

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Betmiga 25 mg retard tabletta  
Betmiga 50 mg retard tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Betmiga 25 mg retard tabletta  
25 mg mirabegron tablettánként.

Betmiga 50 mg retard tabletta  
50 mg mirabegron tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta

Betmiga 25 mg retard tabletta  
Ovális, barna színű tabletta, az egyik oldalon logóval és ugyanazon az oldalon „325” feliratú mélynyomással.

Betmiga 50 mg retard tabletta  
Ovális, sárga színű tabletta, az egyik oldalon logóval és ugyanazon az oldalon „355” feliratú mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Sürgető vizelési inger, gyakori vizelési inger és/vagy késztetéses inkontinencia tüneti kezelése hiperaktív hólyag szindrómában szenvedő (OAB) felnőtt betegek kezelésére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

#### Felnőttek (ideértve az idős betegeket is)

Az ajánlott adag 50 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül.

#### Különleges populációk

#### *Vese- és májkárosodás*

A Betmiga-t nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben (GFR < 15 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy hemodialízisre szoruló betegek), illetve súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél, így alkalmazása ezekben a betegpopulációkban nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alábbi táblázatban a napi adagolási javallatok kerültek feltüntetésre a károsodott vese- vagy májfunkciójú betegeknél, erős CYP3A-gátlók mellett vagy anélkül (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

**1.táblázat: Napi adagolási ajánlás vese- vagy májműködési zavarban szenvedő betegek részére erős CYP3A-gátlók mellett vagy azok nélkül**

		Erőteljes CYP3A-inhibitorok <sup>(3)</sup>	
		Inhibitor nélkül	Inhibitor mellett
Vesekárosodás <sup>(1)</sup>	Enyhe	50 mg	25 mg
	Közepesen súlyos	50 mg	25 mg
	Súlyos	25 mg	Nem ajánlott
Májkárosodás <sup>(2)</sup>	Enyhe	50 mg	25 mg
	Közepesen súlyos	25 mg	Nem ajánlott

1. Enyhe: GFR 60–89 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>; közepesen súlyos: GFR 30–59 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>; súlyos: GFR 15–29 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Enyhe: Child-Pugh A stádium; Közepesen súlyos: Child-Pugh B stádium.
3. Erős CYP3A-inhibitorok, lásd 4.5 pont.

*Nem*

A nemtől függően a dózis módosítása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

A mirabegron biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A tablettát folyadékkal, egészben lenyelve kell bevenni, és nem szabad szétrágni, félbetörni vagy összetörni. Étellel együtt vagy attól függetlenül is bevehető.

**4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Olyan súlyos, nem kontrollált hipertónia, ahol a szisztolés vérnyomás  $\geq 180$  Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás  $\geq 110$  Hgmm.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Vesekárosodás

A Betmiga-t nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben (GFR < 15 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy hemodialízisre szoruló betegek) szenvedő betegeknél, ennél fogva alkalmazása nem ajánlott ebben a betegpopulációban. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (GFR 15–29 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) esetében csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Egy farmakokinetikai vizsgálat alapján (lásd 5.2 pont) ebben a populációban 25 mg-ra ajánlott csökkenteni az adagot. A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott olyan, súlyosan károsodott vesefunkciójú betegek (GFR 15–29 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) esetében, akik egyidejűleg erős hatású CYP3A-gátlókat is kapnak (lásd 4.5 pont).

Májkárosodás

A Betmiga-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium), ennél fogva alkalmazása nem ajánlott ebben a betegpopulációban. E gyógyszer alkalmazása nem ajánlott olyan, közepesen súlyosan károsodott májfunkciójú betegek (Child-Pugh B stádium) esetében, akik egyidejűleg erős hatású CYP3A-gátlókat is kapnak (lásd 4.5 pont).

## Hypertonia

A mirabegron megemelheti a vérnyomást. A vérnyomást meg kell mérni a kezelés megkezdésekor és időközönként a mirabegron-kezelés alatt, különösen magas vérnyomásos betegeknél.

A 2-es stádiumú hypertóniával (szisztolés vérnyomás  $\geq 160$  Hgmm vagy diasztolés vérnyomás  $\geq 100$  Hgmm) kapcsolatban adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre.

### A QT-szakasz veleszületett vagy szerzett megnyúlásában szenvedő betegek

Klinikai vizsgálatokban a terápiás adagokban alkalmazott Betmiga-ról nem mutatták ki, hogy klinikailag releváns QT-megnyúlást okozna (lásd 5.1 pont). Mivel azonban ezekbe a vizsgálatokba nem vontak be olyan betegeket, akiknek az anamnézisében QT-szakasz megnyúlás szerepel, vagy akik a QT-szakaszt köztudottan megnyújtó gyógyszereket szednek, a mirabegron hatása az ilyen betegeknél nem ismert. Óvatosság szükséges, ha a mirabegront ilyen betegeknél alkalmazzák.

### Húgyhólyag kimeneti elzáródásban szenvedő betegek és hiperaktív húgyhólyag szindróma miatt antimuszkarin hatású gyógyszereket szedő betegek

Posztmarketing vizsgálatok tapasztalataiként húgyhólyag kimenet elzáródásban (BOO) és hiperaktív húgyhólyag szindróma kezelésére antimuszkarin gyógyszereket szedő betegek esetében, a mirabegron szedése során vizeletretenciót jelentettek. A kontrollos klinikai biztonságossági vizsgálat nem igazolta a vizeletretenció fokozódását húgyhólyag kimenet elzáródásban Betmiga-kezelés alatt álló betegeknél, azonban klinikailag jelentős húgyhólyag kimenet elzáródás esetén a Betmiga-t óvatosan kell alkalmazni. A Betmiga-t óvatosan kell alkalmazni hiperaktív húgyhólyag szindróma miatt antimuszkarin gyógyszereket szedő betegek esetében is.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### In vitro adatok

A mirabegron szállítása és metabolizmusa többféle útvonalon zajlik. A mirabegron a citokróm P450 (CYP) 3A4, a CYP2D6, a butiril-kolineszteráz, az uridin-difoszfó-glükuronozil-transzferázok (UGT-k), az efflux transzporter P-glikoprotein (P-gp), valamint az OCT1, OCT2 és OCT3 influx organikus kation transzporterek (OCT-k) szubsztrátja. Humán májmikroszómákkal és rekombináns humán CYP enzimekkel végzett mirabegron vizsgálatokban kimutatták, hogy a mirabegron közepes fokban és időfüggő módon gátolja a CYP2D6-ot, a CYP3A-nak pedig gyenge inhibitora. Magas koncentrációkban a mirabegron gátolta a P-gp által mediált gyógyszertranszportot.

### In vivo adatok

#### *Gyógyszerkölsönhatások*

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a mirabegron farmakokinetikájára gyakorolt hatását, illetve a mirabegronnak egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatását egyszeri és többszöri adagos vizsgálatokban tanulmányozták. A legtöbb esetben a gyógyszer kölsönhatást orálisan alkalmazott, szabályozott felszívódású (OCAS) tabletták formájában alkalmazott 100 mg mirabegronnal végezték. A metoprolollal, illetve metforminnal végzett kölsönhatás-vizsgálatokban a mirabegront azonnali hatóanyag-felszabadulású (IR) 160 mg-os tabletták formájában alkalmazták.

A CYP izoenzimek vagy transzporterek valamelyikét gátló, indukáló vagy ezeknek szubsztrátumként szolgáló gyógyszerek és a mirabegron között várhatóan nem alakul ki klinikailag releváns gyógyszerinterakció, kivéve a mirabegronnak a CYP2D6 szubsztrátumok metabolizmusára gyakorolt inhibitoros hatását.

