Σε γυναίκες που χορηγήθηκε mirabegron σε δόση 50 mg, η μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο στο διάστημα QTcI στις 5 ώρες μετά τη δόση ήταν 3,67 msec (άνω όριο του 95% μονόπλευρου ΔΕ: 5,72 msec). Στους άνδρες, η διαφορά ήταν 2,89 msec (άνω όριο του 95% μονόπλευρου ΔΕ: 4,90 msec). Σε μία δόση mirabegron των 200 mg, το διάστημα QTcI δεν υπερέβη τα 10 msec σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες το άνω όριο του 95% μονόπλευρου διαστήματος εμπιστοσύνης δεν υπερέβη τα 10 msec μεταξύ 0,5-6 ωρών, με μέγιστη διαφορά από το εικονικό φάρμακο στις 5 ώρες, όπου η μέση επίδραση ήταν 10,42 msec (άνω όριο του 95% μονόπλευρου ΔΕ: 13,44 msec). Τα αποτελέσματα για τα QTcF και QTcIf ήταν σύμφωνα με το QTcI.

Σε αυτή τη μελέτη TQT, το mirabegron αύξησε τον καρδιακό ρυθμό στο ΗΚΓ με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε ολόκληρο το δοσολογικό εύρος από 50 mg έως 200 mg υπό εξέταση. Η μέγιστη μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο στον καρδιακό ρυθμό κυμαινόταν από 6,7 κτύπους ανά λεπτό με mirabegron 50 mg μέχρι 17,3 κτύπους ανά λεπτό με mirabegron 200 mg σε υγιή άτομα.

Επίδρασεις στους καρδιακούς παλμούς και στην αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με OAB

Σε ασθενείς με OAB (μέση ηλικία 59 ετών) στις τρεις, διάρκειας 12-εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες που λάμβαναν Betmiga 50 mg άπαξ ημερησίως, παρατηρήθηκε μία αύξηση στη μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο περίπου 1 κτύπου ανά λεπτό για τη συχνότητα των παλμών και περίπου 1 mm Hg ή λιγότερο για τη συστολική αρτηριακή πίεση / διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ/ΔΑΠ). Οι αλλαγές στη συχνότητα καρδιακών παλμών και στην αρτηριακή πίεση είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

Επίδραση στην ενδοφθάλμια πίεση (Intraocular Pressure IOP)

Το mirabegron 100 mg άπαξ ημερησίως δεν αύξησε την ενδοφθάλμια πίεση σε υγιή άτομα μετά από 56 ημέρες θεραπείας. Σε μία μελέτη φάσης 1 για την αξιολόγηση της επίδρασης του Betmiga στην IOP με τονομετρία επιπέδωσης Goldmann σε 310 υγιή άτομα, μία δόση 100 mg mirabegron δεν ήταν κατώτερη από το εικονικό φάρμακο για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της διαφοράς της θεραπείας στη μέση μεταβολή από την έναρξη έως την ημέρα 56 σε άτομα μέσης IOP το άνω όριο του 95% δίπλευρου ΔΕ της διαφοράς θεραπείας μεταξύ του mirabegron 100 mg και του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,3 mm Hg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Betmiga αξιολογήθηκε σε τρεις, φάσης 3, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διάρκειας 12-εβδομάδων μελέτες για τη θεραπεία της υπερλειειτουργικής ουροδόχου κύστης με συμπτώματα επιτακτικότητας και συχνουρίας με ή χωρίς ακράτεια. Συμπεριελήφθησαν γυναίκες (72%) και άνδρες (28%) ασθενείς με μέση ηλικία τα 59 έτη (εύρος 18-95 ετών). Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από περίπου 48% ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ πριν αντιμυοκαρινική θεραπεία, καθώς και περίπου 52% ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιμυοκαρινικά φαρμακευτικά προϊόντα. Σε μία μελέτη, 495 ασθενείς έλαβαν δραστική ουσία ως παράγοντα ελέγχου (τολτεροδίνη σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης).

Τα πρόσθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της αποτελεσματικότητας, βασιζόμενα σε ένα 3ήμερο ημερολόγιο ούρησης, ήταν (1) μεταβολή από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας στο μέσο αριθμό των επεισοδίων ακράτειας ανά 24 ώρες και (2) μεταβολή από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας στο μέσο αριθμό ουρήσεων ανά 24 ώρες. Το mirabegron έδειξε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για αμφότερα τα πρόσθετα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, καθώς επίσης και για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (βλ. Πίνακες 2 και 3).

