

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 25 mg depottabletti

Betmiga 50 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Betmiga 25 mg depottabletti

Yksi tabletti sisältää 25 mg mirabegronia.

Betmiga 50 mg depottabletti

Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Betmiga 25 mg tabletit

Soikea, ruskea tabletti, jossa on samalla puolella kohokuviona yrityksen logo ja merkintä ”325”.

Betmiga 50 mg tabletit

Soikea, keltainen tabletti, jossa on samalla puolella kohokuviona yrityksen logo ja merkintä ”355”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yliaktiivisen virtsarakon (OAB:n) aiheuttaman äkillisen virtsaamispakon, tihentyneen virtsaamistarpeen ja/tai virtsan pakkokarkailun oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Suosittelun annos on 50 mg kerran vuorokaudessa.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Betmiga-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min/1,73 m² tai hemodialyysiä tarvitsevat potilaat) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä siksi suositella käytettäväksi näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Seuraavassa taulukossa ovat vuorokausiannoksia koskevat suositukset henkilöille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka joko saavat tai eivät saa vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Taulukko 1: Vuorokausiannoksia koskevat suositukset henkilöille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka joko saavat tai eivät saa vahvoja CYP3A:n estäjiä

| | | Vahvat CYP3A:n estäjät ⁽³⁾ | |
|---|-------------|---------------------------------------|---------------|
| | | Ei estäjää | Estäjä |
| Munuaisten vajaatoiminta ⁽¹⁾ | Lievä | 50 mg | 25 mg |
| | Kohtalainen | 50 mg | 25 mg |
| | Vaikea | 25 mg | Ei suositella |
| Maksan vajaatoiminta ⁽²⁾ | Lievä | 50 mg | 25 mg |
| | Kohtalainen | 25 mg | Ei suositella |

1. Lievä: GFR 60–89 ml/min/1,73 m²; kohtalaisen vaikea: GFR 30–59 ml/min/1,73 m²; vaikea: GFR 15–29 ml/min/1,73 m².
2. Lievä: Child-Pugh-luokka A; kohtalaisen vaikea: Child-Pugh-luokka B.
3. Vahvat CYP3A:n estäjät, ks. kohta 4.5.

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella.

Pediatriset potilaat

Mirabegronin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletti otetaan nesteen kanssa. Tabletti pitää niellä kokonaisuutena, eikä sitä saa pureskella, jakaa eikä murskata. Se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea kontrolloimaton verenpainetauti, jonka määritelmänä on systolinen verenpaine ≥ 180 mmHg ja/tai diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Betmiga-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min/1,73 m² tai hemodialyysiä tarvitsevat potilaat), eikä sitä siksi suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle. Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista on niukasti; farmakokineettisen tutkimuksen perusteella (ks. kohta 5.2) annoksen pienentäminen 25 mg:aan on suositeltavaa tälle potilasryhmälle. Valmistetta ei suositella käytettäväksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Betmiga-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä siksi suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle. Valmistetta ei suositella käytettäväksi kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Hypertensio

Mirabegroni voi nostaa verenpainetta. Verenpaine tulisi mitata hoidon alussa ja ajoittain hoidon aikana, etenkin verenpainepotilailla. Tietoja asteen 2 hypertensiota (systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg) sairastavista potilaista on niukasti.

Potilaat, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentyminen

Terapeuttisia annoksia käytettäessä Betmiga-valmisteen ei ole todettu aiheuttavan kliinisesti merkitsevää QT-ajan pidentymistä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Koska näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut mukana potilaita, joilla tiedetään esiintyneen QT-ajan pidentymistä, tai potilaita, joiden käyttämien lääkevalmisteiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mirabegronin vaikutuksia näihin potilaisiin ei tiedetä. Mirabegronin määräämisessä näille potilaille tulee noudattaa varovaisuutta.

Potilaat, joilla on virtsarakon ulosvirtauseste ja potilaat, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon

Virtsaretentiota (virtsaumpea) on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa mirabegronia käyttävillä potilailla, joilla on virtsarakon ulosvirtauseste ja potilailla, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon. Kontrolloitu kliininen turvallisuustutkimus tehtiin potilailla, joilla oli virtsarakon ulosvirtauseste. Betmigalla hoidetuilla potilailla ei havaittu lisääntynyttä virtsaretentiota. Tästä huolimatta Betmigaa tulee määrätä varovaisuutta noudattaen potilaille, jolla on kliinisesti merkittävä virtsarakon ulosvirtauseste. Varovaisuutta tulee noudattaa myös määrättäessä Betmigaa potilaille, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tiedot

Mirabegronin kuljetus ja metaboloituminen tapahtuvat useiden eri reittien kautta. Mirabegroni on sytokromi P450-3A4:n (CYP3A4), CYP2D6:n, butyryylikoliiniesteraasin, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasien (UGT), effluksikuljetin P-glykoproteiinin (P-gp) ja orgaanisten kationi-influksikuljettimien (OCT) OCT1:n, OCT2:n ja OCT3:n substraatti. Kun mirabegronia tutkittiin käyttämällä ihmisen maksan mikrosomeja ja rekombinantteja ihmisen CYP-entsyymejä, ilmeni, että mirabegroni on kohtalaisen voimakas ja ajasta riippuvainen CYP2D6:n estäjä ja heikko CYP3A:n estäjä. Mirabegroni esti P-gp-välitteistä lääkkeiden kuljetusta suurilla pitoisuuksilla.

In vivo -tiedot

Lääkkeiden keskinäiset yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden vaikutusta mirabegronin farmakokinetiikkaan sekä mirabegronin vaikutusta muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan tutkittiin kerta- ja moniannostutkimuksissa. Useimpia lääkkeiden keskinäisiä yhteisvaikutuksia tutkittiin käyttämällä 100 mg:n mirabegroniannosta, joka annettiin kontrolloidusti imeytyvinä tabletteina suun kautta. Mirabegronin yhteisvaikutuksia metoprololin ja metformiinin kanssa selvittäneissä tutkimuksissa käytettiin 160 mg:n annosta heti vapautuvaa mirabegronia.

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia mirabegronin ja sellaisten lääkevalmisteiden kesken, jotka estävät tai indusoivat jotakin CYP-isoentsyymiä tai ovat jonkin CYP-isoentsyymin tai kuljettajan substraatteja, ei odoteta ilmenevän lukuun ottamatta mirabegronin estovaikutusta CYP2D6-substraattien metaboliaan.

Entsyymi-inhibiittorien vaikutus

Mirabegronipitoisuus (AUC) suureni 1,8-kertaiseksi terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat CYP3A:n/P-gp:n vahvaa estäjää ketokonatsolia. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun Betmiga-valmistetta annetaan yhdessä CYP3A:n ja/tai P-gp:n estäjien kanssa. Potilaille, joilla on lievä tai kohtalaisen vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR 30–89 ml/min/1,73 m²) tai lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ja jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä, kuten itrakonatsolia, ketokonatsolia, ritonaviiria ja klaritromysiiniä, suositeltu annos on kuitenkin 25 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman (ks. kohta 4.2). Betmiga-valmistetta ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastaville potilaille eikä kohtalaisen vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Entsyymi-induktorien vaikutus

Aineet, jotka indusoivat CYP3A:ta tai P-gp:tä, vähentävät mirabegronin pitoisuuksia plasmassa. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa käytettäessä rifampisiinia tai muita CYP3A- tai P-gp-induktoreja terapeuttisina annoksina.

