

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur

Betmiga 50 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Betmiga 25 mg forðatöflur

Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.

Betmiga 50 mg forðatöflur

Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Betmiga 25 mg forðatöflur

Sporöskjulaga, brún tafla, auðkennd með merki fyrirtækisins og „325“ á sömu hlið.

Betmiga 50 mg forðatöflur

Sporöskjulaga, gul tafla, auðkennd með merki fyrirtækisins og „355“ á sömu hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við einkennum, þ.e. bráðaþörf, aukinni tíðni þvagláta og/eða bráðaþvagleka sem geta komið fyrir hjá fullorðnum sjúklingum með heilkenni ofvirkrar þvagblöðru.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir sjúklingar)

Ráðlagður skammtur er 50 mg einu sinni á sólarhring.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Betmiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín./1,73 m² eða sjúklingum á blóðskilun) eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og því er ekki mælt með notkun þess hjá þessum sjúklingahópum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Í eftirfarandi töflu eru gefnir upp ráðlagðir skammtar fyrir einstaklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, með og án samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar fyrir einstaklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, með eða án samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla

		Öflugir CYP3A hemlar ⁽³⁾	
		Án hemils	Samhliða hemli
Skerðing á nýrnastarfsemi ⁽¹⁾	Væg	50 mg	25 mg
	Í meðallagi	50 mg	25 mg
	Veruleg	25 mg	Notkun ekki ráðlögð
Skerðing á lifrarstarfsemi ⁽²⁾	Væg	50 mg	25 mg
	Í meðallagi	25 mg	Notkun ekki ráðlögð

1. Væg: GFR 60 til 89 ml/mín./1,73 m²; í meðallagi: GFR 30 til 59 ml/mín./1,73 m²; veruleg: GFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m².
2. Væg: Child-Pugh flokkur A; Í meðallagi: Child-Pugh flokkur B.
3. Öflugir CYP3A hemlar sjá kafla 4.5.

Kyn

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta með tilliti til kynferðis.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun mirabegrons hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Töfluna á að taka með vökva. Töfluna á að gleypa heila og hana má ekki tyggja, kljúfa eða mylja. Hana má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Verulegan háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á og er skilgreindur er sem slagbilsþrýstingur ≥ 180 mm Hg og/eða þanbilsþrýstingur ≥ 110 mm Hg.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi

Betmiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín./1,73 m² eða sjúklingum á blóðskilun) og notkun þess er því ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m²); samkvæmt rannsókn á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2) er mælt með því að minnka skammtinn í 25 mg hjá þessum hópi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m²), sem eru á samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum, er ekki mælt með notkun þessa lyfs (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Betmiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og notkun þess er því ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi. Ekki er mælt með notkun þessa lyfs hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), sem eru á samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum (sjá kafla 4.5).

Hár blóðþrýstingur

Mirabegron getur hækkað blóðþrýsting. Mæla skal blóðþrýsting áður en notkun hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferð með mirabegroni stendur, sérstaklega hjá sjúklingum með háþrýsting.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með 2. stigs háþrýsting (slagbilsþrýsting ≥ 160 mm Hg eða þanbilsþrýsting ≥ 100 mm Hg).

Sjúklingar með meðfædda eða áunna QT lengingu

Í klínískum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á klínískt mikilvæga QT lengingu af völdum meðferðarskammta af Betmiga (sjá kafla 5.1). Hins vegar tóku þessar rannsóknir ekki til sjúklinga með þekkta sögu um QT lengingu eða sjúklinga sem eru á meðferð með lyfjum sem vitað er að lengja QT bilið, og því eru áhrif mirabegrons hjá þessum sjúklingum ekki þekkt. Gæta skal varúðar þegar mirabegron er gefið þessum sjúklingum.

Sjúklingar með hindrun á tæmingu þvagblöðru og sjúklingar sem nota andmúskarín lyf vegna ofvirkar þvagblöðru

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá þvagteppu hjá sjúklingum sem taka mirabegron og eru með hindrun á tæmingu þvagblöðru (bladder outlet obstruction (BOO)) og sjúklingum sem taka andmúskarín lyf vegna ofvirkar þvagblöðru. Ekki var sýnt fram á aukna þvagteppu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Betmiga í klínískri samanburðarrannsókn á öryggi hjá sjúklingum með hindrun á tæmingu þvagblöðru (BOO). Samt sem áður skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga með klínískt marktæka hindrun á tæmingu þvagblöðru (BOO). Einnig skal gæta varúðar við meðferð sjúklinga sem nota andmúskarín lyf vegna ofvirkar þvagblöðru.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro niðurstöður