Πίνακας 2: Πρόσθετα πρωτεύοντα και επιλεγμένα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στο τέλος της θεραπείας

Παράμετρος	Συγκεντρωτικά στοιχεία μελετών (046, 047, 074)	
	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg
Μέσος αριθμός επεισοδίων ακράτειας ανά 24 ώρες (FAS-I) (Σύνθετο πρωτεύον)		
n	878	862
Μέση αρχική τιμή	2,73	2,71
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-1,10	-1,49
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†(95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Τιμή p	--	<0,001#
Μέσος αριθμός ουρήσεων ανά 24 ώρες (FAS) (Σύνθετο πρωτεύον)		
n	1.328	1.324
Μέση αρχική τιμή	11,58	11,70
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-1,20	-1,75
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†(95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Τιμή p	--	<0,001#
Μέσος αποβαλλόμενος όγκος ούρων ανά ούρηση (ml) (FAS) (Δευτερεύον)		
n	1.328	1.322
Μέση αρχική τιμή	159,2	159,0
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	9,4	21,4
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†(95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Τιμή p	--	<0,001#

Παράμετρος	Συγκεντρωτικά στοιχεία μελετών (046, 047, 074)	
	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg
Μέσο επίπεδο επιτακτικότητας (FAS) (Δευτερεύον)		
N	1.325	1.323
Μέση αρχική τιμή	2,39	2,42
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-0,15	-0,26
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†(95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Τιμή p	--	<0,001#
Αριθμός επεισοδίων επιτακτικότητας ανά 24 ώρες (FAS-I) (Δευτερεύον)		
n	858	834
Μέση αρχική τιμή	2,42	2,42
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-0,98	-1,38
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†(95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Τιμή p	--	<0,001#
Μέσος αριθμός επεισοδίων επιτακτικής ακράτειας βαθμού 3 ή 4 ανά 24 ώρες (FAS) (Δευτερεύον)		
n	1.324	1.320
Μέση αρχική τιμή	5,61	5,80
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-1,29	-1,93
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†(95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Τιμή p	--	<0,001#
Ικανοποίηση από τη θεραπεία – αναλογική οπτική κλίμακα (FAS) (Δευτερεύον)		
n	1.195	1.189
Μέση αρχική τιμή	4,87	4,82
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	1,25	2,01
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†(95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Τιμή p	--	<0,001*

Οι συγκεντρωτικές μελέτες αποτελούνταν από τις μελέτες 046 (Ευρώπη / Αυστραλία), 047 (Βόρεια Αμερική [B.A.]) και 074 (Ευρώπη / B.A.).

† Μέση τιμή μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη στις αρχικές τιμές, το φύλο και τη μελέτη.

* Στατιστικά σημαντικά ανώτερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε επίπεδο 0,05 χωρίς προσαρμογή πολλαπλότητας.

Στατιστικά σημαντικά ανώτερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε επίπεδο 0,05 με προσαρμογή πολλαπλότητας.

FAS: Πλήρης ανάλυση ομάδας, όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της διπλά τυφλής μελέτης και οι οποίοι είχαν μία μέτρηση μίας παραμέτρου της σύρσης στο ημερολόγιο συμβάντων κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1, μετά την αρχική, αναφορά στο ημερολόγιο συμβάντων με μέτρηση μίας παραμέτρου της σύρσης.

FAS-I: Υποομάδα της FAS, η οποία είχε επίσης τουλάχιστον 1 επεισόδιο ακράτειας στο ημερολόγιο συμβάντων κατά την έναρξη.

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 3: Πρόσθετα πρωτεύοντα και επιλεγμένα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας για τις μελέτες 046, 047 και 074

Παράμετρος	Μελέτη 046			Μελέτη 047		Μελέτη 074	
	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Τολτεροδίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg
Μέσος αριθμός επεισοδίων ακράτειας ανά 24 ώρες (FAS-I) (Σύνθετο πρωτεύον)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Μέση αρχική τιμή	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Τιμή p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Μέσος αριθμός ουρήσεων ανά 24 ώρες (FAS) (Σύνθετο πρωτεύον)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Μέση αρχική τιμή	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Τιμή p	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Μέσος αποβαλλόμενος όγκος ούρων ανά ούρηση (ml) (FAS) (Δευτερεύον)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Μέση αρχική τιμή	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95%	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)

Παράμετρος	Μελέτη 046			Μελέτη 047		Μελέτη 074	
	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Τολτεροδίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg
Διάστημα Εμπιστοσύνης							
Τιμή p	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Μέσο επίπεδο επιτακτικότητας (FAS) (Δευτερεύον)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Μέση αρχική τιμή	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο‡	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Τιμή p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Αριθμός επεισοδίων επιτακτικής ακράτειας ανά 24 ώρες (FAS-I) (Δευτερεύον)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Μέση αρχική τιμή	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο‡	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Τιμή p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Μέσος αριθμός επεισοδίων επιτακτικότητας βαθμού 3 ή 4 ανά 24 ώρες (FAS) (Δευτερεύον)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Μέση αρχική τιμή	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Μέση διαφορά από το εικονικό	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59

Παράμετρος	Μελέτη 046			Μελέτη 047		Μελέτη 074	
	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Τολτεροδίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 4 mg	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg
φάρμακο†							
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Τιμή p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Ικανοποίηση από τη θεραπεία – αναλογική οπτική κλίμακα (FAS) (Δευτερεύον)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Μέση αρχική τιμή	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Τιμή p	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Μέση τιμή μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη στις αρχικές τιμές, το φύλο και τη γεωγραφική περιοχή.

* Στατιστικά σημαντικά ανώτερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε επίπεδο 0,05 χωρίς προσαρμογή πολλαπλότητας.

Στατιστικά σημαντικά ανώτερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε επίπεδο 0,05 με προσαρμογή πολλαπλότητας.