CYP2D6-polymorfismi

CYP2D6:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa minimaalisesti plasman keskimääräiseen altistumiseen mirabegronille (ks. kohta 5.2). Mirabegronin yhteisvaikutuksia tunnettujen CYP2D6:n estäjien kanssa ei odotettu eikä niitä tutkittu. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan CYP2D6:n estäjien kanssa, eikä potilaille, jotka ovat CYP2D6:n hitaita metaboloijia.

Mirabegronin vaikutus CYP2D6-substraatteihin

Terveillä vapaaehtoisilla mirabegronin estovaikutus CYP2D6:een on kohtalainen, ja CYP2D6:n toiminta palautuu ennalleen 15 vuorokauden kuluessa mirabegronin käytön lopettamisen jälkeen. Toistuvasti kerran päivässä annetut annokset heti vapautuvaa mirabegronia suurensivat kerta-annoksena annetun metoprololin C_{max}-arvoa 90 % ja AUC-arvoa 229 %. Toistuvasti kerran päivässä annetut mirabegroniannokset suurensivat kerta-annoksena annetun desipramiinin C_{max}-arvoa 79 % ja AUC-arvoa 241 %.

Varovaisuuteen on syytä, jos mirabegronia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja jotka metaboloituvat pääasiallisesti CYP2D6:n välityksellä, kuten tiroidatsiinin, ryhmän 1C rytmihäiriölääkkeiden (esimerkiksi flekainidin, propafenonin) ja trisyklisen masennuslääkkeiden (esimerkiksi imipramiinin, desipramiinin) kanssa. Varovaisuuteen on syytä myös silloin, kun mirabegronia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP2D6-substraattien kanssa, joiden annos titrataan yksilöllisesti.

Mirabegronin vaikutus kuljettimiin

Mirabegroni on heikko P-gp:n estäjä. Mirabegroni suurensi P-gp:n substraatin, digoksiinin, C_{max}- ja AUC-arvoja 29 % ja 27 % terveillä vapaaehtoisilla. Potilaille, jotka aloittavat mirabegronin käytön yhdessä digoksiinin kanssa, tulisi aluksi määrätä digoksiinin pienin annos. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava ja digoksiiniannos on titrattava niiden perusteella halutun kliinisen vaikutuksen saamiseksi. Mirabegronin aiheuttama P-gp:n toiminnan mahdollinen estyminen tulee ottaa huomioon, kun Betmiga yhdistetään herkkiin P-gp:n substraatteihin, kuten dabigatraaniin.

Muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu annettaessa samanaikaisesti mirabegronia sekä terapeuttisin annoksin solifenasiinia, tamsulosiinia, varfariinia, metformiinia tai etinyyliestradiolia ja levonorgestreeliä sisältävää oraalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Annosten muuttamista ei suositella.

Mirabegronipitoisuuden lisääntyminen lääkkeiden keskinäisten yhteisvaikutusten vuoksi saattaa liittyä sykkeen nousuun.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Betmiga-valmisteen käyttöä ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Raskaus

On vain vähän tietoja Betmigan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Mirabegroni erittyy jyrсийöiden maitoon ja siksi sitä oletetaan olevan ihmisen rintamaidossa (ks. kohta 5.3). Mirabegronin vaikutusta maidon tuotantoon ihmisillä, sen esiintymistä ihmisen rintamaidossa tai sen vaikutuksia imetettävään lapseen arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

Betmigaa ei pidä antaa imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Mirabegronilla ei ollut hoitoon liittyviä vaikutuksia eläinten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Mirabegronin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Betmiga-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Betmigan turvallisuutta arvioitiin 8 433:lla yliaktiivisesta rakosta kärsivällä potilaalla, joista 5 648 sai vähintään yhden annoksen mirabegronia vaiheen 2/3 kliinisessä ohjelmassa, ja 622 potilasta sai mirabegronia vähintään 1 vuoden ajan (365 päivää). Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 88 % potilaista oli mukana mirabegronihoidon loppuun saakka, ja 4 % potilaista keskeytti haittavaikutusten vuoksi. Useimmat haittavaikutukset olivat vakavuudeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin 50 mg Betmigaa saaneilla potilailla kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, ovat takykardia ja virtsatieinfektiot. Takykardian yleisyys oli 1,2 % potilailla, jotka saivat 50 mg Betmigaa. Takykardian vuoksi hoidon keskeytti 0,1 % potilaista, jotka saivat 50 mg Betmigaa. Virtsatieinfektioiden yleisyys oli 2,9 % potilailla, jotka saivat 50 mg Betmigaa. Kukaan 50 mg Betmigaa saaneista potilaista ei keskeyttänyt hoitoa virtsatieinfektioiden vuoksi. Vakaviin haittavaikutuksiin kuului eteisvärinä (0,2 %).

Haittavaikutukset, joita havaittiin 1 vuoden pituisessa (pitkän aikavälin) vaikuttavalla aineella (muskariiniantagonisti) kontrolloidussa tutkimuksessa, olivat tyypiltään ja vakavuudeltaan samanlaiset kuin kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu mirabegronin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jotka todettiin kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| MedDRA-elinjärjestelmäluokka | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen | Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--|--|--------------------------|---|
| Infektiot | Virtsatieinfektio | Emätintulehdus Kystiitti | | | |
| Psykkiset häiriöt | | | | | Unettomuus* Sekavuustila* |
| Hermosto | Päänsärky* Heitehuimaus* | | | | |
| Silmät | | | Silmäluomien turvotus | | |
| Sydän | Takykardia | Sydämentykytys Eteisvärinä | | | |
| Verisuonisto | | | | Hypertensiivinen kriisi* | |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi* Ummetus* Ripuli* | Dyspepsia Gastriitti | Huulten turvotus | | |
| Iho ja ihonalainen kudus | | Nokkosihottuma Ihottuma Makulaarinen ihottuma Papulaarinen ihottuma Kutina | Leukosytoklastinen vaskuliitti Purppura Angioedeema* | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Nivelten turvotus | | | |
| Munuaiset ja virtsatie | | | Virtsaumpi* | | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | Vulvovaginaalinen kutina | | | |
| Tutkimukset | | Kohonnut verenpaine Kohonnut GGT-arvo Kohonnut ASAT-arvo Kohonnut ALAT-arvo | | | |

* havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mirabegronia on annettu terveille vapaaehtoisille enintään 400 mg:n kerta-annoksina. Tällä annostuksella raportoituja haittavaikutuksia olivat sydämentykytykset (yhellä koehenkilöllä kuudesta) ja sykkeen nousu niin, että se ylitti 100 lyöntiä minuutissa (kolmella koehenkilöllä kuudesta). Toistuvat, enintään 300 mg:n mirabegroniannokset kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan osoittivat sykkeen ja systolisen verenpaineen nousevan, kun valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille.

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Yliannostustapauksissa sykkeen, verenpaineen ja EKG:n seuranta on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, virtsatiepasmolyytit, ATC-koodi: G04BD12.