#### *Enzimgátlók hatása*

Egészséges önkénteseknél a mirabegron-expozíció (AUC) 1,8-szeresére emelkedett egy erőteljes CYP3A/P-gp-gátló, a ketokonazol jelenlétében. Nincs szükség adagmódosításra, ha a Betmiga-t

CYP3A- és/vagy P-gp-gátlókkal kombinációban alkalmazzák. Az olyan enyhén vagy közepesen súlyos mértékben károsodott vesefunkciójú (GFR 30–89 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy enyhén károsodott májfunkciójú betegeknel (Child-Pugh A stádium) azonban, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat, pl. itrakonazol, ketokonazol, ritonavirt vagy klaritromicint kapnak, az ajánlott dózis 25 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül alkalmazva (lásd 4.2 pont). A Betmiga adása nem ajánlott olyan, súlyosan károsodott vesefunkciójú (GFR 15–29 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy közepesen károsodott májfunkciójú (Child-Pugh B stádium) betegeknel, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat is kapnak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### *Enziminduktorok hatása*

A CYP3A vagy P-gp enzimeket indukáló hatóanyagok csökkentik a mirabegron plazmakoncentrációit. Nincs szükség a mirabegron adagjának módosítására, ha terápiás adagokban adott rifampicinnel vagy egyéb CYP3A- vagy P-gp-induktorokkal együtt alkalmazzák.

#### *CYP2D6 polimorfizmus*

A CYP2D6 genetikai polimorfizmusa kevésbé befolyásolja a mirabegronnal szembeni átlagos plazmaexpozíciót (lásd 5.2 pont). A mirabegron várhatóan nem lép kölcsönhatásba az ismert CYP2D6-gátlókkal, és ezt nem is vizsgálták. Nincs szükség a mirabegron adagjának módosítására CYP2D6-gátlókkal történő egyidejű adagolás esetén, illetve gyenge CYP2D6 metabolizáló betegeknel.

#### *A mirabegron hatása a CYP2D6 szubsztrátokra*

Egészséges önkénteseknél a mirabegron közepes fokban indukálta a CYP2D6 enzimet, és a mirabegron szedés abbahagyása után a CYP2D6 aktivitás 15 napon belül helyreáll. Az azonnali hatóanyagleadású mirabegron napi egyszeri, több napon át történő alkalmazása egyetlen metoprolol adagnál a C<sub>max</sub> 90%-os és az AUC 229%-os emelkedését okozta. A mirabegron napi egyszeri, több napon át történő alkalmazása egyetlen dezipramin adagnál a C<sub>max</sub> 79%-os és az AUC 241%-os emelkedését okozta.

Elővigyázatosság szükséges, ha a mirabegront olyan, szűk terápiás indexű, és a CYP2D6 enzim által jelentős mértékben metabolizált gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, mint pl. a tioridazin, az 1C típusú antiarrhythmiaszerek (pl. flekainid, propafenon) és a triciklikus antidepresszánsok (pl. imipramin, dezipramin). Elővigyázatosság szükséges olyan esetekben is, amikor a mirabegront egyénileg beállított adagban alkalmazott CYP2D6 szubsztrátumokkal együtt alkalmazzák.

#### *A mirabegron hatása a transzporterekre*

Mirabegron a P-gp gyenge gátlója. Egészséges önkénteseknél a mirabegron 29%-kal emelte az egyik P-gp szubsztrát, a digoxin C<sub>max</sub>-értékét, és 27%-kal az AUC-értékét. Azoknak a betegeknek, akik kombinációban kezdik el szedni a mirabegront és a digoxint, kezdetben a digoxin legkisebb adagját kell rendelni. A digoxin szérumkoncentrációit ellenőrizni kell, és a kívánt klinikai hatás elérése érdekében az értékek alapján kell beállítani a digoxin adagját. A mirabegron lehetséges P-gp-gátló hatását figyelembe kell venni akkor is, ha a Betmiga-t érzékeny P-gp szubsztrátumokkal, pl. dabigatránnal kombinációban alkalmazzák.

#### *Egyéb interakciók*

Nem találtak klinikailag releváns kölcsönhatásokat, amikor a mirabegront terápiás adagú szolifenacinnal, tamszulozinnal, warfarinnal, metforminnal vagy etinilösztadiolt és levonorgesztrelt tartalmazó, kombinált orális fogamzásgátló készítménnyel egyidejűleg alkalmazták. Az adag módosítása nem javasolt.

A gyógyszerek közötti kölcsönhatás okozta fokozott mirabegron-expozíció a pulzusszám növekedésével társulhat.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes korú nők

A Betmiga nem ajánlott fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes korú nőknek.

### Terhesség

A Betmiga várandós vagy szoptató nőknél végzett alkalmazásáról korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A készítmény alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

A mirabegron kiválasztódik a rágcsálók anyatejébe, ennél fogva várhatóan a humán anyatejben is megjelenik (lásd 5.3 pont). Embereknél nem végeztek vizsgálatokat a mirabegron tejtermelésre kifejtett hatásának, jelenlétének a humán anyatejben, vagy a szoptatott csecsemőre kifejtett hatásának meghatározására.

A Betmiga alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

### Termékenység

Állatoknál nem mutattak ki mirabegron-kezeléssel kapcsolatos hatást a terménységre (lásd 5.3 pont). A mirabegron hatását a humán terménységre nem állapították meg.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Betmiga nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A Betmiga biztonságosságát 8433 hiperaktív hólyag szindrómában (OAB) szenvedő betegnél mérték fel, akik közül 5648 beteg legalább egy mirabegron adagot kapott a II./III. fázisú klinikai programban, 622 beteg pedig legalább 1 évig (365 napig) kapta a Betmiga-t. A három 12 hetes, III. fázisú, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban a betegek 88%-a befejezte a gyógyszerrel végzett kezelést, 4%-uk pedig nemkívánatos események miatt abbahagyta a gyógyszer szedését. A mellékhatások többnyire enyhék és közép súlyosak voltak.

A három 12 hetes, III. fázisú kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban 50 mg Betmiga-val kezelt betegek esetében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a tachycardia és a húgyúti fertőzések voltak. A tachycardia előfordulási gyakorisága 1,2% volt az 50 mg Betmiga-t kapó betegeknél. Tachycardia miatt az 50 mg Betmiga-t kapó betegek 0,1% hagyta abba a gyógyszer szedését. A húgyúti fertőzés előfordulási gyakorisága 2,9% volt az 50 mg mirabegront kapó betegeknél. Húgyúti fertőzés miatt egyetlen, 50 mg Betmiga-t szedő betegnél sem kellett megszakítani a gyógyszer szedését. A súlyos mellékhatások között pitvarfibrilláció is előfordult (0,2%-ban).

Az 1 éves (hosszú távú) aktív kontrollos (muszkarin-antagonista) vizsgálatban megfigyelt mellékhatások fajtájukat és súlyosságukat tekintve hasonlóak voltak a három, 12 hetes, III. fázisú, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban megfigyelt mellékhatásokhoz.

## A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a három, 12 hetes, III. fázisú, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban megfigyelt mirabegron mellékhatásokat tüntettük fel.