Mirabegron flyst og umbrotnar eftir mörgum ferlum. Mirabegron er hvarfefni fyrir cytókróm P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, bútýrýlkólinesterasa, úridín-tvífosfó-glúkúrónýltransferasa (UGT), útflutningspróteinið P-glýkóprótein (P-gp) og innflutningspróteinið fyrir lífrænu katjóninnar (OCT) OCT1, OCT2 og OCT3. Rannsóknir á mirabegroni þar sem notað voru lifrarmíkrósóm úr mönnum og samtengd CYP ensím sýndu að mirabegron er miðlungsöflugur og tímaháður hemill á CYP2D6 og vægur hemill á CYP3A. Mirabegron hamlaði P-gp miðluðum flutningi lyfja við háa þéttni.

In vivo niðurstöður

Milliverkanir við önnur lyf

Áhrif lyfja sem gefin eru samhliða á lyfjahvörf mirabegrons og áhrif mirabegrons á lyfjahvörf annarra lyfja voru athuguð í rannsóknum þar sem gefnir voru stakir og endurteknir skammtar. Í flestum tilvikum voru milliverkanir rannsakaðar með því að nota 100 mg skammt af mirabegroni í OCAS (oral controlled absorption system) töflum. Í rannsóknum á milliverkunum mirabegrons við metoprolol og metformin var notað mirabegron með tafarlausa losun (immediate-release (IR)) 160 mg.

Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum milli mirabegrons og lyfja sem hamla, örva eða eru hvarfefni fyrir eitthvert af CYP ísóensímunum eða flutningspróteinunum, að undanskildum hamlandi áhrifum mirabegrons á umbrot CYP2D6 hvarfefna.

Áhrif ensímhemla

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir mirabegroni (AUC) 1,8-falt þegar ketoconazol, öflugur CYP3A/P-gp hemill, var til staðar. Engin þörf er á aðlögun skammta þegar Betmiga er gefið í samsettri meðferð með CYP3A og/eða P-gp hemlum. Hins vegar er ráðlagður skammtur 25 mg einu sinni á sólarhring, með eða án matar, hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á

nýrnastarfsemi (GFR 30 til 89 ml/mín./1,73 m²) eða væga skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur A) sem fá samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum svo sem itraconazoli, ketoconazoli, ritonaviri og claritromycini (sjá kafla 4.2). Ekki er mælt með notkun Betmiga hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m²) eða sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur B), sem eru á samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif ensímörva

Efni sem örva CYP3A eða P-gp draga úr plasmabéttni mirabegrons. Engin þörf er á aðlögun skammta mirabegrons þegar það er gefið í ásamt meðferðarskömmtum af rifampicini eða öðrum CYP3A eða P-gp örvum.

CYP2D6 fjölbreytni

Áhrif erfðafræðilegrar CYP2D6 fjölbreytni á meðalútsetningu fyrir mirabegroni í plasma eru í lágmarki (sjá kafla 5.2). Ekki er búist við milliverkunum milli mirabegrons og þekktra CYP2D6 hemla og var það ekki rannsakað. Ekki er þörf á aðlögun skammta mirabegrons þegar það er gefið ásamt CYP2D6 hemlum eða notað hjá sjúklingum sem hafa lítil umbrot CYP2D6.

Áhrif mirabegrons á CYP2D6 hvarfefni

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum veldur mirabegron miðlungsmikilli hömlun á CYP2D6 og virkni CYP2D6 verður aftur eðlileg innan 15 daga eftir að meðferð með mirabegroni er hætt. Endurteknir skammtar af mirabegroni með tafarlausa losun einu sinni á sólarhring leiddu til 90% aukningar á C_{max} og 229% aukningar á AUC gildi eins skammta af metoprololi. Endurteknir skammtar af mirabegroni með tafarlausa losun einu sinni á sólarhring leiddu til 79% aukningar á C_{max} og 241% aukningar á AUC gildi eins skammta af desipramini.

Gæta skal varúðar ef mirabegron er gefið samhliða lyfjum sem eru með þröngt meðferðarbil og umbrotna að verulegu leyti fyrir tilstilli CYP2D6, svo sem tioridazin, lyf við hjartsláttaróreglu af flokki 1C (t.d. flecainid og propafenon) og þríhringlaga geðdeyfðarlyf (t.d. imipramin, desipramin). Einnig skal gæta varúðar ef mirabegron er gefið samhliða CYP2D6 hvarfefnum sem eru gefin í títruðum einstaklingsbundnum skömmtum.