Vaikutusmekanismi

Mirabegroni on tehokas ja selektiivinen beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti. Mirabegronin osoitettiin relaksoivan virtsarakon sileää lihasta rotan ja ihmisen eristetyssä kudoksessa, lisäävän syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP) pitoisuuksia rotan virtsarakon kudoksessa ja sillä osoitettiin olevan virtsarakkoa relaksoiva vaikutus rotan virtsarakon toimintamalleissa. Mirabegroni lisäsi keskimääräistä virtsamäärää virtsaamiskertaa kohti ja vähensi ilman virtsaamista ilmenneiden supistelujen tiheyttä vaikuttamatta virtsaamisen paineeseen tai jäännösvirtsan rakon yliaktiivisuuden rottamalleissa. Apinamallissa mirabegronin osoitettiin vähentävän virtsaamistiheyttä. Nämä tulokset osoittavat, että mirabegroni parantaa virtsan varastointitoimintaa stimuloimalla rakon beeta-3-adrenergisia reseptoreja.

Virtsan varastointivaiheen aikana virtsan kertyessä rakkoon vallitsevana on sympaattisen hermoston stimulaatio. Noradrenaliinia vapautuu hermopäätteistä, mikä johtaa ensisijaisesti beeta-adrenergisten reseptorien aktivoitumiseen rakon lihaksistossa ja näin ollen rakon sileiden lihasten relaksaatioon. Virtsaamisvaiheen aikana rakkoa hallitsee pääasiassa parasympaattinen hermosto. Asetyylikoliini, jota vapautuu lantion alueen hermopäätteistä, stimuloi kolinergisia M2- ja M3-reseptoreja ja käynnistää rakon supistelun. M2-reitin aktivoituminen myös estää beeta-3-adrenergisten reseptorien aiheuttamat nousut cAMP-pitoisuudessa. Siksi beeta-3-adrenergisten reseptorien stimulaation ei pitäisi häiritä virtsaamisprosessia. Tämä vahvistettiin rotilla, joilla oli osittainen virtsanjohtimen tukkeuma. Mirabegroni vähensi ilman virtsaamista ilmenneiden supistelujen tiheyttä vaikuttamatta virtsamäärään virtsaamiskertaa kohti, virtsaamisen paineeseen tai jäännösvirtsan määrään.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Urodynamikka

Kun Betmigaa annettiin 50 mg:n ja 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan miehille, joilla oli alempien virtsateiden oireita (LUTS) ja rakon ulosvirtauskanavan ahtauma (BOO), vaikutuksia kystometriaparametreihin ei ilmennyt, ja valmiste oli turvallinen ja hyvin siedetty. Mirabegronin vaikutuksia enimmäisvirtaamaan ja detrusorin paineeseen enimmäisvirtaaman aikana arvioitiin tässä urodynaamisessa tutkimuksessa, johon osallistui 200 miespuolista LUTS- ja BOO-potilasta. Mirabegronin 50 mg:n ja 100 mg:n annos kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan ei vaikuttanut haitallisesti enimmäisvirtaamaan eikä detrusorin paineeseen enimmäisvirtaaman aikana. Tässä tutkimuksessa mukautettu keskimääräinen muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen virtsaamisen jälkeisessä jäännösvirtsan määrässä (ml) oli miespuolisilla LUTS-/BOO-potilailla 0,55

(10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) hoitoryhmissä, jotka saivat lumelääkettä, 50 mg mirabegronia ja 100 mg mirabegronia.

Vaikutus QT-aikaan

Betmigan 50 mg:n tai 100 mg:n annokset eivät vaikuttaneet yksilöllisesti sykkeen mukaan korjattuun QT-aikaan (QTcI-aikaan), kun arviointi tehtiin joko sukupuolen tai koko ryhmän perusteella.

Perusteellisessa QT-tutkimuksessa (TQT) (n = 164 tervettä miespuolista ja n = 153 tervettä naispuolista vapaaehtoista, joiden keskimääräinen ikä oli 33 vuotta) arvioitiin toistuvasti suun kautta annetun mirabegronin käyttöaiheen mukaisen annoksen (50 mg kerran vuorokaudessa) ja kahden supratherapeuttisen annoksen (100 ja 200 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta QTcI-aikaan. Supratherapeuttiset annokset ovat vastaavasti noin 2,6- ja 6,5-kertaiset hoitoannoksen pitoisuuteen verrattuna. Moksifloksasiinin 400 mg:n kerta-annosta käytettiin positiivisena kontrollina. Kukin mirabegronin ja moksifloksasiinin annostaso arvioitiin erillisissä hoitoryhmissä, joihin jokaiseen sisältyi lumekontrolli (rinnakkainen vaihtovuoroinen koeasetelma). Mirabegronia 50 mg ja 100 mg saaneilla miehillä ja naisilla yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja ei ylittänyt 10 ms missään aikapisteessä suurimman aikaan sidotun keskimääräisen eron osalta lumelääkkeeseen verrattuna QTcI-ajassa. Naisilla, jotka saivat 50 mg:n annoksen mirabegronia, keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna QTcI-ajassa 5 tuntia annoksen jälkeen oli 3,67 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 5,72 ms). Miehillä ero oli 2,89 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 4,90 ms). Mirabegronin 200 mg:n annoksella QTcI-aika ei ylittänyt 10 ms missään aikapisteessä miehillä, kun taas naisilla yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja ylitti 10 ms välillä 0,5–6 tuntia ja suurin ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5 tunnin kohdalla, jossa keskimääräinen vaikutus oli 10,42 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 13,44 ms). QTcF- ja QTcIf-tulokset vastasivat QTcI-tuloksia.

Tässä TQT-tutkimuksessa mirabegroni suurensi sykettä EKG:ssä annoksesta riippuvaisella tavalla tutkitulla annosvälillä 50–200 mg. Suurin keskimääräinen ero sykkeessä lumelääkkeeseen verrattuna oli 6,7 lyönnistä/min (50 mg mirabegronia) 17,3 lyöntiin/min (200 mg mirabegronia) terveillä koehenkilöillä.

Vaikutukset sykkeeseen ja verenpaineeseen yliaktiivisesta rakosta kärsivillä potilailla

Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin, että 50 mg Betmigaa kerran vuorokaudessa saaneilla yliaktiivisesta rakosta kärsivillä potilailla (keskimääräinen ikä 59 vuotta) keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna suureni sykkeen osalta 1 lyöntiä/min ja systolisen verenpaineen / diastolisen verenpaineen osalta enintään noin 1 mmHg. Muutokset sykkeessä ja verenpaineessa korjautuvat, kun hoito lopetetaan.

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen

Mirabegroniannos 100 mg kerran vuorokaudessa ei nostanut silmänsisäistä painetta terveillä koehenkilöillä 56 vuorokauden hoidon jälkeen. Vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa arvioitiin Betmigan vaikutusta 310 terveen koehenkilön silmänsisäiseen paineeseen käyttämällä Goldmannin applanaatiotonometria, 100 mg:n annos mirabegronia oli samanveroinen lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman osalta (keskimääräinen muutos koehenkilön keskimääräisessä silmänsisäisessä paineessa lähtötasosta päivään 56); 100 mg:n mirabegroniannoksen ja lumelääkkeen välisen hoitoeron kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja oli 0,3 mmHg.