A mellékhatások gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Húgyúti fertőzés	Hüvelyi fertőzés Cystitis			
Pszichiátriai kórképek					Insomnia* Zavart állapot*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás* Szédülés*				
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Szemhéjödéma		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Palpitatio Pitvarfibrilláció			
Érbetegségek és tünetek				Hypertoniás krízis*	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger* Székrekedés* Hasmenés*	Dyspepsia Gastritis	Ajaködéma		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Urticaria Bőrkiütés Macularis bőrkiütés Papularis bőrkiütés Pruritus	Leukocytoclasticus vasculitis Purpura Angiooedema*		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Duzzadt ízületek			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vizeletretentio*		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Pruritus vulvovaginalis			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Vérnyomás-emelkedés Megemelkedett GGT			



		Megemelkedett AST Megemelkedett ALT			
--	--	--	--	--	--

\*Posztmarketing tapasztalatok alapján

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túladagolás**

A mirabegron legfeljebb 400 mg-os egyszeri adagban alkalmazták egészséges önkénteseknél. Ebben az adagban a következő mellékhatásokról számoltak be: palpítatio (6-ból 1 alany esetében) és 100/perces értéket meghaladó pulzusszám-emelkedés (6-ból 3 alany esetében). A legfeljebb 300 mg-os napi dózisban 10 napon át egészséges önkénteseknél alkalmazott többszöri mirabegron adagok pulzusszám- és vérnyomás-emelkedést okoztak.

Túladagolás esetén tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni. Túladagolás esetében ajánlatos ellenőrizni a pulzusszámot, vérnyomást és EKG-t.

### **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

#### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, húgyúti görcsoldó, ATC kód: G04BD12.

#### Hatásmechanizmus

A mirabegron nagyhatású és szelektív béta-3-adrenerg-receptor agonista. A mirabegron a húgyhólyag simaizom ellazulását okozta patkány és humán szövetizolátumokban, továbbá megemelkedett ciklikus adozin-monofoszfát (cAMP) koncentrációkat a patkánytól származó húgyhólyagszövetben, valamint húgyhólyag ellazító hatást eredményezett a patkány húgyhólyag funkcionális modellekben. A húgyhólyag hiperaktivitást mintázó patkánymodellekben a mirabegron fokozta az egyes vizeletürítések során kiürített vizeletmennyiséget, és csökkentette a nem ürítési kontrakciók gyakoriságát, anélkül, hogy befolyásolta volna a vizeletürítési nyomást vagy a reziduális vizeletmennyiséget. Egy majommodellben a mirabegron a vizeletürítési gyakoriság csökkenését eredményezte. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a mirabegron a húgyhólyag béta-3-adrenerg receptortainak stimulálásával javítja a vizelettárolási funkciót.

A vizelettárolási fázisban, mialatt a vizelet felgyülemlik a hólyagban, a szimpatikus idegi stimuláció van túlsúlyban. Az idegvégződésekből noradrenalin szabadul fel, ami főként a béta-adrenerg receptorok aktiválódásához vezet a húgyhólyag izomzatban, a húgyhólyag simaizomzatának elernyedését okozva. A vizeletürítési fázisban a hólyag túlnyomórészt paraszimpatikus idegrendszeri szabályozás alatt áll. A kismencedei idegvégződésekből felszabaduló acetilkolin stimulálja az M2 és M3 kolinerg-receptorokat, a húgyhólyag összehúzódását eredményezve. Az M2 útvonal aktiválása egyben gátolja a béta-3-adrenerg receptorok indukálta cAMP-szint emelkedést. Ezért a béta-3-adrenerg receptor stimuláció nem gátolhatja az ürítési folyamatot. Ezt a tényt igazolták részleges urethralis elzáródásban szenvedő patkányoknál, amikor a mirabegron csökkentette a nem ürítési összehúzódások gyakoriságát, anélkül, hogy befolyásolta volna az egyes vizeletürítések alkalmával kiürített mennyiséget, az ürítési nyomást vagy a reziduális vizeletmennyiséget.

## Farmakodinámiai hatások

### *Urodinamika*

Alsó húgyúti tünetekben (LUTS), illetve húgyhólyag kimeneti elzáródásban (BOO) szenvedő férfiaknál 50 mg-os és 100 mg-os adagokban naponta egyszer 12 héten át alkalmazott Betmiga nem volt hatással a cisztometriai paraméterekre, és egyben biztonságos és jól tolerálható volt. Ebben a LUTS és BOO betegségekben szenvedő 200 férfibeteggel végzett urodinámiai vizsgálatban maximális áramlási sebesség mellett meghatározták a mirabegronnak a maximális áramlási sebességre és a detrusor nyomásra gyakorolt hatását. Az 50 mg-os és 100 mg-os adagokban naponta egyszer, 12 héten át alkalmazott mirabegron maximális áramlási sebesség mellett nem befolyásolta kedvezőtlenül a maximális áramlási sebességet és a detrusor nyomást. Ebben a LUTS/BOO betegségben szenvedő férfiakkal végzett klinikai vizsgálatban az ürítés utáni reziduális térfogat (ml) módosított átlagos (SE) változása a kiindulási érték és a kezelés végi érték között 0,55 (10,702) volt a placebo esetében, 17,89 (10,190) a 50 mg mirabegront szedő csoportban és 30,77 (10,598) a 100 mg-os mirabegron-kezelési csoportban.

### *A QT-szakaszra kifejtett hatás*

Az 50 mg-os vagy 100 mg-os adagokban alkalmazott Betmiga nem volt hatással a pulzusszámhoz egyénileg korrigált QT-szakaszra (QTcI szakasz), sem a nem szerinti csoportban végzett, sem az általános értékelés során.

Egy részletes QT (TQT) vizsgálatban (n = 164 egészséges férfi önkéntes és n = 153 egészséges női önkéntes, átlag életkor = 33 év) a javasolt adagban (50 mg naponta egyszer) valamint két szupraterápiás (100 és 200 mg naponta egyszer) adagban alkalmazott, ismételt orális adagolásának QTcI-szakaszra kifejtett hatását vizsgálták. A szupraterápiás adagok a terápiás adaghoz képest sorrendben körülbelül 2,6-szeres, illetve 6,5-szeres expozíciót jelentenek. Pozitív kontrollként egyetlen 400 mg-os moxifloxacin adagot használtak. A mirabegron és a moxifloxacin minden egyes dózisszintjét külön kezelési karokon értékelték, amelyek mindegyike placebo-kontrollal rendelkezett (párhuzamos keresztezett elrendezés). Az 50 mg-os és 100 mg-os adagban alkalmazott mirabegron mellett a QTcI-szakaszra vonatkozó egyoldalas 95%-os konfidencia-intervallum felső határa egyik időpontban, illetve férfiak és nők esetében sem haladta meg a 10 msec-ot a placebohoz viszonyított, legnagyobb átlagos párosított különbség esetében. A mirabegront 50 mg-os adagban szedő nők esetében QTcI-szakasz átlagos különbsége a placebohoz viszonyítva a bevételt követően 5 óra múlva 3,67 msec volt (az egyoldalu 95%-os KI felső határa 5,72 msec). Férfiaknál a különbség 2,89 msec volt (az egyoldalu 95%-os KI felső határa 4,90 msec). A 200 mg-os mirabegron adag mellett, a QTcI szakasz férfiaknál egyetlen időpontban sem haladta meg a 10 msec-ot, míg nők esetében az egyoldalu 95%-os konfidenciaintervallum felső határa a 0,5–6 óra között túllépte a 10 msec-ot, és a placebohoz viszonyított legnagyobb különbség 5 óra volt, amikor az átlagos hatás 10,42 msec volt (az egyoldalu 95%-os KI felső határa 13,44 msec). A QTcF és a QTcIf eredmények összhangban voltak a QTcI eredményekkel.

Ebben a TQT vizsgálatban a mirabegron dózisfüggő módon fokozta az EKG-n kimutatható szívfrekvenciát az 50 mg és 200 mg adag közötti vizsgálat tartományban. Egészséges alanyoknál a szívfrekvencia placebohoz viszonyított maximális különbsége 6,7/perc (az 50 mg-os mirabegron adag mellett) és 17,3/perc (200 mg-os mirabegron adag mellett) közötti tartományban mozgott.