Áhrif mirabegrons á flutningsprótein

Mirabegron er vægur hemill á P-gp. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók mirabegron C_{max} digoxins, sem er P-gp hvarfefni, um 29% og AUC um 27%. Hjá sjúklingum sem eru að byrja á samsettri meðferð með Betmiga og digoxini skal hefja meðferð með minnsta skammti af digoxini. Hafa skal eftirlit með þéttni digoxins í sermi og títra skammtinn af digoxini til þess að ná þeim klínísku áhrifum sem óskað er eftir. Hafa skal mögulega hömlun mirabegrons á P-gp í huga þegar Betmiga er gefið í samsettri meðferð með næmum P-gp hvarfefnum, t.d. dabigatrani.

Aðrar milliverkanir

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir komu fram þegar mirabegron var gefið samhliða meðferðarskömmtum af solifenacini, tamsulosini, warfarini, metformini eða samsettum getnaðarvarnartöflum til inntöku sem innihalda etinylestradiol og levonorgestrel. Ekki er mælt með aðlögun skammta.

Aukin útsetning fyrir mirabegroni vegna milliverkana við önnur lyf getur tengst aukinni hjartsláttartíðni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Betmiga er ekki ætlað til notkunar handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Betmiga á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þetta lyf er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Mirabegron skilst út í mjólk hjá nagdýrum og því er búist við að það skiljist út í brjóstamjólk hjá konum (sjá kafla 5.3). Engar rannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta áhrif mirabegrons á mjólkurmyndun hjá konum, hvort það skilst út í brjóstamjólk eða á áhrif þess á barn sem er á brjósti.

Konur sem hafa börn á brjósti eiga ekki að nota Betmiga.

Frjósemi

Engin meðferðartengd áhrif mirabegrons á frjósemi komu fram hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Áhrif mirabegrons á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Betmiga hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi notkunar Betmiga var metið hjá 8.433 sjúklingum með ofvirka þvagblöðru, þar af fengu 5.648 að minnsta kosti einn skammt af mirabegroni í klínisku 2. stigs og/eða 3. stigs rannsóknunum og 622 sjúklingar fengu Betmiga í að minnsta kosti 1 ár (365 daga). Í tvíblindu, 3. stigs rannsóknunum þremur sem gerðar voru með samanburði við lyfleysu og stóðu í 12 vikur, luku 88% sjúklinganna meðferð með þessu lyfi og 4% hættu á meðferðinni vegna aukaverkana. Flestar aukaverkanir voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika.

Algengustu aukaverkanirnar sem skráðar voru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 50 mg af Betmiga meðan á þessum þremur tvíblindu, 12 vikna, 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu stóð, voru hraðtaktur og þvagfærasýkingar. Tíðni hraðtakts var 1,2% hjá sjúklingum sem fengu 50 mg af Betmiga. Hraðtaktur leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,1% sjúklinga sem fengu 50 mg af Betmiga. Tíðni þvagfærasýkinga var 2,9% hjá sjúklingum sem fengu 50 mg af Betmiga. Enginn sjúklinganna sem fengu 50 mg af Betmiga hætti á meðferð vegna þvagfærasýkingar. Alvarlegar aukaverkanir voru m.a. gáttatif (0,2%).

Aukaverkanir sem komu fram meðan á 1 árs (langtíma) rannsókninni með samanburði við virkt lyf (múskarínblokka) voru svipaðar að gerð og alvarleika og þær sem komu fram í tvíblindu, 3. stigs rannsóknunum þremur sem gerðar voru með samanburði við lyfleysu og stóðu í 12 vikur.

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi tafla endurspeglar þær aukaverkanir sem fram komu af mirabegroni í tvíblindu, 3. stigs rannsóknunum þremur sem gerðar voru með samanburði við lyfleysu og stóðu í 12 vikur.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfæra-sýkingar	Sýking í leggöngum Blöðrubólga			
Gedræn vandamál					Svefnleysi* Ringlunar-ástand*
Taugakerfi	Höfuðverkur* Sundl*				
Augu			Bjúgur í augnlokum		
Hjarta	Hraðtaktur	Hjartsláttar-ónot Gáttatif			
Æðar				Háþrýstings- kreppa*	
Meltingarfæri	Ógleði* Hægðatregða* Niðurgangur*	Meltingar-truflanir Magabólgur	Bjúgur í vörum		
Húð og undirhúð		Ofsakláði Útbrot Dröfnuútbrot Örðuútbrot Kláði	Hvítkorna-sundrandi æðabólga Purpuri Ofnæmis-bjúgur*		
Stoðkerfi og stoðvefur		Þroti í liðum			
Nýru og þvagfæri			Þvagteppa*		
Æxlunarfæri og brjóst		Kláði á sköpum og í leggöngum			
Rannsóknaniðurstöður		Hækkaður blóðþrýstingur Hækkað GGT gildi Hækkað AST gildi Hækkað ALT gildi			