‡ Στατιστικά μη σημαντικά ανώτερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε επίπεδο 0,05 με προσαρμογή πολλαπλότητας.

FAS: Πλήρης ανάλυση ομάδας, όλοι οι τυχαίοι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της διπλά τυφλής μελέτης και οι οποίοι είχαν μία μέτρηση μίας παραμέτρου της ούρησης στο ημερολόγιο συμβάντων κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1, μετά την αρχική, αναφορά στο ημερολόγιο συμβάντων με μέτρηση μίας παραμέτρου της ούρησης.

FAS-I: Υποομάδα της FAS, η οποία είχε επίσης τουλάχιστον 1 επεισόδιο ακράτειας στο ημερολόγιο συμβάντων κατά την έναρξη.

Το Betmiga 50 mg άπαξ ημερησίως ήταν αποτελεσματικό κατά τη μέτρηση στο πρώτο χρονικό σημείο της εβδομάδας 4, και η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια των 12 εβδομάδων αγωγής. Μία τυχαίοι ασθενής, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, μακροχρόνια μελέτη έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια 1 έτους θεραπείας.

Υποκειμενική βελτίωση των παραμέτρων υγείας που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής

Στις τρεις, διάρκειας 12-εβδομάδων, φάσης 3, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η θεραπεία των συμπτωμάτων της OAB με mirabegron άπαξ ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική βελτίωση σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στις ακόλουθες παραμέτρους υγείας που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής: ικανοποίηση από τη θεραπεία και την ενόχληση των συμπτωμάτων.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενη αντιμουσκαρινική θεραπεία για OAB
Η αποτελεσματικότητα έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη αντιμουσκαρινική θεραπεία για OAB. Επιπλέον, το mirabegron έδειξε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς, οι οποίοι διέκοψαν προηγουμένως την αντιμουσκαρινική θεραπεία για OAB, εξαιτίας ανεπαρκούς δράσης (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Πρόσθετα προτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αντιμυοσκαρινική θεραπεία για OAB

Παράμετρος	Συγκεντρωτικές μελέτες (046, 047, 074)		Μελέτη 046		
	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Τολτεροδίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 4 mg
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αντιμυοσκαρινική θεραπεία για OAB					
Μέσος αριθμός επεισοδίων ακράτειας ανά 24 ώρες (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Μέση αρχική τιμή	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο‡	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Μέσος αριθμός ουρήσεων ανά 24 ώρες (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Μέση αρχική τιμή	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο‡	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως αντιμυοσκαρινική θεραπεία για OAB, οι οποίοι διέκοψαν εξαιτίας ανεπαρκούς δράσης					
Μέσος αριθμός επεισοδίων ακράτειας ανά 24 ώρες (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Μέση αρχική τιμή	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Μέση διαφορά από το εικονικό	--	-0,70	--	-0,76	-0,06

Παράμετρος	Συγκεντρωτικές μελέτες (046, 047, 074)		Μελέτη 046		
	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Εικονικό φάρμακο	Mirabegron 50 mg	Τολτεροδίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης 4 mg
φάρμακο†					
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-1,01, - 0,38)	--	(-1,32, - 0,19)	(-0,63, 0,50)
Μέσος αριθμός ουρήσεων ανά 24 ώρες (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Μέση αρχική τιμή	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Μέση διαφορά από το εικονικό φάρμακο†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	--	(-0,99, - 0,36)	--	(-1,15, - 0,04)	(-0,64, 0,47)

Οι συγκεντρωτικές μελέτες αποτελούνταν από τις μελέτες 046 (Ευρώπη / Αυστραλία), 047 (Βόρεια Αμερική [B.A.]) και 074 (Ευρώπη / B.A.).

† Μέση τιμή μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη στις αρχικές τιμές, το φύλο, τη μελέτη, την υποομάδα και την υποομάδα με αλληλεπίδραση θεραπείας για συγκεντρωτικές μελέτες και μέση μέση τιμή μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη στις αρχικές τιμές, το φύλο, τη γεωγραφική περιοχή, την υποομάδα και την υποομάδα με αλληλεπίδραση θεραπείας για τη μελέτη 046.

FAS: Πλήρης ανάλυση ομάδας, όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του φαρμάκου της διπλά τυφλής μελέτης και οι οποίοι είχαν μία μέτρηση μίας παραμέτρου της ούρησης στο ημερολόγιο συμβάντων κατά την έναρξη και τουλάχιστον 1, μετά την αρχική, αναφορά στο ημερολόγιο συμβάντων με μέτρηση μίας παραμέτρου της ούρησης.