### *A pulzusszámra és a vérnyomásra kifejtett hatás OAB-ban szenvedő betegeknél*

A három, 12 hetes, III. fázisú, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, a hiperaktív hólyag szindrómában (OAB) szenvedő betegeknél (átlagos életkor 59 év) naponta egyszer alkalmazott 50 mg Betmiga a placebohoz viszonyított átlagos különbséget kb. 1/perccel emelte meg a pulzusszám esetében, és kb. legfeljebb 1 Hgmm-el a szisztolés/diasztolés vérnyomás (SBP/DBP) esetében. A pulzusszám és vérnyomás változásai a gyógyszer elhagyása után reverzibilisek.

### *Az intraocularis nyomásra (IOP) kifejtett hatás*

Egészséges önkénteseknél a naponta egyszer alkalmazott 100 mg mirabegron 56 napos kezelés után nem emelte meg az IOP-t. Egy I. fázisú vizsgálatban, amelyben a Betmiga szemnyomásra (IOP) kifejtett hatását Goldmann-féle applanációs tonometria segítségével, 310 egészséges alanynál mérték fel, egyetlen 100 mg-os mirabegron adag placebohoz viszonyított hatása nem volt rosszabb a kezelési különbség elsődleges hatásossági végpontját illetően, a kiindulási és az 56. napi érték közötti átlagos változás tekintetében, az alanyok átlagos intraocularis nyomására vonatkozóan. A 100 mg-os mirabegron és a placebo közötti kezelési különbség kétoldalú 95%-os KI felső határa 0,3 Hgmm.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Betmiga hatásosságát a sürgető és gyakori vizeletürítési ingerrel járó, inkontinenciával társuló vagy anélküli hiperaktív húgyhólyag szindróma kezelésében három, III. fázisú, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 12-hetes klinikai vizsgálatban mérték fel. A vizsgálatba 59 éves átlag életkorú (tartomány: 18–95 év) nőket (72%) és férfiakat (28%) vontak be. A vizsgálati populáció kb. 48%-a még nem részesült antimuszkarin hatású kezelésben, míg a beteg 52%-át korábban már kezelték antimuszkarin típusú gyógyszerekkel. Az egyik vizsgálatban 495 beteg aktív kontrollt kapott (nyújtott hatóanyag-leadású tolterodin készítményt).

Az összetett elsődleges hatásossági végpontok a következők voltak: (1) a 24 óra alatt előforduló inkontinencia epizódok átlagának változása a kiindulási és a kezelés végi állapot között, (2) a 24 óra alatti vizeletürítések átlagának változása a kiindulási és a kezelésvégi állapot között, egy 3 napos vizeletürítési napló alapján. A mirabegron esetében statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást igazoltak a placebohoz viszonyítva az összetett elsődleges hatásossági végpontok és a másodlagos végpontok tekintetében egyaránt (lásd 2. és 3. táblázatokat).

**2. táblázat: Összetett elsődleges és kiválasztott másodlagos hatásossági végpontok a kezelés végén az egyesített vizsgálatokhoz**

Paraméter	Egyesített vizsgálatok (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Inkontinencia epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I) (kiegészített elsődleges)</b>		
n	878	862
Átlag kiindulási érték	2,73	2,71
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-1,10	-1,49
Átlag eltérés a placebótól† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-érték	--	< 0,001#
<b>Hólyagürítések átlagos száma 24 óránként (FAS) (kiegészített elsődleges)</b>		
n	1328	1324
Átlag kiindulási érték	11,58	11,70
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-1,20	-1,75
Átlag eltérés a placebótól† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-érték	--	< 0,001#
<b>Átlagosan ürített mennyiség (ml) hólyagürítésenként (FAS) (másodlagos)</b>		
n	1328	1322
Átlag kiindulási érték	159,2	159,0
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	9,4	21,4
Átlag eltérés a placebótól† (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-érték	--	< 0,001#
<b>Sürgösség átlagos szintje (FAS) (másodlagos)</b>		
n	1325	1323
Átlag kiindulási érték	2,39	2,42
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-0,15	-0,26
Átlag eltérés a placebótól† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-érték	--	< 0,001#
<b>Sürgösségi inkontinencia epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I) (másodlagos)</b>		
n	858	834
Átlag kiindulási érték	2,42	2,42
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-0,98	-1,38
Átlag eltérés a placebótól† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-érték	--	< 0,001#
<b>3-as vagy 4-es sürgösségi osztályú epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS) (másodlagos)</b>		
n	1324	1320
Átlag kiindulási érték	5,61	5,80
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-1,29	-1,93
Átlag eltérés a placebótól† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-érték	--	< 0,001#
<b>Kezelési elégedettség – vizuális analóg skála (FAS) (másodlagos)</b>		
n	1195	1189
Átlag kiindulási érték	4,87	4,82
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	1,25	2,01
Átlag eltérés a placebótól† (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-érték	--	< 0,001*

Az egyesített vizsgálatok a 046. (Európa / Ausztrália), a 047. (Észak-Amerika [ÉA]) és a 074. sz. (Európa/ÉA) vizsgálatokból álltak.

† Az alapértékre, nemre és vizsgálatra korrigált legkisebb négyzetes átlag.

\* Statisztikailag szignifikánsan jobb a placebóhoz viszonyítva 0,05 szint mellett, multiplicitási korrekció nélkül.

# Statisztikailag szignifikánsan jobb a placebóhoz viszonyítva 0,05 szint mellett, multiplicitási korrekcióval.

FAS: Teljes elemzési adatállomány (Full analysis set), minden tetszőlegesen kiválasztott beteg, aki legalább 1 adagot bevett a vizsgálat kettős-vak gyógyszeréből, és akiknek a kiindulási naplóban szerepeltek a hólyagürítési mérések adatait, továbbá, akiknél az alapérték-felmérés után legalább egyszer végeztek vizeletürítés mérést.

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplóban legalább 1 inkontinencia epizódja szerepel.

CI: Konfidencia intervallum

**3. táblázat: Összetett elsődleges és kiválasztott másodlagos hatásossági végpontok a kezelés végén a 046-os, 047-es és 074-es sz. vizsgálatok esetén**

Paraméter	046. sz. vizsgálat			047. sz. vizsgálat		074. sz. vizsgálat	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Inkontinencia epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I) (kiegészített elsődleges)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Átlag kiindulási érték	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Átlag eltérés a placebótól †	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Konfidencia-intervallum	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-érték	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Hólyagürítés átlagos száma 24 óránként (FAS) (kiegészített elsődleges)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Átlag kiindulási érték	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Átlag eltérés a placebótól †	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Konfidencia-intervallum	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-érték	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Átlag ürített mennyiség (ml) hólyagürítésenként (FAS) (másodlagos)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Átlag kiindulási érték	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Átlag eltérés a placebótól †	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4

Paraméter	046. sz. vizsgálat			047. sz. vizsgálat		074. sz. vizsgálat	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
95% Konfidencia- intervallum	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-érték	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
<b>Sürgősség átlagos szintje (FAS) (másodlagos)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Átlag kiindulási érték	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Átlag eltérés a placebótól †	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Konfidencia- intervallum	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-érték	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
<b>Sürgősségi inkontinencia epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I) (másodlagos)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Átlag kiindulási érték	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Átlag eltérés a placebótól †	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Konfidencia- intervallum	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-érték	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
<b>3-as vagy 4-es sürgősségi osztályú epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS) (másodlagos)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Átlag kiindulási érték	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Átlag eltérés a placebótól †	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Konfidencia- intervallum	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-érték	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Kezelési elégedettség – vizuális analóg skála (FAS) (másodlagos)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388

Paraméter	046. sz. vizsgálat			047. sz. vizsgálat		074. sz. vizsgálat	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Átlag kiindulási érték	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	1.89	2.55	2.44	0.7	1.5	1.05	1.88
Átlag eltérés a placebótól ‡	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Konfidencia-intervallum	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-érték	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Az alapértékre, nemre és földrajzi területre korrigált legkisebb négyzetes átlag.