*hefur komið fram eftir markaðssetningu

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Mirabegron hefur verið gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum í allt að 400 mg stökum skömmum. Af þeim skammti hafa aukaverkanir sem greint hefur verið frá m.a. verið hjartsláttarónot (1 af 6 einstaklingum) og aukin hjartsláttartíðni sem hefur farið yfir 100 slög á mínútu (3 af 6 einstaklingum). Aukin hjartsláttartíðni og hækkaður slagbilsþrýstingur áttu sér stað þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum voru gefnir endurteknir skammtar af mirabegroni, allt að 300 mg á sólarhring í 10 daga.

Meðferð við ofskömmun felst í stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með eftirliti með hjartsláttartíðni, blóðþrýstingi og hjartalínuriti (ECG).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf sem hafa krampalosandi verkun á þvagfæri, ATC flokkur: G04BD12.

Verkunarháttur

Mirabegron er öflugur sértækur beta 3-adrenvirkur viðtakaörvi. Mirabegron olli slökun á sléttum vöðvum í þvagblöðru hjá rottum og í einangruðum vefjum úr mönnum, jók þéttni cAMP (cyclic adenosine monophosphate) í þvagblöðruvef hjá rottum og hafði slakandi áhrif á blöðru í starfrænum líkönum af þvagblöðru hjá rottum. Mirabegron jók meðalrúmmál þvags í hverju þvagláti og lækkaði tíðni samdráttá án þvagláts, án þess að hafa áhrif á þvaglátsþrýsting eða þvagdreggjá, í rottulíkönum af ofvirkri blöðru. Í apalíkani fækkaði mirabegron þvaglátum. Þessar niðurstöður sýna að mirabegron eykur getu þvagblöðrunnar til að halda þvagi með því að örva beta 3-adrenvirka viðtaka í þvagblöðrunni.

Meðan á uppsöfnunarfasa þvagsins stendur, þ.e. þegar þvagið safnast fyrir í þvagblöðrunni, hefur adrenvirk taugaörvun yfirhöndina. Noradrenalín losnar frá taugaendum og það leiðir fyrst og fremst til virkjunar beta-adrenvirkra viðtaka í vöðvum þvagblöðrunnar og því verður slökun á sléttum vöðvum í þvagblöðrunni. Í tæmingarfasanum, er kólínvirka taugakerfið ráðandi. Asetýlkólín, sem losnar frá taugaendum í grindarbotni, örvar kólínvirka M2 og M3 viðtaka og veldur samdrætti þvagblöðrunnar. Virkjun M2 ferlisins hamlar einnig aukningu á cAMP af völdum örvunar beta 3-adrenvirkra viðtaka. Því ætti örvun beta 3-adrenvirkra viðtaka ekki að hafa áhrif á tæmingarferlið. Þetta var staðfest hjá rottum sem höfðu hindrun að hluta til í þvagrás, þar sem mirabegron lækkaði tíðni samdráttá án þvagláts án þess að hafa áhrif á rúmmál þvags í hverju þvagláti, þvaglátsþrýsting eða rúmmál þvagsins sem eftir var í blöðrunni.

Lyfhrif

Þvagflæði (urodynamics)

Þegar karlmenn sem voru með einkenni frá neðri þvagfærum (lower urinary tract symptoms (LUTS)) og hindrun á tæmingu þvagblöðru (BOO) fengu 50 mg og 100 mg skammta af Betmiga einu sinni á sólarhring í 12 vikur komu engin áhrif á breytur þrýstingsmælinga á þvagblöðru fram og lyfið var öruggt og þoldist vel. Áhrif mirabegrons á hámarksflæðihraða og tæmivöðvaþrýsting við hámarksflæðihraða voru metin í þessari þvagflæðirannsókn sem tók til 200 karlkyns sjúklinga með einkenni frá neðri þvagfærum og hindrun á tæmingu þvagblöðru. Gjöf mirabegrons í 50 mg og 100 mg skömmum einu sinni á sólarhring í 12 vikur hafði ekki óæskileg áhrif á hámarksflæðihraða eða tæmivöðvaþrýsting við hámarksflæðihraða. Í þessari rannsókn, sem gerð var hjá sjúklingum með einkenni frá neðri þvagfærum/hindrun á tæmingu þvagblöðru, var aðlöguð meðalbreyting frá grunnlínu og þar til meðferð var hætt, á rúmmáli (ml) þvags sem eftir var í blöðru eftir þvaglát 0,55

(10,702) hjá þeim sem fengu lyfleysu, 17,89 (10,190) hjá þeim sem fengu 50 mg af mirabegroni og 30,77 (10,598) hjá meðferðahópnum sem fékk 100 mg af mirabegroni.