FAS-I: Υποομάδα της FAS, η οποία είχε επίσης τουλάχιστον 1 επεισόδιο ακράτειας στο ημερολόγιο συμβάντων κατά την έναρξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Betmiga σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη «Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπερλειτουργικής ουροδόχου κύστης» και «Θεραπεία της νευρογενούς υπερλειτουργικής κύστης» (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση mirabegron σε υγιείς εθελοντές, το mirabegron απορροφάται για να φτάσει στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) μεταξύ 3 και 4 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα αυξήθηκε από 29% στη δόση των 25 mg έως 35% στη δόση των 50 mg. Οι μέσες C_{max} και AUC αυξήθηκαν περισσότερο από ότι η δόση αναλογικά στο εύρος δόσεων. Στο συνολικό πληθυσμό των ανδρών και γυναικών, μία 2-πλάσια αύξηση της δόσης από τα 50 στα 100 mg

mirabegron, προκάλεσε αύξηση των C_{max} και AUC_{tau} κατά περίπου 2,9- και 2,6-φορές αντίστοιχα, ενώ μια 4-πλάσια αύξηση της δόσης από τα 50 στα 200 mg mirabegron, προκάλεσε αύξηση των C_{max} και AUC_{tau} κατά περίπου 8,4- και 6,5-φορές. Οι συγκεντρώσεις σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 7 ημερών με δόση mirabegron άπαξ ημερησίως. Μετά από χορήγηση άπαξ ημερησίως, η έκθεση του mirabegron στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι περίπου διπλάσια από αυτήν που παρατηρήθηκε μετά από μία άπαξ δόση.

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση

Η συγχορήγηση ενός δισκίου 50 mg με γεύμα υψηλό σε λιπαρά μείωσε τη C_{max} και την AUC του mirabegron κατά 45% και 17%, αντίστοιχα. Ένα γεύμα χαμηλό σε λιπαρά μείωσε τις C_{max} και AUC του mirabegron κατά 75% και 51%, αντίστοιχα. Στις μελέτες φάσης 3, το mirabegron χορηγήθηκε με ή χωρίς τροφή και επέδειξε τόσο ασφάλεια όσο και αποτελεσματικότητα. Ως εκ τούτου, το mirabegron μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή στη συνιστώμενη δόση.

Κατανομή

Το mirabegron κατανέμεται εκτεταμένα. Ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) είναι περίπου 1.670 λίτρα. Το mirabegron δεσμεύεται (περίπου 71%) στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και επιδεικνύει μέτρια συγγένεια για τη λευκωματίνη και την άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Το mirabegron κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Οι *in vitro* συγκεντρώσεις του ^{14}C -mirabegron στα ερυθροκύτταρα ήταν περίπου 2-φορές υψηλότερες από ό,τι στο πλάσμα.

Βιομετασχηματισμός

Το mirabegron μεταβολίζεται μέσω πολλαπλών μεταβολικών οδών που περιλαμβάνουν απαλκυλίωση, οξείδωση, (άμεση) γλυκουρονίδωση και υδρόλυση του αμιδίου. Το mirabegron είναι το κύριο συστατικό στην κυκλοφορία μετά από άπαξ δόση ^{14}C -mirabegron. Δύο σημαντικοί μεταβολίτες παρατηρήθηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα. Και οι δύο είναι γλυκουρονίδια φάσης 2, που αντιπροσωπεύουν το 16% και 11% της συνολικής έκθεσης. Αυτοί οι μεταβολίτες δεν είναι φαρμακολογικά ενεργοί.

Με βάση *in vitro* μελέτες, το mirabegron είναι απίθανο να αναστείλει το μεταβολισμό των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ακόλουθα ένζυμα του κυτοχρώματος P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2E1, διότι το mirabegron δεν ανέστειλε τη δραστηριότητα αυτών των ενζύμων σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Το mirabegron δεν προκάλεσε επαγωγή των CYP1A2 ή CYP3A. Το mirabegron δεν αναμένεται να προκαλέσει κλινικά σημαντική αναστολή της μεταφοράς φαρμάκων που γίνεται με τη μεσολάβηση των OTC.

Μολονότι οι *in vitro* μελέτες υποδηλώνουν κάποια συμμετοχή του CYP2D6 και του CYP3A4 στον οξειδωτικό μεταβολισμό του mirabegron, τα αποτελέσματα *in vivo* δείχνουν ότι τα ισόενζυμα αυτά διαδραματίζουν έναν περιορισμένο ρόλο στη συνολική αποβολή. Οι *in vitro* και οι *ex vivo* μελέτες έχουν δείξει τη συμμετοχή της βουτυρυλχολινεστεράσης, της UGT και ενδεχομένως της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH) στο μεταβολισμό του mirabegron, επιπρόσθετα με το CYP3A4 και το CYP2D6.