\* Statisztikailag szignifikánsan jobb a placebohoz viszonyítva 0,05 szint mellett, multiplicitási korrekció nélkül.

# Statisztikailag szignifikánsan jobb a placebohoz viszonyítva 0,05 szint mellett, multiplicitási korrekcióval.

‡ Nem statisztikailag szignifikánsan jobb a placebohoz viszonyítva 0,05 szint mellett, multiplicitási korrekcióval.

FAS: Teljes elemzési adatállomány, minden tetszőlegesen kiválasztott beteg, aki legalább 1 adagot bevett a vizsgálat kettős-vak gyógyszeréből, és akiknek a kiindulási naplóban szerepeltek a hólyagürítési mérések adatait, továbbá, akiknél az alapérték-felmérés után legalább egyszer végeztek hólyagürítési mérést.

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplóban legalább 1 inkontinencia epizódja szerepel.

A naponta egyszer alkalmazott 50 mg Betmiga hatásos volt a 4. héten végzett első mért időpontban, és a hatásosság végig fennmaradt a 12 hetes kezelési időszak során. Egy randomizált, aktív kontrollós, hosszú távú vizsgálat azt igazolta, hogy a hatásosság egy 1 éves kezelési időszak során is végig fennmaradt.

#### *Egészséggel kapcsolatos életminőségi vizsgálatok során tapasztalt szubjektív javulás*

A három 12 hetes szakaszban 3 kettős-vak, placebo-kontrollós vizsgálat esetében az OAB tüneteinek kezelése a naponta egyszer alkalmazott mirabegronnal a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a következő, egészséggel kapcsolatos életminőségi területeken: a kezeléssel való elégedettség és a tünet zavaró hatása.

#### *Hatásosság az előzetesen OAB antimuszkarin terápiában részesült vagy nem részesült betegeknél*

A hatásosság az előzetesen OAB antimuszkarin terápiában részesült vagy nem részesült betegeknél is igazolódott. A mirabegron olyan betegeknél is hatásosnak bizonyult, akik annak nem megfelelő hatása miatt korábban megszakították az OAB antimuszkarin terápiát (lásd a 4. táblázatot).

**4. táblázat: Összetett elsődleges hatásossági végpontok a korábban OAB antimuszkarin terápiát kapott betegek esetében**

Paraméter	Egyesített vizsgálatok (046, 047, 074)		046. sz. vizsgálat		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
<b>Korábban OAB antimuszkarin terápiát kapott betegek</b>					
<b>Inkontinencia epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I)</b>					
szám	518	506	167	164	160
Átlag kiindulási érték	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Átlag eltérés a placebótól†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% Konfidenciaintervallum	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
<b>Hólyagürítés átlagos száma 24 óránként (FAS)</b>					
szám	704	688	238	240	231
Átlag kiindulási érték	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Átlag eltérés a placebótól†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% Konfidenciaintervallum	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
<b>Korábban OAB antimuszkarin terápiát kapott betegek, akik a nem megfelelő hatás miatt hagyták abba a kezelést</b>					
<b>Inkontinencia epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I)</b>					
szám	336	335	112	105	102
Átlag kiindulási érték	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Átlag eltérés a placebótól†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% Konfidenciaintervallum	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
<b>Hólyagürítés átlagos száma 24 óránként (FAS)</b>					
szám	466	464	159	160	155
Átlag kiindulási érték	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Átlag eltérés a kiindulási értéktől †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Átlag eltérés a placebótól†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% Konfidenciaintervallum	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Az egyesített vizsgálatok a 046. (Európa/Ausztrália), a 047. (Észak-Amerika [ÉA]) és a 074. sz. (Európa / ÉA) vizsgálatokból álltak.

† Az alapértékre, nemre, vizsgálatra, alcsoportra és a kezeléssel való kölcsönhatás szerinti alcsoportra korrigált legkisebb négyzetes átlag az egyesített vizsgálatok tekintetében; a 046. sz. vizsgálat esetében az alapértékre, nemre és földrajzi területre, alcsoportra és a kezeléssel való kölcsönhatás szerinti alcsoportra korrigált legkisebb négyzetes átlag.

FAS: Teljes elemzési adatállomány, minden tetszőlegesen kiválasztott beteg, aki legalább 1 adagot bevett a vizsgálat kettős-vak gyógyszeréből, és akiknek a kiindulási naplóban szerepeltek a hólyagürítési mérések adatait, továbbá, akiknél az alapérték-felmérés után legalább egyszer végeztek hólyagürítési mérést.

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplóban legalább 1 inkontinencia epizódja szerepel.



## Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Betmiga vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően „Idiopátiás hiperaktív hólyagműködés kezelése” és a „Neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás kezelése” esetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Egészséges önkéntesekben a mirabegron maximális plazmakoncentrációja ( $C_{max}$ ) a tabletta bevitelétől számított 3 - 4 óra alatt alakult ki. Az abszolút biohasznosulás a 25 mg adagnál mért 29%-ról 50 mg adagnál 35%-ra nőtt. A  $C_{max}$  és a görbe alatti terület (AUC) átlagos értéke az adagolási tartományon belül az adaggal arányosnál nagyobb mértékben nőtt. Az általános férfi- és nőpopulációban a mirabegron adagjának kétszeres növelése (50 mg-ról 100 mg-ra) kb. 2,9-szeresére növelte a  $C_{max}$  és 2,6-szeresére az  $AUC_{tau}$ -értéket, míg a négyszeres növelése (50 mg-ról 200 mg-ra) kb. 8,4-szeresére növelte a  $C_{max}$  és 6,5-szeresére az  $AUC_{tau}$  értéket. Az egyensúlyi koncentrációk a mirabegron naponta egyszeri alkalmazásával 7 napon belül alakultak ki. Naponta egyszeri alkalmazás után a mirabegron plazmaexpozíciója dinamikus egyensúlyi állapotban, az egyszeri adag után észleltnek mintegy kétszerese.

### Az étel hatása a felszívódásra

Az 50 mg-os tabletta zsíros étellel történő bevételére 45%-kal csökkentette a mirabegron  $C_{max}$ -értékét és 17%-kal az AUC értékét. A zsírszegény étel 75%-kal növelte a mirabegron  $C_{max}$  értékét és 51%-kal az AUC értékét. A III. fázisú vizsgálatokban a mirabegron étkezés közben és attól függetlenül egyaránt alkalmazták, és mindkét esetben biztonságosnak és hatásosnak bizonyult. Ezért a mirabegron a javasolt adagban étkezés közben vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

### Eloszlás

A mirabegron nagymértékben eloszlik a szervezetben. Az egyensúlyi megoszlási térfogat ( $V_{ss}$ ) körülbelül 1670 l. A mirabegron (körülbelül 71%-ban) kötődik a human plazmafehérjékhez, és közepes affinitást mutat az albumin és az  $\alpha_1$ -savas glikoproteinek felé. A mirabegron bejut a vörösvértestekbe. *In vitro* a vörösvértestek  $^{14}C$ -mirabegron-koncentrációja mintegy kétszer magasabb volt a plazmában mértnél.

### Biotranszformáció

A mirabegron több útvonalon metabolizálódik, így dezalkilezéssel, oxidációval, (közvetlen) glükuronidációval és amid-hidrolízissel. Egyszeri adag [ $^{14}C$ -jelzett]-mirabegron alkalmazása után a mirabegron a keringésben lévő fő komponens. A humán plazmában két fő metabolitot figyeltek meg. Mindkettő II. fázisú glükuronid, amelyek a teljes expozíció 16%-át és 11%-át adják. Ezek a metabolitok nem rendelkeznek farmakológiai aktivitással.