Áhrif QT bil

Betmiga í 50 mg og 100 mg skömmtum hafði engin áhrif á QT bil sem var aðlagð að hjartsláttartíðni einstaklinga (QTcI bil) þegar það var metið annaðhvort með tilliti til kyns eða með tilliti til hópsins í heild.

Ítarleg rannsókn á QT bili (hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, n=164 karlar og n=153 konur, meðalaldur var 33 ár) var gerð til að meta áhrif endurtekkinna meðferðarskammta (50 mg einu sinni á sólarhring) af mirabegroni til inntöku annars vegar og af tveimur skammtastærðum sem voru stærri en meðferðarskammtur (100 og 200 mg einu sinni á sólarhring) hins vegar, á QTcI bilið. Skammtarnir sem eru stærri en meðferðarskammtar samsvara um það bil 2,6-faldri og 6,5-faldri þeirri útsetningu sem verður af útsetningu ráðlögðum skammti. Stakur 400 mg skammtur af moxifloxacini var notaður sem jákvæður staðall (positive control). Hver skammtastærð af mirabegroni og moxifloxacini var metin í sérstökum meðferðararmi með samanburði við lyfleysu í hverjum armi (samhliða víxlunarsnið). Efri mörk einhliða 95% öryggisbilsins fóru ekki yfir 10 msek. á neinum tímapunkti stærsta tímaparaða meðalmunar á QTcI bilinu, samanborið við lyfleysu, hvorki hjá konum né körlum sem fengu 50 mg og 100 mg af mirabegroni. Hjá konum sem fengu 50 mg skammt af mirabegroni var meðalmunurinn á QTcI bili samanborið við lyfleysu 5 klst. eftir skammtinn, 3,67 msek. (efri mörk einhliða 95% öryggisbilsins 5,72 msek.). Hjá körlum var munurinn 2,89 msek. (efri mörk einhliða 95% öryggisbilsins 4,90 msek.). Þegar gefinn var 200 mg mirabegron skammtur fór QTcI bilið ekki yfir 10 msek. á neinum tímapunkti hjá körlum, en hjá konum fóru efri mörk einhliða 95% öryggisbilsins yfir 10 msek. á bilinu 0,5-6 klst., með hámarks mismun samanborið við lyfleysu eftir 5 klst. þar sem meðaláhrifin voru 10,42 msek. (efri mörk einhliða 95% öryggisbilsins 13,44 msek.). Niðurstöður fyrir QTcF og QTcIf voru í samræmi við QTcI.

Í þessari rannsókn á QT bili olli mirabegron aukinni hjartsláttartíðni á hjartalínuriti (ECG) á skammtaháðan hátt á öllu skammtabilinu, 50 mg til 200 mg, sem rannsakað var. Hámarks munur á hjartsláttartíðni samanborið við lyfleysu var að meðaltali á bilinu 6,7 slög á mínútu eftir 50 mg af mirabegroni til 17,3 slög á mínútu eftir 200 mg af mirabegroni, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Áhrif á hjartsláttartíðni og blóðþrýsting hjá sjúklingum með ofvirka þvagblöðru

Í öllum þremur tvíblindu, 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu, sem stóðu í 12 vikur hjá sjúklingum með ofvirka þvagblöðru (meðalaldur 59 ár) sem fengu 50 mg af Betmiga einu sinni á sólarhring kom fram aukning samanborið við lyfleysu á hjartsláttartíðni að meðaltali u.þ.b. 1 slag á mínútu og munur á slagbilsþrýstingi/lagbilsþrýstingi að meðaltali u.þ.b. 1 mm Hg. Breytingar á hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi ganga til baka þegar meðferð er hætt.

Áhrif á augnþrýsting

Þegar heilbrigðir einstaklingar fengu 100 mg af mirabegroni einu sinni á sólarhring hafði augnþrýstingur ekki aukist eftir 56 daga á meðferð. Í 1. stigs rannsókn sem gerð var til að meta áhrif Betmiga á augnþrýsting, mældum með Goldmann augnþrýstingsmælingu (Goldmann applanation tonometry) hjá 310 heilbrigðum einstaklingum var 100 mg skammtur af mirabegroni ekki síðri (non-inferior) en lyfleysa hvað varðar aðalendapunktinn, mun á meðferð samkvæmt meðalbreytingu frá upphafi rannsóknar að 56. degi á meðalaugnþrýstingi hjá hverjum einstaklingi; efri mörk tvíhliða 95% öryggisbils fyrir mun á meðferð með 100 mg af mirabegroni og lyfleysu voru 0,3 mm Hg.