Πολυμορφισμός του CYP2D6

Σε υγιή άτομα, που έχουν γονοτυπικά φτωχό μεταβολισμό των υποστρωμάτων του CYP2D6 (που χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο για την αναστολή του CYP2D6), οι μέσες C_{max} και AUC_{inf} μίας άπαξ δόσης mirabegron 160 mg άμεσης αποδέσμευσης (IR) ήταν 14% και 19% υψηλότερες σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν εκτεταμένο μεταβολισμό, καταδεικνύοντας ότι ο γενετικός πολυμορφισμός του CYP2D6 έχει ελάχιστη επίπτωση στη μέση έκθεση του πλάσματος σε mirabegron. Αλληλεπίδραση του mirabegron με γνωστό αναστολέα του CYP2D6 δεν αναμένεται και δεν έχει μελετηθεί. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του mirabegron, όταν χορηγείται μαζί με αναστολείς του CYP2D6 ή σε ασθενείς με φτωχό μεταβολισμό του CYP2D.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση σώματος (CL_{tot}) από το πλάσμα είναι περίπου 57 l/h. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) είναι περίπου 50 ώρες. Η νεφρική κάθαρση (CL_R) είναι περίπου 13 l/h, η οποία αντιστοιχεί σε σχεδόν 25% της CL_{tot} . Η νεφρική αποβολή του mirabegron γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω ενεργής σωληναριακής έκκρισης μαζί με πειραματική διήθηση. Η απέκκριση του αναλλοίωτου mirabegron στα ούρα είναι δοσοεξαρτώμενη και κυμαίνεται από περίπου 6,0% μετά από μία ημερήσια δόση των 25 mg έως 12,2% μετά από μία ημερήσια δόση των 100 mg. Μετά από τη χορήγηση 160 mg ^{14}C -mirabegron σε υγιείς εθελοντές, περίπου το 55% της ραδιοσήμανσης ανακτήθηκε στα ούρα και το 34% στα κόπρανα. Το αναλλοίωτο mirabegron αντιπροσώπευε το 45% της ραδιενέργειας στα ούρα, υποδηλώνοντας την παρουσία μεταβολιτών. Το αναλλοίωτο mirabegron αντιπροσώπευε την πλειονότητα της ραδιενέργειας στα κόπρανα.

Ηλικία

Οι C_{max} και AUC του mirabegron και των μεταβολιτών του έπειτα από πολλαπλές δόσεις από στόματος σε ηλικιωμένους εθελοντές (≥ 65 ετών) ήταν παρόμοιες με εκείνες σε νεότερους εθελοντές (18-45 ετών).

Φύλο

Οι C_{max} και AUC είναι περίπου 40% έως 50% υψηλότερες στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Οι διαφορές των φύλων στις C_{max} και AUC αποδίδονται σε διαφορές στο σωματικό βάρος και τη βιοδιαθεσιμότητα.

Φυλή

Η φαρμακοκινητική του mirabegron δεν επηρεάζεται από τη φυλή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από τη χορήγηση άπαξ δόσης 100 mg Betmiga σε εθελοντές με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR- MDRD 60 έως 89 ml/min/1,73 m²), οι μέσες C_{max} και AUC του mirabegron αυξήθηκαν κατά 6% και 31% σε σχέση με τους εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε εθελοντές με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR- MDRD 30 έως 59 ml/min/1,73 m²), οι C_{max} και AUC αυξήθηκαν κατά 23% και 66%, αντίστοιχα. Σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR- MDRD 15 έως 29 ml/min/1,73 m²), οι μέσες τιμές των C_{max} και AUC ήταν 92% και 118% υψηλότερες. Το mirabegron δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (GFR < 15 ml/min/1,73 m² ή σε ασθενείς που χρειάζονται αιμοδιύλιση).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από τη χορήγηση άπαξ δόσης 100 mg Betmiga σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A), οι μέσες C_{max} και AUC του mirabegron αυξήθηκαν κατά 9% και 19% σε σχέση με τους εθελοντές με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία B), οι μέσες τιμές των C_{max} και AUC ήταν 175% και 65% υψηλότερες. Το mirabegron δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία Γ).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικές μελέτες έχουν εντοπίσει όργανα στόχους της τοξικότητας τα οποία συνάδουν με τις κλινικές παρατηρήσεις. Παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικές μεταβολές (νέκρωση και μείωση των σωματιδίων του γλυκογόνου) παρατηρήθηκαν σε αρουραίους. Μία αύξηση στον καρδιακό ρυθμό παρατηρήθηκε σε αρουραίους, κουνέλια, σκύλους και πιθήκους. Μελέτες

γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης δεν κατέδειξαν γονοτοξικό ή καρκινογόνο δυναμικό *in vivo*.

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε υπο-θανατηφόρες δόσεις (η ανθρώπινη ισοδύναμη δόση ήταν 19- φορές υψηλότερη από τη μέγιστη ανθρώπινη συνιστώμενη δόση (MHRD)). Τα βασικά ευρήματα σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε κουνέλια περιλάμβαναν δυσπλασίες της καρδιάς (διαστολή αορτής, καρδιομεγαλία) σε συστηματικές εκθέσεις 36-φορές υψηλότερες από την παρατηρούμενη δόση στη MHRD. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν στα κουνέλια δυσπλασίες του πνεύμονα (απουσίαζε ο λοβός του πνεύμονα) και αυξημένη αποβολή μετά την εμφύτευση σε συστηματικές εκθέσεις 14-φορές υψηλότερες από την παρατηρούμενη δόση στη MHRD, ενώ στους αρουραίους σημειώθηκαν αναστρέψιμες επιδράσεις οστεοποίησης (κυματοειδείς πλευρές, καθυστερημένη οστεοποίηση, μειωμένος αριθμός οστεοποιημένων στερνιδίων, μετακάρπιος ή μετατάρσιος) σε συστηματικές εκθέσεις 22-φορές υψηλότερες από την παρατηρούμενη δόση στη MHRD. Η εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε σε δόσεις σχετιζόμενες με μητρική τοξικότητα. Οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες που παρατηρήθηκαν στα κουνέλια φάνηκαν να γίνονται με τη μεσολάβηση της ενεργοποίησης των β 1-αδρενεργικών υποδοχέων.