Kliininen teho ja turvallisuus

Betmigan tehoa hoidettaessa yliaktiivista rakkoa, jonka oireita olivat äkillinen ja tihentynyt virtsaamistarve ja johon liittyi tai ei liittynyt inkontinenssia, arvioitiin kolmessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui naispuolisia (72 %) ja miespuolisia (28 %) potilaita, joiden keskimääräinen ikä oli 59 vuotta (18–95 vuotta). Tutkimusryhmässä noin 48 % potilaista ei ollut saanut aiemmin antikolinergihoidoa, ja noin 52 % potilaista oli saanut antikolinergilääkettä. Yhdessä tutkimuksessa 495 potilasta sai vaikuttavaa kontrollivalmistetta (tolterodiinia hitaasti vapautuvassa muodossa).

Yhdistetyt ensisijaiset päätetapahtumat olivat (1) 24 tunnin aikana ilmenneiden inkontinenssitapahtumien keskimääräisessä määrässä tapahtunut muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen ja (2) 24 tunnin aikana virtsaamiskertojen keskimääräisessä määrässä 3 vuorokauden virtsaamispäiväkirjan perusteella tapahtunut muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen. Mirabegronilla todettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat parannukset lumelääkkeeseen verrattuna sekä ensisijaisten yhdistettyjen että toissijaisten päätetapahtumien osalta (ks. taulukot 2 ja 3).

Taulukko 2: Yhdistettyjen tutkimusten yhdistetyt ensisijaiset ja valikoidut toissijaiset tehon päätetapahtumat hoidon päättyessä

| Parametri | Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074) | |
|--|---|----------------------|
| | Lumelääke | Mirabegroni 50 mg |
| Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (yhdistetty ensisijainen) | | |
| n | 878 | 862 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 2,73 | 2,71 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -1,10 | -1,49 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV) | -- | -0,40 (-0,58, -0,21) |
| p-arvo | -- | < 0,001# |
| Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) (yhdistetty ensisijainen) | | |
| n | 1328 | 1324 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 11,58 | 11,70 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -1,20 | -1,75 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV) | -- | -0,55 (-0,75, -0,36) |
| p-arvo | -- | < 0,001# |
| Keskimääräinen virtsamäärä (ml) virtsaamiskertaa kohti (FAS) (toissijainen) | | |
| n | 1328 | 1322 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 159,2 | 159,0 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | 9,4 | 21,4 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV) | -- | 11,9 (8,3, 15,5) |
| p-arvo | -- | < 0,001# |
| Keskimääräinen virtsaamispakon taso (FAS) (toissijainen) | | |
| n | 1325 | 1323 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 2,39 | 2,42 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -0,15 | -0,26 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV) | -- | -0,11 (-0,16, -0,07) |
| p-arvo | -- | < 0,001# |
| Pakkoinkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (toissijainen) | | |
| n | 858 | 834 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 2,42 | 2,42 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -0,98 | -1,38 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV) | -- | -0,40 (-0,57, -0,23) |
| p-arvo | -- | < 0,001# |
| Sellaisten tapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana, joihin liittyi tason 3 tai 4 virtsaamispakko (FAS) (toissijainen) | | |
| n | 1324 | 1320 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 5,61 | 5,80 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -1,29 | -1,93 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV) | -- | -0,64 (-0,89, -0,39) |
| p-arvo | -- | < 0,001# |
| Hoitotyytyväisyys – VAS-asteikko (FAS) (toissijainen) | | |
| n | 1195 | 1189 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 4,87 | 4,82 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | 1,25 | 2,01 |

| Parametri | Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074) | |
|---|---|----------------------|
| | Lumelääke | Mirabegroni 50 mg |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† (95 %:n LV) | -- | 0,76 (0,52, 1,01) |
| p-arvo | -- | < 0,001* |

Yhdistettyihin tutkimuksiin kuuluivat tutkimukset 046 (Eurooppa/Australia), 047 (Pohjois-Amerikka [NA]) ja 074 (Eurooppa/NA).

† Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen ja tutkimuksen mukaan.

* Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 ilman kertaisuuden mukautusta.

Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

LV: Luottamusväli

Taulukko 3: Tutkimusten 046, 047 ja 074 yhdistetyt ensisijaiset ja valikoidut toissijaiset tehon päätetapahtumat

| Parametri | Tutkimus 046 | | | Tutkimus 047 | | Tutkimus 074 | |
|---|----------------|---------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------|----------------|---------------------------|
| | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg | Tolterodiini ER 4 mg | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg |
| Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (yhdistetty ensisijainen) | | | | | | | |
| n | 291 | 293 | 300 | 325 | 312 | 262 | 257 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 2,67 | 2,83 | 2,63 | 3,03 | 2,77 | 2,43 | 2,51 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -1,17 | -1,57 | -1,27 | -1,13 | -1,47 | -0,96 | -1,38 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,41 | -0,10 | -- | -0,34 | -- | -0,42 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-0,72, -0,09) | (-0,42, 0,21) | -- | (-0,66, -0,03) | -- | (-0,76, -0,08) |
| p-arvo | -- | 0,003# | 0,11 | -- | 0,026# | -- | 0,001# |
| Virtsamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) (yhdistetty ensisijainen) | | | | | | | |
| n | 480 | 473 | 475 | 433 | 425 | 415 | 426 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 11,71 | 11,65 | 11,55 | 11,51 | 11,80 | 11,48 | 11,66 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -1,34 | -1,93 | -1,59 | -1,05 | -1,66 | -1,18 | -1,60 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,60 | -0,25 | -- | -0,61 | -- | -0,42 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-0,90, -0,29) | (-0,55, 0,06) | -- | (-0,98, -0,24) | -- | (-0,76, -0,08) |
| p-arvo | -- | < 0,001# | 0,11 | -- | 0,001# | -- | 0,015# |

| Parametri | Tutkimus 046 | | | Tutkimus 047 | | Tutkimus 074 | |
|--|----------------|---------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------|----------------|---------------------------|
| | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg | Tolterodiini ER 4 mg | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg |
| Keskimääräinen virtsamäärä (ml) virtsaamiskertaa kohti (FAS) (toissijainen) | | | | | | | |
| n | 480 | 472 | 475 | 433 | 424 | 415 | 426 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 156,7 | 161,1 | 158,6 | 157,5 | 156,3 | 164,0 | 159,3 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | 12,3 | 24,2 | 25,0 | 7,0 | 18,2 | 8,3 | 20,7 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | 11,9 | 12,6 | -- | 11,1 | -- | 12,4 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (6,3, 17,4) | (7,1, 18,2) | -- | (4,4, 17,9) | -- | (6,3, 18,6) |
| p-arvo | -- | < 0,001# | < 0,001* | -- | 0,001# | -- | < 0,001# |
| Keskimääräinen virtsaamispakon taso (FAS) (toissijainen) | | | | | | | |
| n | 480 | 472 | 473 | 432 | 425 | 413 | 426 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 2,37 | 2,40 | 2,41 | 2,45 | 2,45 | 2,36 | 2,41 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -0,22 | -0,31 | -0,29 | -0,08 | -0,19 | -0,15 | -0,29 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,09 | -0,07 | -- | -0,11 | -- | -0,14 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-0,17, -0,02) | (-0,15, 0,01) | -- | (-0,18, -0,04) | -- | (-0,22, -0,06) |
| p-arvo | -- | 0,018* | 0,085 | -- | 0,004* | -- | < 0,001‡ |
| Pakkoinkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (toissijainen) | | | | | | | |
| n | 283 | 286 | 289 | 319 | 297 | 256 | 251 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 2,43 | 2,52 | 2,37 | 2,56 | 2,42 | 2,24 | 2,33 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -1,11 | -1,46 | -1,18 | -0,89 | -1,32 | -0,95 | -1,33 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,35 | -0,07 | -- | -0,43 | -- | -0,39 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-0,65, -0,05) | (-0,38, 0,23) | -- | (-0,72, -0,15) | -- | (-0,69, -0,08) |
| p-arvo | -- | 0,003* | 0,26 | -- | 0,005* | -- | 0,002‡ |
| Sellaisten tapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana, joihin liittyi tason 3 tai 4 virtsaamispakko (FAS) (toissijainen) | | | | | | | |
| n | 479 | 470 | 472 | 432 | 424 | 413 | 426 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 5,78 | 5,72 | 5,79 | 5,61 | 5,90 | 5,42 | 5,80 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -1,65 | -2,25 | -2,07 | -0,82 | -1,57 | -1,35 | -1,94 |