Verkun og öryggi

Áhrif Betmiga meðferðar við ofvirkri þvagblöðru með bráðapörf og tíðum þvaglátum með eða án þvagleka var metin í þremur 3. stigs, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, sem stóðu í 12 vikur. Meðalaldur sjúklinga var 59 ár (á bilinu 18 – 95 ára), konur (72%) og karlar (28%). Í rannsóknarhópnum voru sjúklingar sem ekki höfðu fengið andmúskarín meðferð áður, um það bil 48% og sjúklingar sem höfðu fengið meðferð með andmúskarín lyfjum áður, um það bil 52%. Í einni rannsókn fengu 495 sjúklingar virkt samanburðarlyf (tolterodin forðalyf).

Samsettu aðalendapunktarnir (co-primary endpoints) voru (1) breyting frá grunnlínu að lokum meðferðar á meðalfjölda tilfella þvagleka á 24 klst. og (2) breyting frá grunnlínu að lokum meðferðar á meðalfjölda þvagláta á 24 klst. samkvæmt 3-daga dagbók yfir þvaglát. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækt meiri bata samanborið við lyfleysu fyrir báða samsettu endapunktana og einnig fyrir aukaendapunktana (sjá töflur 2 og 3).

Tafla 2: Samsettir aðalendapunktur (Co-primary) og valdir aukaendapunktur (Secondary) verkunar við lok meðferðar, samanlagðar rannsóknir

Breyta	Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I) (Co-primary)		
n	878	862
Meðalgildi við grunnlínu	2,73	2,71
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,10	-1,49
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-gildi	--	< 0,001#
Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS) (Co-primary)		
n	1328	1324
Meðalgildi við grunnlínu	11,58	11,70
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,20	-1,75
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-gildi	--	< 0,001#
Meðalrúmmál þvags (ml) í hverju þvagláti (FAS) (Secondary)		
n	1328	1322
Meðalgildi við grunnlínu	159,2	159,0
Meðalbreyting frá grunnlínu†	9,4	21,4
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-gildi	--	< 0,001#
Meðalalvarleiki bráðaparfar (FAS) (Secondary)		
n	1325	1323
Meðalgildi við grunnlínu	2,39	2,42
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,15	-0,26
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-gildi	--	< 0,001#
Meðalfjöldi tilfella bráðapvagleka á 24 klst. (FAS-I) (Secondary)		
n	858	834
Meðalgildi við grunnlínu	2,42	2,42
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,98	-1,38
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-gildi	--	< 0,001#
Meðalfjöldi tilvika með 3. stigs eða 4. stigs bráðapörf á 24 klst. (FAS) (Secondary)		
n	1324	1320
Meðalgildi við grunnlínu	5,61	5,80
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,29	-1,93
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-gildi	--	< 0,001#
Ánægja með meðferð – á verkjakvarðanum „visual analogue scale“ (FAS) (Secondary)		
n	1195	1189
Meðalgildi við grunnlínu	4,87	4,82
Meðalbreyting frá grunnlínu†	1,25	2,01
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-gildi	--	< 0,001*

Samanlagðar rannsóknir voru rannsókn 046 (Evrópa/Ástralía), 047 (Norður-Ameríka) og 074 (Evrópa/Norður-Ameríka).

† Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunnlínu, kyni og rannsókn.

* Tölfræðilega marktækir yfirburðir samanborið við lyfleysu við 0,05 gildi án margfeldisaðlögunar.

Tölfræðilega marktækir yfirburðir samanborið við lyfleysu við 0,05 gildi án margfeldisaðlögunar.

FAS: Greining á heildarþýði (Full Analysis Set (FAS)), allra sjúklinga sem var slembiraðað og sem tóku að minnsta kosti 1 skammt af rannsóknarlyfinu í tvíblindu rannsókninni og sem áttu

þvaglátsmælingu í dagbók við grunnlínu og að minnsta kosti 1 komu til læknis með þvaglátsmælingu í dagbók síðar.

FAS-I: Undirhópur af FAS sem einnig hafði að minnsta kosti eitt tilfelli þvagleka í dagbókinni við grunnlínu.

CI: Öryggisbil (Confidence Interval).