*In vitro* vizsgálatok alapján a mirabegron valószínűleg nem gátolja a következő citokróm P450 enzimek által metabolizált, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek metabolizmusát: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2E1, mert klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja ezeknek az enzimeknek az aktivitását. A mirabegron nem sekrenti a CYP1A2 vagy CYP3A izoenzimek aktivitását. A mirabegron előreláthatólag nem okoz klinikailag releváns gátlást az OCT által mediált gyógyszertranszport tekintetében.

Noha az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a mirabegron oxidatív metabolizmusában a CYP2D6 és CYP3A4 izoenzim is részt vesz, az *in vivo* eredmények szerint ezek szerepe a teljes elimináció tekintetében korlátozott. *In vivo* és *ex vivo* vizsgálatok szerint a mirabegron metabolizmusában a

CYP3A4 és CYP2D6 mellett részt vesz a butiril-kolinészteráz, az UGT és lehetségesen az alkohol-dehidrogenáz (ADH) enzim is.

#### *CYP2D6 polimorfizmus*

A CYP2D6 szubsztrátokat gyengén metabolizáló genotípusba tartozó egészséges önkénteseknél (ezt a tényezőt a CYP2D6 gátlás kiegészítőjeként használják) az egyszeri 160 mg azonnali felszabadulású (IR) mirabegron átlagos  $C_{max}$  és  $AUC_{inf}$  értéke 14%-kal és 19%-kal magasabb volt, mint a jól metabolizálóknál, ami azt jelzi, hogy a CYP2D6 genetikai polimorfizmusa kevésbé befolyásolja a mirabegronnal szembeni átlagos plazmaexpozíciót. A mirabegron várhatóan nem lép kölcsönhatásba az ismert CYP2D6 gátlókkal, és ezt nem is vizsgálták. Nincs szükség a mirabegron adagjának módosítására CYP2D6 gátlókkal történő egyidejű adagolás esetén, illetve gyenge CYP2D6 metabolizmussal rendelkező betegeknél.

#### Elimináció

A teljes test plazma-clearance ( $CL_{tot}$ ) körülbelül 57 l/óra. A terminális eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) körülbelül 50 óra. A vese-clearance ( $CL_R$ ) körülbelül 13 l/óra, ami a  $CL_{tot}$  kb. 25%-ának felel meg. A mirabegron renalis eliminációja elsődleges aktív tubularis szekrécióval és glomerulus filtrációval történik. A vizelettel kiválasztott változatlan mirabegron mennyisége dóziszfüggő, és 25 mg-os napi adag mellett kb. 6,0%, 100 mg-os napi adag mellett pedig 12,2%. Egészséges önkénteseknél 160 mg [ $^{14}C$ -jelzett]-mirabegron alkalmazását követően, a radioaktivitásnak körülbelül 55%-a a vizeletből, 34%-a pedig a székletből volt kimutatható. A vizeletben mért radioaktivitás 45%-át a változatlan formában ürülő hatóanyag adta, ami a metabolitok jelenlétét jelzi. A széklet radioaktivitásának nagy részéért a változatlan mirabegron volt felelős.

#### Életkor

Időskorú önkénteseknél ( $\geq 65$  év) szájon át alkalmazott többszöri adag után a mirabegron és metabolitjainak  $C_{max}$  és AUC értéke hasonló volt a fiatalabb (18–45 éves) önkénteseknél mért értékekhez.

#### Nem

A  $C_{max}$  és AUC nőknél körülbelül 40-50%-kal magasabb volt, mint férfiaknál. A  $C_{max}$  és AUC érték nemek közötti különbségei a testsúlynak és a biohasznosulásnak tulajdoníthatók.

#### Rassz

A rassz nem befolyásolja a mirabegron farmakokinetikáját.

#### Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő önkénteseknél (eGFR-MDRD 60 – 89 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) egyszeri 100 mg Betmiga alkalmazását követően a mirabegron átlagos  $C_{max}$  értéke 6%-kal, átlagos AUC értéke pedig 31%-kal nőtt a normál veseműködésű önkénteseknél észlelthez képest. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő önkéntesekben (eGFR-MDRD 30 – 59 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) a  $C_{max}$  érték 23%-kal, az AUC érték pedig 66%-kal nőtt. Súlyos vesekárosodásban szenvedő önkéntesekben (eGFR-MDRD 15 – 29 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) az átlagos  $C_{max}$  érték 92%-kal, az átlagos AUC érték pedig 118%-kal magasabb volt. A mirabegront végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél (GFR < 15 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> vagy hemodialízis-kezelésre szoruló betegek) nem vizsgálták.

#### Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh A stádium) egyszeri 100 mg Betmiga alkalmazását követően a mirabegron átlagos  $C_{max}$  értéke 9%-kal, átlagos AUC értéke pedig 19%-kal nőtt a normál májműködésű önkénteseknél mérthez képest. Közepesen súlyos májkárosodásban

szenvető önkéntesekben (Child-Pugh B stádium) az átlagos  $C_{max}$  érték 175%-kal, az átlagos AUC érték pedig 65%-kal magasabb volt. A mirabegront súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvető betegeknél nem vizsgálták.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai vizsgálatokban azonosított, a toxicitás által érintett célszervek megfeleltek a klinikai megfigyeléseknek. A májenzimsszintek átmeneti emelkedését és a hepatocyták elváltozásait (necrosis és a glikogén-részecskék csökkenése) észlelték patkányokban. A szívfrekvencia emelkedését figyelték meg patkányoknál, nyulaknál, kutyáknál és majmoknál. Genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokban nem igazoltak genetikai toxicitást, illetve daganatkeltő hatást *in vivo*.

Nem észlelték a termékenységre gyakorolt hatást szubletális dózisoknál (az ekvivalens humán dózis meghaladta az emberek számára javasolt maximális adag „maximum human recommended dose (MHRD)” 19-szeresét). Nyulakkal végzett embryonalis-foetalis fejlődési vizsgálatokban főként a szív elváltozásait (aortatágulat, szívmegegyobbodás) észlelték, az emberek számára javasolt maximális adag 36-szorosát meghaladó szisztémás expozíció mellett. Ezen kívül tüdőelváltozásokat (a járulékos tüdőlebens hiánya) és a beágyazódást követő magzatelhalás gyakoriságának növekedését figyelték meg nyulakban, az emberek számára javasolt maximális adag 14-szeresét meghaladó szisztémás expozíció mellett, míg patkányokban a csontképződésre gyakorolt hatásokat észlelték (hullámos bordák, késleltetett csontosodás, a csontos sternibrák, metacarpusok vagy metatarsusok számának csökkenése), az emberek számára javasolt maximális adag 22-szeresét meghaladó szisztémás expozíció mellett. A megfigyelt embryonalis toxicitás az anyaállat számára is toxicitást okozó adagok mellett jelentkezett. A nyulakban megfigyelt cardiovascularis malformációk a béta-1-adrenoreceptor aktivációja által mediált folyamatban bizonyultak.

A radioaktív izotóppal jelzett mirabegronnal végzett farmakokinetikai vizsgálatok szerint az anyavegyület és/vagy metabolitjai az alkalmazás után kiválasztódnak a patkányok anyatejébe. Koncentrációjuk az alkalmazást követően 4 órával eléri a plazmaszintek 1,7-szeresét (lásd 4.6 pont).