| Parametri | Tutkimus 046 | | | Tutkimus 047 | | Tutkimus 074 | |
|--|----------------|---------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------|----------------|---------------------------|
| | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg | Tolterodiini ER 4 mg | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,60 | -0,42 | -- | -0,75 | -- | -0,59 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-1,02, -0,18) | (-0,84, -0,00) | -- | (-1,20, -0,30) | -- | (-1,01, -0,16) |
| p-arvo | -- | 0,005* | 0,050* | -- | 0,001* | -- | 0,007‡ |
| Hoitotyytyväisyys – VAS-asteikko (FAS) (toissijainen) | | | | | | | |
| n | 428 | 414 | 425 | 390 | 387 | 377 | 388 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 4,11 | 3,95 | 3,87 | 5,5 | 5,4 | 5,13 | 5,13 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | 1,89 | 2,55 | 2,44 | 0,7 | 1,5 | 1,05 | 1,88 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | 0,66 | 0,55 | -- | 0,8 | -- | 0,83 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (0,25, 1,07) | (0,14, 0,95) | -- | (0,4, 1,3) | -- | (0,41, 1,25) |
| p-arvo | -- | 0,001* | 0,008* | -- | < 0,001* | -- | < 0,001* |

† Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen ja maantieteellisen alueen mukaan.

* Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 ilman kertaisuuden mukautusta.

Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

‡ Ei tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

Betmiga 50 mg kerran vuorokaudessa oli tehokas ensimmäisessä mitatussa aikapisteessä (viikko 4) ja teho säilyi koko 12 viikkoa kestäneen hoitojakson ajan. Satunnaistettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu pitkän aikavälin tutkimus osoitti, että teho säilyi koko yhden vuoden pituisen hoitojakson ajan.

Subjektiiivinen paraneminen terveyteen liittyvän elämänlaadun mittauksissa

Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa yliaktiivisen rakon oireiden hoito kerran vuorokaudessa annetulla mirabegronilla paransi lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi seuraavia terveyteen liittyvän elämänlaadun mittareita: hoitotyytyväisyys ja oireiden aiheuttama haitta.

Teho potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tai eivät ole saaneet yliaktiivisen rakon antikolinergihoidoa

Teho osoitettiin potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet ja eivät ole saaneet yliaktiivisen rakon antikolinergihoidoa. Lisäksi mirabegroni osoittautui tehokkaaksi potilailla, jotka olivat aiemmin keskeyttäneet yliaktiivisen rakon antikolinergisen hoidon sen riittämättömän tehon vuoksi (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Yhdistetyt ensisijaiset tehon päätapahtumat potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antikolinergista hoitoa

| Parametri | Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074) | | Tutkimus 046 | | |
|---|---|---------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------|
| | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg | Lume- lääke | Mira- begroni 50 mg | Tolterodiini ER 4 mg |
| Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa | | | | | |
| Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) | | | | | |
| n | 518 | 506 | 167 | 164 | 160 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 2,93 | 2,98 | 2,97 | 3,31 | 2,86 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -0,92 | -1,49 | -1,00 | -1,48 | -1,10 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,57 | -- | -0,48 | -0,10 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-0,81, - 0,33) | -- | (-0,90, - 0,06) | (-0,52, 0,32) |
| Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) | | | | | |
| n | 704 | 688 | 238 | 240 | 231 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 11,53 | 11,78 | 11,90 | 11,85 | 11,76 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -0,93 | -1,67 | -1,06 | -1,74 | -1,26 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,74 | -- | -0,68 | -0,20 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-1,01, - 0,47) | -- | (-1,12, - 0,25) | (-0,64, 0,23) |
| Yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa aiemmin saaneet potilaat, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi | | | | | |
| Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) | | | | | |
| n | 336 | 335 | 112 | 105 | 102 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 3,03 | 2,94 | 3,15 | 3,50 | 2,63 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -0,86 | -1,56 | -0,87 | -1,63 | -0,93 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,70 | -- | -0,76 | -0,06 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-1,01, - 0,38) | -- | (-1,32, - 0,19) | (-0,63, 0,50) |
| Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) | | | | | |
| n | 466 | 464 | 159 | 160 | 155 |
| Keskimääräinen lähtötaso | 11,60 | 11,67 | 11,89 | 11,49 | 11,99 |
| Keskimääräinen muutos lähtötasosta† | -0,86 | -1,54 | -1,03 | -1,62 | -1,11 |
| Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna† | -- | -0,67 | -- | -0,59 | -0,08 |
| 95 %:n luottamusväli | -- | (-0,99, - 0,36) | -- | (-1,15, - 0,04) | (-0,64, 0,47) |

Yhdistettyihin tutkimuksiin kuuluivat 046 (Eurooppa/Australia), 047 (Pohjois-Amerikka [NA]) ja 074 (Eurooppa/NA).

† Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen, tutkimuksen, aliryhmän ja hoidon interaktion mukaisen aliryhmän mukaan yhdistettyjä tutkimuksia varten sekä pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen, maantieteellisen alueen, aliryhmän ja hoidon interaktion mukaisen aliryhmän mukaan tutkimusta 046 varten.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Betmiga-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa ”Idiopaattisen yliaktiivisen rakon hoito” ja ”Detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoito” (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun mirabegronia annetaan terveille vapaaehtoisille suun kautta, mirabegroni imeytyy ja saavuttaa huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) 3–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus suureni 29 %:sta 25 mg:n annoksella 35 %:iin 50 mg:n annoksella. Keskimääräinen C_{max} - ja AUC-arvo suurenevät enemmän kuin suhteessa annokseen annosvälillä. Miesten ja naisten kokonaisryhmässä mirabegroniannoksen kaksinkertaistaminen 50 mg:sta 100 mg:aan suurensi C_{max} -arvon noin 2,9-kertaiseksi ja AUC_{tau} -arvon noin 2,6-kertaiseksi, ja mirabegroniannoksen nelinkertaistaminen 50 mg:sta 200 mg:aan suurensi C_{max} -arvon noin 8,4-kertaiseksi ja AUC_{tau} -arvon noin 6,5-kertaiseksi. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7 vuorokaudessa, kun mirabegronia annetaan kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen plasman mirabegronipitoisuus vakaassa tilassa on noin kaksinkertainen kerta-annoksen jälkeiseen pitoisuuteen verrattuna.