Tafla 3: Samsettir aðalendapunktur og valdir aukaendapunktur við lok meðferðar í rannsóknum 046, 047 og 074

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I) (Co-primary)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Meðalgildi við grunnlínu	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Öryggisbil	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-gildi	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS) (Co-primary)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Meðalgildi við grunnlínu	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Öryggisbil	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-gildi	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Meðalrúmmál þvags (ml) í hverju þvagláti (FAS) (Secondary)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Meðalgildi við grunnlínu	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Meðalbreyting frá grunnlínu†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% Öryggisbil	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-gildi	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Meðalalvarleiki bráðaparfar (FAS) (Secondary)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Meðalgildi við grunnlínu	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Öryggisbil	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-gildi	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Meðalfjöldi tilfella bráðapvagleka á 24 klst. (FAS-I) (Secondary)							
n	283	286	289	319	297	256	251

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalgildi við grunnlínu	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Öryggisbil	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-gildi	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Meðalfjöldi tilvika með 3. stigs eða 4. stigs bráðaþörf á 24 klst. (FAS) (Secondary)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Meðalgildi við grunnlínu	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Öryggisbil	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-gildi	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Ánægja með meðferð – á verkjakvarðanum „visual analogue scale“ (FAS) (Secondary)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Meðalgildi við grunnlínu	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Meðalbreyting frá grunnlínu†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Öryggisbil	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-gildi	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunnlínu, kyni og landfræðilegri staðsetningu.

* Tölfræðilega marktækir yfirburðir samanborið við lyfleysu við 0,05 gildi án margfeldisaðlögunar.

Tölfræðilega marktækir yfirburðir samanborið við lyfleysu við 0,05 gildi án margfeldisaðlögunar.

‡ Ekki tölfræðilega marktækir yfirburðir samanborið við lyfleysu við 0,05 gildi án margfeldisaðlögunar

FAS: Greining á heildarþýði (Full Analysis Set (FAS)), allra sjúklinga sem var slembiraðað og tóku að minnsta kosti 1 skammt af rannsóknarlyfinu í tvíblindu rannsókninni og sem áttu þvaglátsmælingu í dagbók við grunnlínu og að minnsta kosti 1 komu til læknis með þvaglátsmælingu í dagbók síðar.

FAS-I: Undirhópur af FAS sem einnig hafði að minnsta kosti eitt tilfelli þvaggleka í dagbókinni við grunnlínu.

Verkun af Betmiga 50 mg á sólarhring var til staðar við fyrsta tímapunkt mælingar í 4. viku og verkun hélst út 12-vikna meðferðartímabilið. Slembiröðuð, langtímarannsókn með samanburði við virkt lyf sýndi að verkun hélst út 1-árs meðferðartímabil.

Bati samkvæmt einstaklingsbundnu mati á heilsutengdum lífsgæðum

Í tvíblindu, 3. stigs samanburðarrannsóknunum þremur sem gerðar voru með samanburði við lyfleysu og stóðu í 12 vikur leiddi meðferð með mirabegroni, einu sinni á sólarhring, við einkennum ofvirkrar þvagblöðru til tölfraðilega marktæks bata umfram lyfleysu í eftirfarandi þáttum heilsutengdra lífsgæða: ánægju með meðferðina og ama vegna einkenna.

Verkun hjá sjúklingum sem höfðu fengið eða höfðu ekki fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru

Sýnt var fram á verkun hjá sjúklingum sem höfðu fengið eða höfðu ekki fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru. Að auki hafði mirabegron verkun hjá sjúklingum sem höfðu áður hætt á andmúskarín meðferð við ofvirkri þvagblöðru vegna ófullnægjandi verkunar (sjá töflu 4).

Tafla 4: Samsettir aðalendapunktur verkunar hjá sjúklingum sem höfðu fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru

Breyta	Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)		Rannsókn 046		
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Sjúklingar sem höfðu fengið fengið andmúskarínvirka meðferð					
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Meðalgildi við grunnlínu	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% Öryggisbil	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Meðalgildi við grunnlínu	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% Öryggisbil	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Sjúklingar sem höfðu áður hætt á andmúskarínvirkri meðferð vegna ófullnægjandi verkunar					
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Meðalgildi við grunnlínu	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% Öryggisbil	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Meðalgildi við grunnlínu	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% Öryggisbil	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Samanlagðar rannsóknir voru rannsókn 046 (Evrópa/Ástralía), 047 (Norður-Ameríka) og 074 (Evrópa/Norður-Ameríka).

† Meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunnlínu, kyni, rannsókn, undirhópi og undirhópi m.t.t. milliverkana meðferða í samanlögðum rannsóknum og meðaltal minnstu kvaðrata aðlagð að grunnlínu, kyni, landfræðilegri staðsetningu, undirhópi og undirhópi m.t.t. milliverkana meðferða fyrir rannsókn 046.