Φαρμακοκινητικές μελέτες που έγιναν με ραδιοεπισημασμένο mirabegron έχουν δείξει ότι η μητρική ουσία και/ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων σε επίπεδα που ήταν περίπου 1,7-φορές υψηλότερα από τα επίπεδα στο πλάσμα στις 4 ώρες μετά τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8.000 και 2.000.000

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Βουτυλωμένο υδροξυτολουόλιο

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Υπρομελλόζη 2910,6 mPa.s

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8.000

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Υπρομελλόζη 2910, 6 mPa.s

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8.000

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης: 6 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου σε κουτιά που περιέχουν 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ή 200 δισκία. Φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με πώμα κλεισίματος ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) και πυριτίου οξειδίου πήγμα ως αφυγραντικό που περιέχουν 90 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/809/001 – 018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2012
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2017

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΥΨΕΛΕΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg mirabegron

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
20 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
50 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
200 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μην το συνθλίβετε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/809/001	10 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/002	20 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/003	30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/004	60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/005	90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/006	200 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/015	50 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/016	100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

betmiga 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΥΨΕΛΕΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg mirabegron

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
20 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
50 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
200 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μην το συνθλίβετε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/809/008	10 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/009	20 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/010	30 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/011	60 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/012	90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/013	200 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/017	50 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
EU/1/12/809/018	100 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

betmiga 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΦΙΑΛΕΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg mirabegron

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μην το συνθλίβετε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιείται εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/809/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

betmiga 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός} SN: {αριθμός}
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΦΙΑΛΕΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg mirabegron

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μην το συνθλίβετε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιείται εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/809/014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

betmiga 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός} NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΦΙΑΛΕΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg mirabegron

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μην το συνθλίβετε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιείται εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/809/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΦΙΑΛΕΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg mirabegron

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

90 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο. Μην το συνθλίβετε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιείται εντός 6 μηνών μετά το άνοιγμα της φιάλης

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/809/014

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
mirabegron

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Betmiga και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Betmiga
3. Πώς να πάρετε το Betmiga
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Betmiga
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Betmiga και ποια είναι η χρήση του

Το Betmiga περιέχει τη δραστική ουσία mirabegron. Είναι ένα μυοχαλαρωτικό της ουροδόχου κύστης (επονομαζόμενο ως αγωνιστής των β 3-αδρενεργικών υποδοχέων), το οποίο μειώνει τη δραστηριότητα της υπερλειειτουργικής ουροδόχου κύστης και αντιμετωπίζει τα σχετικά συμπτώματα.

Το Betmiga χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της υπερλειειτουργικής ουροδόχου κύστης σε ενήλικες, όπως:

- ξαφνική ανάγκη να αδειάσετε την κύστη σας (που ονομάζεται επιτακτικότητα)
- ανάγκη να αδειάσετε την κύστη σας συχνότερα από ό, τι συνήθως (που ονομάζεται συχουρία)
- το να μην μπορείτε να ελέγξετε πότε θα αδειάσετε την κύστη σας (που ονομάζεται επιτακτική ακράτεια)

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Betmiga

Μην πάρετε το Betmiga:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο mirabegron ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε πολύ υψηλή μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Betmiga:

- αν έχετε πρόβλημα να αδειάσετε την κύστη σας ή έχετε αδύναμη ροή των ούρων ή εάν παίρνετε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της υπερδραστήριας ουροδόχου κύστης, όπως αντιχολινεργικά φάρμακα.

- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς ή το ήπαρ. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση σας ή ή μπορεί να σας πει να μη χρησιμοποιείτε το Betmiga, ειδικά εάν παίρνετε άλλα φάρμακα, όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη (μυκητιασικές λοιμώξεις), ριτοναβίρη (HIV/AIDS) ή κλαριθρομυκίνη (βακτηριακές λοιμώξεις). Ενημερώστε το γιατρό σας για τα φάρμακα που παίρνετε.
- εάν έχετε στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) μία ανωμαλία γνωστή ως παράταση του διαστήματος QT ή εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε φάρμακο που είναι γνωστό ότι την προκαλεί όπως
 - o φάρμακα που χρησιμοποιούνται για μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό, όπως κινιδίνη, σοταλόλη, προκαϊναμίδη, ιβουτιλίδη, φλεκαϊνίδη, δοφετιλίδη, και αμιοδαρόνη
 - o φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αλλεργική ρινίτιδα
 - o αντιψυχωσικά φάρμακα (φάρμακα για την ψυχική ασθένεια), όπως θειοριδαζίνη, μεσοριδαζίνη, αλοπεριδόλη και χλωροπρομαζίνη
 - o αντιλοιμώδη φάρμακα όπως πενταμιδίδη, μοξιφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη.

Το mirabegron μπορεί να προκαλέσει αύξηση στην αρτηριακή σας πίεση ή να επιδεινώσει την αρτηριακή σας πίεση εάν έχετε ιστορικό υψηλής αρτηριακής πίεσης. Συνιστάται ο γιατρός σας να ελέγχει την αρτηριακή σας πίεση ενώ παίρνετε το mirabegron.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Betmiga σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Betmiga

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Betmiga μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων, και άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Betmiga.

- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θειοριδαζίνη (ένα φάρμακο για την ψυχική ασθένεια), προπυραζόλη ή φλεκαϊνίδη (φάρμακα για το μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό), μιπραμίνη ή δεσιπραμίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την κατάθλιψη). Τα συγκεκριμένα αυτά φάρμακα μπορεί να απαιτήσουν προσαρμογή της δόσης από το γιατρό σας.
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε διγοξίνη (ένα φάρμακο για την καρδιακή ανεπάρκεια ή το μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό). Τα επίπεδα αυτού του φαρμάκου στο αίμα μετρώνται από το γιατρό σας. Εάν το επίπεδο στο αίμα είναι εκτός εύρους, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση της διγοξίνης.
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε ετεξιλική δαβιγατράνη (ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για να μειώσει τον κίνδυνο απόφραξης των αγγείων του εγκεφάλου ή του σώματος από το σχηματισμό θρόμβων αίματος σε ενήλικες ασθενείς με μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (κολπική μαρμαρυγή) και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου).

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί δεν πρέπει να πάρετε το Betmiga.

Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Είναι πιθανό ότι το φάρμακο αυτό περνά στο μητρικό γάλα σας. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να αποφασίσετε εάν θα πάρετε το Betmiga ή θα θηλάσετε. Δεν πρέπει να κάνετε και τα δύο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν πληροφορίες που να υποδεικνύουν ότι αυτό το φάρμακο επηρεάζει την ικανότητά σας

να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Betmiga

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 50 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα. Εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση σας σε ένα δισκίο των 25 mg από το στόμα μία φορά την ημέρα. Πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο με υγρά και να καταπίνετε ολόκληρο το δισκίο. Μη συνθλίβετε ή μασάτε το δισκίο. Το Betmiga μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Betmiga από την κανονική

Αν έχετε πάρει περισσότερα δισκία από όσα σας έχει συστηθεί να παίρνετε ή εάν κάποιος άλλος κατά λάθος πάρει τα δισκία σας, επικοινωνήστε με το γιατρό σας, το φαρμακοποιό ή το νοσοκομείο για συμβουλή αμέσως.

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν δυνατό/έντονο καρδιακό κτύπο, αύξηση των καρδιακών παλμών ή αυξημένη αρτηριακή πίεση.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Betmiga

Αν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακό σας, πάρτε τη δόση που παραλείψατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν είναι λιγότερο από 6 ώρες πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας, παραλείψτε τη δόση και συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακο τη συνήθη ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν παραλείψετε αρκετές δόσεις, ενημερώστε το γιατρό σας και ακολουθήστε τις συμβουλές που θα σας δοθούν.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Betmiga

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με Betmiga χωρίς, εάν δεν παρατηρήσετε άμεση δράση. Η ουροδόχος κύστη σας μπορεί να χρειαστεί κάποιο χρόνο για να προσαρμοστεί. Πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε τα δισκία σας. Μην σταματήσετε τη λήψη τους, όταν η κατάσταση της ουροδόχου κύστης σας βελτιωθεί. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει στην υποτροπή των συμπτωμάτων της υπερλειειτουργικής ουροδόχου κύστης.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Betmiga χωρίς να ενημερώσετε το γιατρό σας πρώτα, καθώς τα συμπτώματα της υπερλειειτουργικής ουροδόχου κύστης μπορεί να επανέλθουν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν ακανόνιστο καρδιακό κτύπο (κολπική μαρμαρυγή). Αυτή είναι μία όχι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα), αλλά εάν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανιστεί, σταματήστε αμέσως τη λήψη του φαρμάκου και ζητήστε επείγουσα ιατρική συμβουλή.

Εάν έχετε πονοκεφάλους, ιδιαίτερα ξαφνικούς, πονοκεφάλους που μοιάζουν με ημικρανίες (παλμός), ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρά αυξημένης αρτηριακής πίεσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αυξημένος καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία)
- Λοίμωξη των δομών που μεταφέρουν τα ούρα (ουρολοιμώξεις)
- Ναυτία
- Δυσκοιλιότητα
- Πονοκέφαλος
- Διάρροια
- Ζάλη

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα)
- Αίσθημα των κτύπων της καρδιάς σας (Αίσθημα παλμών)
- Λοίμωξη του κόλπου
- Δυσκολία στην πέψη (δυσπεψία)
- Λοίμωξη του στομάχου (γαστρίτιδα)
- Διόγκωση της άρθρωσης
- Κνησμός του αιδοίου ή του κόλπου (αιδοιοκολπικός κνησμός)
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (GGT, AST και ALT)
- Φαγούρα, εξάνθημα ή κνίδωση (κνίδωση, εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιτώδες εξάνθημα, κνησμός)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Πρήξιμο του βλεφάρου (οίδημα βλεφάρου)
- Διόγκωση του χείλους (οίδημα χείλους)
- Οίδημα (φούσκωμα/πρήξιμο) των βαθύτερων στιβάδων του δέρματος που προκαλείται από αύξηση υγρών, η οποία μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένων του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού και μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα)
- Μικρές μωβ κηλίδες στο δέρμα (πορφύρα)
- Φλεγμονή των μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα (λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα)
- Αδυναμία να αδειάσει πλήρως η ουροδόχος κύστη (επίσχεση ούρων)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)