Ruoan vaikutus imeytymiseen

50 mg:n tabletin ottaminen erittäin rasvaisen aterian yhteydessä pienensi C_{max} -arvoa 45 % ja AUC-arvoa 17 %. Vähärasvainen ateria pienensi mirabegronin C_{max} -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 51 %. Vaiheen 3 tutkimuksissa mirabegronia annettiin ruoan kanssa tai ilman, ja se osoittautui sekä turvalliseksi että tehokkaaksi. Siksi mirabegronin suositellut annokset voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Mirabegroni jakautuu laajasti. Vakaan tilan (V_{ss}) jakautumistilavuus on noin 1 670 l. Mirabegroni sitoutuu (noin 71 %) ihmisen plasman proteiineihin ja osoittaa kohtalaista affiniteettia albumiiniin ja happameen alfa-1-glykoproteiiniin. Mirabegroni jakautuu erytrosyytteihin. ^{14}C -mirabegronin *in vitro*-erytrosyyttipitoisuudet olivat noin kaksi kertaa suuremmat kuin plasmassa.

Biotransformaatio

Mirabegroni metaboloituu useiden reittien, kuten dealkylaation, oksidaation, (suoran) glukuronidaation ja amidihydrolyysin, kautta. Mirabegroni on tärkein kiertävä komponentti ^{14}C -mirabegronin kerta-annoksen jälkeen. Ihmisen plasmassa todettiin kaksi keskeistä metaboliittia; molemmat ovat vaiheen 2 glukuronideja, jotka muodostavat 16 % ja 11 % kokonaispitoisuudesta. Nämä metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia.

In vitro -tutkimuksiin perustuen mirabegroni ei todennäköisesti estä sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden metaboliaa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi P450 -entsyymien välityksellä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1, koska mirabegroni ei estänyt näiden entsyymien toimintaa kliinisesti merkitsevillä pitoisuuksilla. Mirabegroni ei indusoinut CYP1A2:ta eikä CYP3A:ta. Mirabegronin ei odoteta estävän kliinisesti merkitsevästi OCT-välitteistä lääkkeiden kuljetusta.

Vaikka *in vitro* -tutkimukset antavat viitteitä CYP2D6: n ja CYP3A4:n merkityksestä mirabegronin oksidatiivisessa metaboliassa, *in vivo* -tulokset osoittavat, että näiden isoentsyymien vaikutus kokonaiseliminaatiossa on vähäinen. *In vitro*- ja *ex vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet butyryylikoliiniesteriäsiin, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasiin (UGT) ja mahdollisesti alkoholidehydrogenaasiin (ADH) osallistuvan mirabegronin metaboliaan CYP3A4:n ja CYP2D6:n lisäksi.

CYP2D6-polymorfismi

Terveillä henkilöillä, jotka ovat genotyypiltään CYP2D6-substraattien (käytetty CYP2D6:n eston korvikkeena) hitaita metaboloijia, heti vapautuvan mirabegronin 160 mg:n kerta-annoksen keskimääräiset C_{max} - ja AUC_{inf} -arvot olivat 14 % ja 19 % suuremmat kuin nopeilla metaboloijilla. Tämä osoittaa, että CYP2D6:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa minimaalisesti plasman keskimääräiseen altistumiseen mirabegronille. Mirabegronin yhteisvaikutuksia tunnettujen CYP2D6:n estäjien kanssa ei odotettu eikä niitä tutkittu. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan CYP2D6:n estäjien kanssa, eikä potilaille, jotka ovat CYP2D6:n hitaita metaboloijia.

Eliminaatio

Elimistön kokonaispuhdistuma (CL_{tot}) plasmasta on noin 57 l/h. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 50 tuntia. Munuaispuhdistuma (CL_R) on noin 13 l/h, mikä on lähes 25 % CL_{tot} -puhdistumasta. Mirabegronin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu pääasiassa aktiivisen tiehyterityksen ja glomerulussuodatuksen välityksellä. Muuttumattoman mirabegronin erittyminen virtsaan on annoksesta riippuvainen ja vaihtelee noin 6,0 %:sta 25 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen 12,2 %:iin 100 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen. Kun 160 mg ^{14}C -mirabegronia annettiin terveille vapaaehtoisille, noin 55 % radioaktiivisesta merkkiaineesta todettiin virtsassa ja 34 % ulosteessa. Muuttumattoman mirabegronin osuus virtsan radioaktiivisuudesta oli 45 %, mikä viittaa metaboliitteihin. Ulosteen radioaktiivisuus on pääasiassa peräisin muuttumattomasta mirabegronista.

Ikä

Mirabegronin ja sen metaboliittien C_{max} - ja AUC -arvot toistuvien suun kautta otettujen annosten jälkeen olivat iäkkäillä vapaaehtoisilla (≥ 65 vuotta) samanlaiset kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (18–45 vuotta).

Sukupuoli

C_{max} - ja AUC -arvot ovat keskimäärin 40–50 % suuremmat naisilla kuin miehillä. C_{max} - ja AUC -arvojen erot sukupuolten välillä johtuvat kehon painossa ja biologisessa hyötyosuudessa ilmenevistä eroista.

Rotu

Rotu ei vaikuta mirabegronin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun 100 mg Betmigaa annettiin kerta-annoksena vapaaehtoisille koehenkilöille, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 60–89 ml/min/1,73 m²), mirabegronin keskimääräiset C_{max} - ja AUC -arvot suurensivat 6 % ja 31 % verrattuna vapaaehtoisiin, joiden munuaisten toiminta oli

normaalia. Vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m²), C_{max}- ja AUC-arvot suurensivat vastaavasti 23 % ja 66 %. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m²), keskimääräiset C_{max}- ja AUC-arvot olivat 92 % ja 118 % suuremmat. Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min/1,73 m² tai hemodialyysia tarvitsevat potilaat).

Maksan vajaatoiminta

Kun 100 mg Betmigaa annettiin kerta-annoksena vapaaehtoisille koehenkilöille, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A), mirabegronin keskimääräiset C_{max}- ja AUC-arvot suurensivat 9 % ja 19 % verrattuna vapaaehtoisiin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

Vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), keskimääräiset C_{max}- ja AUC-arvot olivat 175 % ja 65 % suuremmat. Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu toksisuuden kohde-elimä, jotka vastaavat kliinisiä havaintoja. Rotilla todettiin ohimenevää maksaentsyymien nousua ja muutoksia hepatosyyteissä (nekroosi ja glykogeenipartikkeleiden väheneminen). Rotilla, kaneilla, koirilla ja apinoilla todettiin sykkeen nousua. Geenitoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei ole ilmennyt geenitoksisia eikä karsinogeenisiä vaikutuksia *in vivo*.

Hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu melkein tappavilla annoksilla (vastaava annos ihmisellä oli 19 kertaa ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (MHRD) suurempi). Kaneille tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa raportoitiin sydämen epämuodostumia (aortan laajentumista, sydämen suurentumista) koskevia keskeisiä löydöksiä (systemiset altistustasot 36-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Lisäksi kaneilla todettiin epämuodostumia keuhkoissa (puuttuva keuhkon lisälohko) ja lisääntynyttä implantaation jälkeistä munasolujen tuhoutumista (systemiset altistustasot 14-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Rotilla kuvattiin korjautuvaan luutumiseen liittyviä vaikutuksia (aaltoilevat kylkiluut, viivästynyt luutuminen, vähentynyt rintalastaan luutuneiden kylkiluiden määrä, vähentynyt luutuneiden kämmenluiden tai jalkapöytäluiden määrä) (systemiset altistustasot 22-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Havaittu alkioon ja sikiöön kohdistuva toksisuus ilmeni annoksilla, jotka liittyvät emoon kohdistuvaan toksisuuteen. Kaneilla todettujen, sydämeen ja verisuoniin liittyvien epämuodostumien todettiin välittyvän beeta-1-adrenoreseptorin aktivaation kautta.