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Tablettamag

Makrogol 8000 és 2 000 000

Hidroxipropilcellulóz

Butil-hidroxi-toluol

Magnézium-sztearát

#### Betmiga 25 mg retard tableta filmbevonata

Hipromellóz 2910, 6 mPa.s

Makrogol 8 000

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

#### Betmiga 50 mg retard tableta filmbevonata

Hipromellóz 2910, 6 mPa.s

Makrogol 8 000

Sárga vas-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Felhasználhatósági időtartam a tartály első felbontása után: 6 hónap

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alu-Alu buboréksomagolás 10 db, 20 db, 30 db, 50 db, 60 db, 90 db, 100 db vagy 200 db tablettát tartalmazó dobozokban.

90 db tablettát tartalmazó HDPE tartályok gyermek biztonsági záras polipropilén (PP) kupakkal és nedvesség megkötő szilikagéllal. Minden karton egy tartályt tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/809/001 – 018

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. december 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 18.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

{ÉÉÉÉ/HH/NN}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 25 mg retard tabletta  
mirabegron

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg mirabegron tablettánként

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 db retard tabletta  
20 db retard tabletta  
30 db retard tabletta  
50 db retard tabletta  
60 db retard tabletta  
90 db retard tabletta  
100 db retard tabletta  
200 db retard tabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A tablettát egészben nyelje le. Ne törje össze!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALAI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

betmiga 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám}  
SN: {szám}  
NN: {szám}

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 50 mg retard tableta  
mirabegron

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg mirabegron tablettánként

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 db retard tableta  
20 db retard tableta  
30 db retard tableta  
50 db retard tableta  
60 db retard tableta  
90 db retard tableta  
100 db retard tableta  
200 db retard tableta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A tablettát egészben nyelje le. Ne törje össze!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALAI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

betmiga 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám}

SN: {szám}  
NN: {szám}

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 25 mg retard tableta  
mirabegron

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 50 mg retard tableta  
mirabegron

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 25 mg retard tableta  
mirabegron

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg mirabegron tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

90 db retard tableta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A tablettát egészben nyelje le. Ne törje össze!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
A tartály felbontását követő 6 hónapon belül használja fel.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALAI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/809/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

betmiga 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám}  
SN: {szám}  
NN: {szám}

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A TARTÁLY DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 50 mg retard tabletta  
mirabegron

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg mirabegron tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

90 db retard tabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A tablettát egészben nyelje le. Ne törje össze!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
A tartály felbontását követő 6 hónapon belül használja fel.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALAI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/809/014

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

betmiga 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám}  
SN: {szám}  
NN: {szám}

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLY CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 25 mg retard tableta  
mirabegron

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg mirabegron tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

90 db retard tableta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A tablettát egészben nyelje le. Ne törje össze!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
A tartály felbontását követő 6 hónapon belül használja fel.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALAI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/809/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 50 mg retard tableta  
mirabegron

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg mirabegron tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

90 db retard tableta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A tablettát egészben nyelje le. Ne törje össze!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:  
A tartály felbontását követő 6 hónapon belül használja fel.

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALAI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/809/014

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Infomációk a beteg számára

### Betmiga 25 mg retard tabletta Betmiga 50 mg retard tabletta mirabegron

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Betmiga és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Betmiga szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Betmiga-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Betmiga-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Betmiga és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Betmiga mirabegron nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez egy hólyagizom lazító (úgynevezett béta 3-adrenoceptor agonista), amely a hólyagtúlműködést csökkenti, és a kapcsolódó tüneteket kezeli.

A Betmiga a hólyagtúlműködés tüneteinek kezelésére használatos felnőtteknél, például az alábbi esetekben:

- hirtelen jelentkező hólyagürítési kényszer (más néven sürgető vizelési kényszer)
- a szokásosnál gyakrabban jelentkező hólyagürítési szükséglet (más néven gyakori vizelési inger)
- a hólyagürítési-idő szabályozás képességének hiánya (más néven késztetéses inkontinencia)

#### **2. Tudnivalók a Betmiga szedése előtt**

##### **Ne szedje a Betmiga-t:**

- ha allergiás a mirabegronra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek nem beállított, nagyon magas vérnyomása van.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Betmiga szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnek vizeletürítési problémái vannak vagy a vizeletsugár gyenge, illetve ha hiperaktív hólyag szindróma miatt antikolinerg gyógyszert szed
- ha vese vagy máj problémái vannak. Lehet, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell az adagját, vagy azt mondhatja Önnek, hogy ne szedje a Betmiga-t, különösen, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, mint például az itakonazol, ketokonazol (gombafertőzések), ritonavir (HIV/AIDS) vagy klaritromicin (bakteriális fertőzések). Tájékoztassa kezelőorvosát, hogy jelenleg milyen gyógyszereket szed.

- ha például a QT-szakasz megnyúlásként ismert EKG (szív elektromos tevékenységének vizsgálata) rendellenessége van, vagy bármilyen olyan gyógyszert szed, amelyről ismert, hogy ezt okozhatja, mint például
  - o a szívritmuszavarra szedett gyógyszerek, pl. kinidin, szotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid és amiodaron;
  - o az allergiás rinitiszre szedett gyógyszerek;
  - o az antipszichotikus gyógyszerek (mentális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek), pl. tioridazin, mezoridazin, haloperidol és klórpromazin;
  - o a fertőzés elleni gyógyszerek, pl. pentamidin, moxifloxacin, eritromicin és klaritromicin.

A mirabegron vérnyomás-emelkedést okozhat, illetve ha kórelőzményében magas vérnyomásbetegség szerepel, azt tovább ronthatja. Amíg mirabegront szed, javasolt, hogy kezelőorvosa ellenőrizze vérnyomását.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülőkorúak esetében, mert a Betmiga biztonságosságát és hatékonyságát ebben a korcsoportban még nem igazolták.

### **Egyéb gyógyszerek és a Betmiga**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Betmiga befolyásolhatja az egyéb gyógyszerek által kifejtett hatást, illetve az egyéb gyógyszerek befolyásolhatják azt, ahogyan ez a gyógyszer kifejti hatását.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket szedi: tioridazin (mentális betegség kezelésére szolgáló gyógyszer), propafenon vagy flekainid (rendellenes szívritmus kezelésére szolgáló gyógyszerek), imipramin vagy dezipramin (depresszió kezelésére szolgáló gyógyszerek). Ezeknél a gyógyszereknél az kezelőorvosának esetleg módosítania kell az adagolást.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha digoxint szed (szívelégtelenség vagy rendellenes szívritmus kezelésére szolgáló gyógyszer). A kezelőorvosa ellenőrzi ennek a gyógyszernek a vérszintjét. Ha a vérszint a tartományon kívül esik, kezelőorvosa módosíthatja a digoxin adagját.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha dabigatrán etexilátot szed (ez a gyógyszer csökkenti az agyi vagy testben lévő erekben az ereket elzáró véralvadék kialakulásának veszélyét szívritmuszavarban (pitvarfibrillációban) szenvedő felnőtt betegeknél további kockázati tényezők fennállása esetén). Kezelőorvosa módosíthatja ennek a gyógyszernek az adagját.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes, illetve gyermeket szeretne, ne szedje a Betmiga-t.

Ha szoptat, kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerészétől a gyógyszer szedésének megkezdése előtt. Valószínű, hogy a gyógyszer bekerül az anyatejbe. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy a Betmiga-t szedi vagy szoptat. Mindkettőt nem tanácsos tennie.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nincs arra vonatkozó információ, hogy ez a gyógyszer befolyásolja-e a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **3. Hogyan kell szedni a Betmiga-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A javasolt adag naponta egyszer egy 50 mg-os tablettát, szájon át. Ha vese- vagy májproblémái vannak, lehet, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell adagját napi egy 25 mg-os, szájon át szedett tablettára. A gyógyszert folyadékkal javasolt bevenni, a tablettát egészben kell lenyelni. Ne törje össze, illetve ne rágja szét a tablettát. A Betmiga étkezés során vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

#### **Ha az előírtnál több Betmiga-t vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be vagy valaki más véletlenül bevette az Ön tablettáit, azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez, vagy a kórházhoz tanácsért.