- Υπερτασική κρίση

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αϋπνία
- Σύγχυση

Το Betmiga μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να μην μπορείτε να αδειάσετε την κύστη σας εάν έχετε απόφραξη της ουροδόχου κύστης ή αν παίρνετε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της υπερλειτουργικής ουροδόχου κύστης. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν δεν μπορείτε να αδειάσετε την κύστη σας.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια

του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Betmiga

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην κυψέλη ή στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ/EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μετά το πρώτο άνοιγμα της φιάλης, τα δισκία μπορούν να φυλαχθούν για 6 μήνες.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Betmiga

- Η δραστική ουσία είναι το mirabegron.
Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg mirabegron.
Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg mirabegron.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: Πολυαιθυλενογλυκόλες, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, μαγνήσιο στεατικό
Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη, σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172), σιδήρου οξειδίου ερυθρό (E172) (μόνο για τα δισκία των 25 mg).

Εμφάνιση του Betmiga και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Betmiga 25 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι οβάλ, με καφέ επικάλυψη, χαραγμένα με το λογότυπο της εταιρείας και τον κωδικό «325» στην ίδια πλευρά.

Το Betmiga 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι οβάλ, με κίτρινη επικάλυψη, χαραγμένα με το λογότυπο της εταιρείας και τον κωδικό «355» στην ίδια πλευρά.

Το Betmiga διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχουν 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ή 200 δισκία και σε φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με αφυγραντικό πυρητικής γέλης και πώμα ασφαλείας για παιδιά που περιέχουν 90 δισκία.

Μπορεί να μην είναι διαθέσιμες όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας. Η φιάλη μπορεί να μην είναι διαθέσιμη στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 02 921381

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: 370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 5778200

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21447184

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom
Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0)203 379 8700

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας εξέτασε σωρευτικά τα περιστατικά συγχυτικής κατάστασης χρησιμοποιώντας το HLG T Deliria (συμπεριλαμβανομένης της σύγχυσης). Από τις 138 περιπτώσεις που εντοπίστηκαν, κανένας δεν θεωρήθηκε από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας ως περιστατικό δείκτης και μόνο 55 περιστατικά χαρακτηρίστηκαν ως πληροφοριακά. Από αυτές τις πληροφοριακές περιπτώσεις έχουν περιγραφεί λεπτομερώς μόνο 14 περιπτώσεις, καθώς θεωρούνται ως θετικές περιπτώσεις πληροφόρησης. Από αυτές τις περιπτώσεις, σε 9 ασθενείς, τα συμπτώματα σύγχυσης ξεκίνησαν μέσα σε μία εβδομάδα από την έναρξη του mirabegron και όλα είχαν θετική υποχώρηση της πρόκλησης. Ανάρρωσαν σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή του mirabegron. Υπήρξε επίσης ένα περιστατικό με επιβεβαιωμένη θετική επανάληψη των συμπτωμάτων τρεις φορές μετά την έναρξη του mirabegron. Επιπλέον, μεταξύ των περιστατικών που θεωρείται από τον ΚΑΚ ως πληροφοριακά συγχυτικά περιστατικά, υπάρχει επίσης ένα περιστατικό σύγχυσης που επιδεινώνεται 2 ημέρες μετά την έναρξη του mirabegron και στο ιατρικό ιστορικό εκδηλώθηκε ένα παρόμοιο επεισόδιο 2 μήνες πριν από την αναφορά μετά την έναρξη του mirabegron.

Αθροιστικά και σύμφωνα με τους συνοπτικούς πίνακες, η συγχυτική κατάσταση ήταν η πιο συχνή σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή που αναφέρθηκε (37 σοβαρές αναφορές, 18,5% της σοβαρής ψυχιατρικής διαταραχής που αναφέρθηκε).

Συνοπτικά, παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών είχαν προϋπάρχουσες ιατρικές παθήσεις ή ταυτόχρονα χορηγούμενα φάρμακα που πιθανόν να προκαλέσουν σύγχυση, υπάρχουν μερικά περιστατικά εντός μικρού χρονικού διαστήματος εκδήλωσης και θετικής υποχώρησης της πρόκλησης και δύο περιπτώσεις με θετική επανάληψη συμπτωμάτων (μία επιβεβαιωμένη και μια άλλη ύποπτη). Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ηλικιωμένοι ασθενείς σύμφωνα με τις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στις EVDA αλλά υπάρχουν και μη ηλικιωμένοι ασθενείς. Επιπλέον, η χρήση του mirabegron σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι υψηλή σύμφωνα με τα δεδομένα από την έκθεση μετά την κυκλοφορία στην αγορά που παρουσιάστηκε στην ΕΠΠΑ.

Επομένως, μετά την ανασκόπηση όλων των δεδομένων, η συγχυτική κατάσταση θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ με άγνωστη συχνότητα.