Radioaktiivisella merkkiaineella merkityllä mirabegronilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kantayhdiste ja/tai sen metaboliitit erittyvät rottien maitoon tasoilla, jotka olivat noin 1,7 kertaa suuremmat kuin plasmatasot neljä tuntia antamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

Makrogoli 8 000 ja 2 000 000
Hydroksipropyyliselluloosa
Butyylihydroksitolueeni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Betmiga 25 mg depottabletit
Hypromelloosi 2910, 6 mPa.s
Makrogoli 8 000

Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Betmiga 50 mg depottabletit
Hypromelloosi 2910, 6 mPa.s
Makrogoli 8 000
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Kesto aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tai 200 tablettia.
HDPE-purkit, joissa on polypropeeni(PP)-turvasuljin ja kuivausaineena silikageeliä; purkeissa on 90 tablettia. Kotelossa on yksi purkki.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/809/001- 018

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP/KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA (VASTAAVAT) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 25 mg depottabletti
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 depottablettia
20 depottablettia
30 depottablettia
50 depottablettia
60 depottablettia
90 depottablettia
100 depottablettia
200 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena. Ei saa murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

betmiga 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO/LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 50 mg depottabletti
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 depottablettia
20 depottablettia
30 depottablettia
50 depottablettia
60 depottablettia
90 depottablettia
100 depottablettia
200 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena. Ei saa murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

betmiga 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 25 mg depottabletti
mirabegroni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 50 mg depottabletti
mirabegroni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO/PURKKIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 25 mg depottabletti
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena. Ei saa murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Käytettävä 6 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/809/007

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

betmiga 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO/PURKKIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 50 mg depottabletti
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena. Ei saa murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Käytettävä 6 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/809/014

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

betmiga 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 25 mg depottabletti
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena. Ei saa murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Käytettävä 6 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/809/007

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 50 mg depottabletti
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena. Ei saa murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:
Käytettävä 6 kuukauden kuluessa purkin avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/809/014

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Betmiga 25 mg depottabletit

Betmiga 50 mg depottabletit

mirabegroni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Betmiga on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Betmiga-valmistetta
3. Miten Betmiga-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Betmiga-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Betmiga on ja mihin sitä käytetään

Betmiga-valmisteen vaikuttava aine on mirabegroni. Se on virtsarakon lihaksia rentouttava aine (ns. beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti), joka hillitsee yliaktiivisen rakon toimintaa ja hoitaa siihen liittyviä oireita.

Betmiga-valmistetta käytetään aikuisille yliaktiivisen rakon oireisiin, joita ovat mm.:

- äkillinen virtsaamistarve (virtsapakko)
- tihentynyt virtsaamistarve (tiheävirtsaus)
- kyvyttömyys kontrolloida rakon tyhjenemistä (pakkoinkontinenssi)

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Betmiga-valmistetta

Älä ota Betmiga-valmistetta

- jos olet allerginen mirabegronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on erittäin korkea kontrolloimaton verenpaine.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Betmiga-valmistetta:

- jos sinulla on vaikeuksia tyhjentää virtsarakkosi, jos sinulla on heikko virtsasuihku, tai jos käytät muita lääkkeitä, kuten antikolinergeja, yliaktiivisen rakon hoitoon
- jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja. Lääkärisi saattaa joutua pienentämään annostasi tai hän saattaa pyytää sinua olemaan ottamatta Betmiga-valmistetta, erityisesti silloin, jos käytät muita lääkkeitä, kuten itrakonatsolia, ketokonatsolia (sieni-infektiot), ritonaviiria (HIV/AIDS) tai klaritromysiiniä (bakteeri-infektiot). Kerro lääkärille käyttämistäsi lääkkeitä.
- jos sinulla on EKG:hen (sydänkäyrään) liittyviä poikkeavuuksia, jotka tunnetaan QT-ajan pidentymisenä tai käytät sellaista lääkettä, jonka tiedetään aiheuttavan tätä, esim.
 - o sydämen rytmihäiriöihin käytettävät lääkkeet, kuten kinidiini, sotaloli, prokainamidi, ibutilidi, flekainidi, dofetilidi ja amiodaroni;
 - o allergiseen nuhaan käytettävät lääkkeet;

- psykoosilääkkeet (psyykkisiin sairauksiin käytettävät lääkkeet), kuten tioridatsiini, mesoridatsiini, haloperidoli ja klooripromatsiini;
- infektiolääkkeet, kuten pentamidiini, moksifloksasiini, erytromysiini ja klaritromysiini.

Mirabegron voi aiheuttaa verenpaineen nousua, tai pahentaa verenpainettasi, jos olet aiemmin kärsinyt korkeasta verenpaineesta. On suositeltavaa, että lääkäri tarkistaa verenpaineesi mirabegronilääkityksen aikana.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille, koska Betmiga-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole todettu.

Muut lääkevalmisteet ja Betmiga

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Betmiga saattaa vaikuttaa muihin lääkkeisiin, ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

- Kerro lääkärille, jos käytät tioridatsiinia (psyykkiseen sairauteen käytettävä lääke), propafenonia tai flekainidia (rytmihäiriölääkkeitä), imipramiinia tai desipramiinia (masennuslääkkeitä). Näiden lääkkeiden vuoksi lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostusta.
- Kerro lääkärille, jos käytät digoksiinia (sydämen vajaatoimintaan tai rytmihäiriöihin käytettävä lääke). Lääkäri seuraa tämän lääkkeen pitoisuutta veressä. Jos arvo on raja-arvojen ulkopuolella, lääkärisi saattaa muuttaa digoksiiniannosta.
- Kerro lääkärille, jos käytät dabigatraanieteksiläattia (lääke, jota käytetään pienentämään aivoveritulpan ja muiden veritulppien riskiä aikuispotilailla, joilla on sydämen rytmihäiriöitä (eteisvärinä) ja muita riskitekijöitä). Lääkäri saattaa joutua muuttamaan tämän lääkkeen annostusta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sinun ei pidä ottaa Betmiga-valmistetta.

Jos imetat, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen ottoa. On todennäköistä, että tämä lääke erittyy äidinmaitoon. Sinun tulee yhdessä lääkärisi kanssa päättää, otatko Betmiga-valmistetta vai imetätkö. Sinun ei pitäisi tehdä molempia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei ole näyttöä siitä, että tämä lääke vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

3. Miten Betmiga-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 50 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä. Jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja, lääkärisi saattaa joutua pienentämään annoksesi yhteen 25 mg:n tablettiin suun kautta kerran päivässä. Sinun tulee ottaa lääke nesteen kera ja niellä tabletti kokonaisuutena. Älä murskaa tai pureskele tablettia. Betmiga voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Betmiga-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinulle on neuvottu tai jos joku muu on vahingossa ottanut sinun tablettejasi, ota yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaalaan neuvojen saamista varten.

Yliannoksen oireita voivat olla voimistuneet sydämenlyönnit, nopeutunut syke tai kohonnut verenpaine.