A túladagolás tünetei az erős szívdobogás, megnövekedett pulzusszám vagy megnövekedett vérnyomás lehetnek.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Betmiga-t**

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, azonnal vegye be a kihagyott adagot, amikor eszébe jut. Ha kevesebb mint 6 óra van hátra a következő adag bevételéig, hagyja ki az adagot, és a szokásos időben vegye be következő adagot.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha több adagot kihagy, tájékoztassa kezelőorvosát, és kövesse az általa adott útmutatást.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Betmiga szedését**

Ne hagyja abba a Betmiga-kezelést idő előtt, ha nem észlel azonnali hatást. Hólyagjának esetleg szüksége lehet némi időre az alkalmazkodáshoz. Folytatnia kell a tabletták szedését. Ne hagyja abba a szedésüket, akkor sem, ha hólyagja állapota javul. A kezelés abbahagyása a túlműködő hólyag okozta tünetek visszatérését okozhatja.

Ne hagyja abba a Betmiga szedését anélkül, hogy először nem beszél kezelőorvosával, mivel a túlműködő hólyag szindróma tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások az alábbiak lehetnek: szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció). Ez nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), azonban ha jelentkezik ez a mellékhatás, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és kérjen sürgős orvosi segítséget.

Ha fájni kezd a feje, különösen, ha ez hirtelen jelentkező, migrénszerű (lúktető) fejfájás, akkor beszéljen kezelőorvosával. Ez lehet nagyon magas vérnyomás tünete is.

Az egyéb mellékhatások az alábbiak lehetnek:

#### **Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- Megnövekedett pulzusszám (tahikardia)
- A vizeletszállító szervek fertőzése (húgyúti fertőzések)
- Hányinger
- Székrekedés

- Fejfájás
- Hasmenés
- Szédülés

#### **Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteg esetében jelentkeznek)**

- Hólyagfertőzés (cisztitisz)
- Szívdobogásérzés (palpitáció)
- Hüvelyi fertőzés
- Emésztési zavar (diszpepszia)
- Hasi fertőzés (gasztritisz)
- Ízületi duzzanat
- A szeméremtest vagy hüvely viszketése (vulvovaginális pruritusz)
- Vérnyomás emelkedés
- Májenzimek megemelkedése (GGT, GOT és GPT)
- Viszketés, kiütés vagy csalánkiütés (urtikaria, kiütés, makuláris és papuláris kiütés, pruritusz)

#### **Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteg esetében jelentkeznek)**

- Szemhéjduzzanat (szemhéj ödéma)
- Ajakduzzanat (ajak ödéma)
- Folyadékgyülem, mely a bőr mélyebb rétegeinek duzzanatát okozhatja, ami a test bármely részén előfordulhat, beleértve az arcot, a nyelvet és a gégét, és emiatt légzési nehézséggel járhat. (angiooedema).
- Apró lila foltok a bőrön (purpura)
- Főként a bőrben futó kis véredények gyulladása (leukocitoklasztikus vaszkulitisz).
- A húgyhólyag teljes kiürítésének képtelensége (vizeletretentio)

#### **Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- Hipertóniás krízis

#### **Nem ismert mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)**

- Álmatlanság (insomnia)
- Zavartság

A Betmiga fokozhatja a vizeletelakadás esélyét, ha Ön húgyhólyag kimenet elzáródásban szenved vagy a hiperaktív húgyhólyag szindróma miatt más gyógyszert szed. Amennyiben vizeletelakadást észlel, azonnal értesítse a kezelőorvosát.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell Betmiga-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, buboréksomagoláson vagy tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható vagy Felh.) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

A tartály felnyitásától számítva 6 hónapig tárolhatók a tabletták.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Betmiga?

- A hatóanyag a mirabegron.  
Betmiga 25 mg retard tabletta  
25 mg mirabegront tartalmaz tablettánként.  
Betmiga 50 mg retard tabletta  
50 mg mirabegront tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:  
Tablettamag: makrogolok, hidroxipropilcellulóz, butil-hidroxi-toluol, magnézium-sztearát  
Filmbevonat: hipromellóz, makrogol, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) (csak a 25 mg-os tabletta).

### Milyen a Betmiga külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Betmiga 25 mg retard filmtabletta ovális, barna színű tabletta, az egyik oldalon logóval és ugyanazon az oldalon "325" feliratú mélynyomással.

A Betmiga 50 mg retard filmtabletta ovális, sárga színű tabletta, az egyik oldalon logóval és ugyanazon az oldalon "355" feliratú mélynyomással.

A Betmiga 10 db, 20 db, 30 db, 50 db, 60 db, 90 db, 100 db vagy 200 db tablettát tartalmazó Alu-Alu buborékcsoomagolásban, valamint gyermek biztonsági zárral ellátott, 90 db tablettát, szilikagél nedvességmegkötőt tartalmazó, nagysűrűségű polietilén (HDPE) tablettatartályban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba. Lehetséges, hogy az Ön országában a tablettatartály nem kerül forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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

**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 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: +371 67 619365

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának időpontja: {ÉÉÉÉ/HH}.**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

#### **IV. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**



## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a mirabegronra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) a „delírium” magas szintű csoport kifejezés (HLGT) használatával (mely magába foglalta a „zavart állapot” kifejezést is), összesítve megvizsgálta a zavart állapotot leíró eseteket. A 138 azonosított esetből egyiket sem azonosította a MAH index esetként, és csak 55 esetet osztályoztak informatív esetként. Ezekből az informatív esetekből csak 14 tartalmazott olyan részleteket, ami alapján ezek informatív pozitív eseteknek tekinthetők. Ezekből az esetekből 9 betegnél a zavart tünetek a mirabegron adását követő egy héten belül jelentkeztek, és a gyógyszeradás leállítását követően a tünetek elmúltak (pozitív „dechallenge”). A mirabegron terápia leállítását követően a betegek tünetei rövid időn belül elmúltak. Egy esetben igazolták, hogy a mirabegron háromszori újraadása („rechallenge”) után a tünetek minden esetben visszatértek. Továbbá a MAH által informatív, de zavarosnak ítélt esetek közül egy esetben a zavartság a mirabegron adását követő 2 nap után súlyosbodott, és a beteg kórtörténetében egy hasonló epizód történt 2 hónappal a mirabegron alkalmazásának megkezdése előtt.

Kumulatíván és az összefoglaló táblázatok alapján a zavart állapot volt a leggyakrabban jelentett súlyos pszichiátriai kórkép (37 súlyos jelentés, 18,5 %-a a súlyos pszichiátriai kórkép jelentéseknek).

Összefoglalva, annak ellenére, hogy a betegek többsége korábban is rendelkezett betegségekkel vagy szedett gyógyszereket, amelyek zavart állapotot okozhatnak, néhány esetben rövid idő telt el a gyógyszeradás és az esemény kialakulása között, illetve egy esetben pozitív „dechallenge”, két esetben pozitív „rechallenge” (egy megerősített és egy gyanított) történt. Az EVDAS rendszer adatai alapján a betegek többsége idős beteg, de vannak köztük nem idős betegek is. Továbbá, a PSUR-ban szereplő forgalomba hozatali követő adatok alapján a mirabegron használata időseknél gyakori.

A fentiek alapján, az adatok felülvizsgálatát követően, a „zavart állapot”-ot fel kell tüntetni az SmPC 4.8 pontjában nem ismert gyakorisággal.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A mirabegronra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nak az a véleménye, hogy a mirabegront tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.