Jos unohdat ottaa Betmiga-valmistetta

Jos unohdat ottaa tämän lääkkeen, ota unohtunut annos niin pian kuin muistat. Jos seuraavaan annokseen on alle 6 tuntia, jätä annos väliin ja jatka lääkkeen ottamista normaalin aikataulun mukaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos olet unohtanut useita annoksia, kerro tästä lääkärillesi ja noudata hänen antamia ohjeita.

Jos lopetat Betmiga-valmisteen oton

Älä lopeta Betmiga-valmisteen käyttöä heti, vaikka et huomaisikaan välitöntä vaikutusta. Virtsarakon mukautuminen saattaa viedä aikaa. Jatka tablettien ottamista. Älä lopeta niiden käyttöä, vaikka virtsarakon tila paranee. Hoidon lopettaminen saattaa johtaa yliaktiivisen rakon oireiden palaamiseen.

Älä lopeta Betmiga-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa, sillä yliaktiivisen rakon oireet saattavat palata.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimpana haittavaikutuksena saattaa ilmetä epäsäännöllinen sydämensyke (eteisvärinä). Tämä on harvinainen haittavaikutus (saattaa esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta), mutta jos tämä haittavaikutus ilmenee, lopeta lääkkeen käyttö heti ja hakeudu nopeasti hoitoon.

Jos sinulla on päänsärkyä, erityisesti äkillistä, migreenityyppistä (jyskyttävää) päänsärkyä, kerro tästä lääkärille. Tämä saattaa olla merkki vaarallisen korkeasta verenpaineesta.

Muut haittavaikutukset:

Yleiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10:stä)

- nopeutunut sydämensyke (takykardia)
- tulehdus virtsaa kuljettavissa kudoksissa (virtsatieinfektiot)
- pahoinvointi
- ummetus
- päänsärky
- ripuli
- heitehuimaus

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 100:sta)

- virtsarakkotulehdus (kystiitti)
- sydämen sykkinnän tunteminen (sydämentykytys)
- emätintulehdus
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia)
- mahatulehdus (gastriitti)
- nivelten turpoaminen
- ulkosynnyttimien tai emättimen kutina (vulvovaginaalinen kutina)
- kohonnut verenpaine
- maksaentsyymien kohoaminen (GGT, ASAT ja ALAT)
- kutina, ihottuma tai nokkosrokko (urtikaria, ihottuma, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutina)

Harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 1 000:sta)

- silmäluomien turpoaminen (silmluomien ödeema)
- huulten turpoaminen (huulten ödeema)
- nesteen kertymisestä aiheutuva ihon syvempien kerrosten turpoaminen, jota voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, esim. kasvoissa, kielessä tai nielussa ja joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (angioedeema)
- pienet, purppuranväriset täplät iholla (purppura)
- pienten verisuonten tulehdus, lähinnä iholla (leukosytoklastinen vaskuliitti)
- kyvyttömyyttä tyhjentää virtsarakkoa kokonaan (virtsaumpi)

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10 000:sta)

- verenpaine kriisi

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- unettomuus
- sekavuus

Betmiga saattaa lisätä mahdollisuutta ettet saa tyhjennettyä virtsarakkoasi, jos sinulla on virtsarakon ulosvirtauseste tai jos käytät muita lääkkeitä yliaktiivisen rakon hoitoon. Kerro lääkärille heti, jos et pysty tyhjentämään virtsarakkoasi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Betmiga-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, läpipainopakkauksessa tai purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen tabletit ovat käyttökelpoisia 6 kuukauden ajan.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Betmiga sisältää

- Vaikuttava aine on mirabegroni.
Betmiga 25 mg depottabletit
Yksi tabletti sisältää 25 mg mirabegronia.
Betmiga 50 mg depottabletit
Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: makrogolit, hydroksiopropyyliselluloosa, butyylihydroksitolueeni,

magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) (vain 25 mg:n tabletti)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Betmiga 25 mg depottabletit ovat soikeita, ruskeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on samalla puolella kohokuviona yrityksen logo ja merkintä ”325”.

Betmiga 50 mg depottabletit ovat soikeita, keltaisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on samalla puolella kohokuviona yrityksen logo ja merkintä ”355”.

Betmiga on saatavana alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa, joissa on 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tai 200 tablettia sekä HDPE-purkeissa, joissa on silikageelikuivausainetta ja turvasuljin; purkeissa on 90 tablettia.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä omassa maassasi. Purkkipakkaus ei välttämättä ole myynnissä omassa maassasi.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB

Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s

Tlf: +45 43 430355

Malta

E.J. Busuttill Ltd.

Tel: +356 21447184

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel.: +49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti

Biocodex OÜ

Taani

Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma

Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Tel.: +43 (0)1 8772668

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 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt mirabegronia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija on arvioinut kumulatiivisesti sekavuustilatapaukset käyttämällä ylemmän tason ryhmätermiä deliria (mukaan lukien sekavuus). Tunnistetuista 138 tapauksesta myyntiluvan haltija ei pitänyt ainoatakaan indeksitapauksena, ja vain 55 tapausta luokiteltiin informatiivisiksi. Näistä informatiivisista tapauksista vain 14 kuvattiin yksityiskohtaisesti, sillä niitä pidetään informatiivisina positiivisina tapauksina. Näistä tapauksista yhdeksässä potilaan sekavuusoireet alkoivat viikon kuluessa mirabegronin käytön aloittamisesta, ja kaikilla heillä oireet loppuivat, kun käyttö lopetettiin. He toipuivat lyhyessä ajassa mirabegronin käytön lopettamisen jälkeen. Mukana oli myös tapaus, jossa potilaalla vahvistettiin oireiden palaaminen, kun mirabegronin käyttö aloitettiin uudelleen kolmesti. Lisäksi niiden tapausten joukossa, joiden myyntiluvan haltija arvioi olevan informatiivisia sekoittavia tapauksia, on tapaus, jossa potilaan sekavuus paheni 2 päivää mirabegronin käytön aloittamisen jälkeen. Potilastiedoissa oli vastaava tapaus 2 kuukautta ennen raportoitua tapausta, mirabegronin käytön aloittamisen jälkeen.

Sekavuustila oli kumulatiivisesti ja yhteenvetotaulukoiden mukaan useimmin raportoitu vakava psyykinen häiriö (37 raportoitua vakavaa tapausta, 18,5 % kaikista raportoiduista vakavista psyykkisistä häiriöistä).

Yhteenvetona voidaan todeta, että vaikka suurimmalla osalla potilaista oli aiempia sairauksia tai muita samanaikaisia lääkityksiä, jotka voivat aiheuttaa sekavuustilaa, muutamissa tapauksissa oireet alkoivat nopeasti ja loppuivat mirabegronin käytön loppuessa. Lisäksi oli kaksi tapausta, joissa oireet palasivat, kun käyttö aloitettiin uudelleen (yksi vahvistettu ja yksi epäilty tapaus). Useimmat potilaat ovat EudraVigilancen analyysijärjestelmän (EVDAs) tietojen mukaan iäkkäitä, mutta mukana on muitakin kuin iäkkäitä potilaita. Lisäksi mirabegronin käyttö on PSUR:issa esitettyjen, valmisteen markkinoilletulon jälkeistä käyttöä koskevien tietojen mukaan yleistä iäkkäillä potilailla.

Tämän vuoksi tietojen arvioinnin perusteella sekavuustila pitää lisätä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8, esiintymistiheytenä tuntematon.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Mirabegronia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että mirabegronia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.