FAS: Greining á heildarþýði (Full Analysis Set (FAS)), allra sjúklinga sem var slembiraðað og tóku að minnsta kosti 1 skammt af rannsóknarlyfinu í tvíblindu rannsókninni og sem áttu þvaglátsmælingu í dagbók við grunnlínu og að minnsta kosti 1 komu til læknis með þvaglátsmælingu í dagbók síðar.

FAS-I: Undirhópur af FAS sem einnig hafði að minnsta kosti eitt tilfelli þvagleka í dagbókinni við grunnlínu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Betmiga hjá einum eða fleiri undirhópum barna til meðferðar við ofvirkri þvagblöðru af óþekktum orsökum og til meðferðar við ofvirkum þvagblöðruvöðva af taugafæðilegum orsökum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum er gefið mirabegron til inntöku frásogast mirabegron og nær plasmabéttni hámarki (C_{max}) eftir 3 til 4 klukkustundir. Heildaraðgengi jókst frá 29% af 25 mg skammti í 35% af 50 mg skammti. Meðalgildi C_{max} og AUC hækkuðu meira en í réttu hlutfalli við skammtinn á þessu skammtabili. Í heildarhópi karla og kvenna hækkuðu C_{max} og AUC_{tau} um það bil 2,9-falt og 2,6-falt þegar skammtar voru tvöfaldaðir úr 50 mg í 100 mg, en þegar skammtar voru fjórfaldaðir úr 50 mg í 200 mg af mirabegroni hækkaði C_{max} um það bil 8,4-falt og AUC_{tau} um það bil 6,5-falt. Béttni náði jafnvægi innan 7 daga þegar mirabegron var gefið einu sinni á sólarhring. Eftir gjöf einu sinni á sólarhring var útsetning fyrir mirabegroni í plasma við jafnvægi um það bil tvöfalt meiri en eftir stakan skammt.

Áhrif matar á frásög

Inntaka 50 mg töflu samtímis fituríkri máltíð lækkaði C_{max} um 45% og AUC um 17%. Fitulítill máltíð lækkaði C_{max} um 75% og AUC um 51%. Í 3. stigs rannsóknunum var mirabegron gefið með eða án matar og var það virkt og öruggt. Því má taka mirabegron með eða án matar í ráðlögðum skammti.

Dreifing

Dreifing mirabegrons er víðtæk. Dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) er um það bil 1.670 lítrar. Mirabegron er bundið (um það bil 71%) plasmapróteinum hjá mönnum og hefur miðlungsmikla sækni í albúmin og alfa-1 sýru glýkóprótein. Mirabegron dreifist inn í rauð blóðkorn. Þéttni ^{14}C -mirabegrons í rauðum blóðkornum *in vitro* var um það bil 2-falt hærri en í plasma.

Umbrot

Mirabegron umbrotnar eftir mismunandi ferlum sem fela í sér afalkýleringu, oxun, (beina) glúkúróníðtengingu og amíð vatnsrof. Mirabegron er meginþátturinn í blóði eftir gjöf staks skammts af ^{14}C -mirabegroni. Tvö aðalumbrotsefni komu fram í plasma hjá mönnum, bæði 2. fasa glúkúróníð og voru þau 16% og 11% af heildarútsetningu. Þessi umbrotsefni voru ekki lyfjafæðilega virk.

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er ólíklegt að mirabegron hamli umbrotum lyfja sem gefin eru samtímis og umbrotna fyrir tilstilli eftirfarandi cýtókróm P450 ensíma: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1 vegna þess að mirabegron hamlaði ekki virkni þessara ensíma við klínískt mikilvæga þéttu. Mirabegron örvaði ekki CYP1A2 eða CYP3A4. Ekki er búist við að

mirabegron valdi klínískt mikilvægri hömlun á OCT-miðluðum (organic cationic transporter) flutningi lyfja.

Þó að *in vitro* rannsóknir bendi til þess að CYP2D6 og CYP3A4 eigi þátt í oxunarumbroti mirabegrons, sýna *in vivo* rannsóknir að hlutverk þessara ísóensíma í heildarbrothvarfinu er takmarkað. *In vitro* og *ex vivo* rannsóknir hafa sýnt að bútýrýlkólínesterasi, UGT og hugsanlega alkóhól dehydógenasi (ADH) eiga þátt í umbroti mirabegrons, auk CYP3A4 og CYP2D6.

CYP2D6 fjölbreytni

Hjá heilbrigðum einstaklingum sem vegna arfgerðar hafa lítil umbrot CYP2D6 hvarfefna (sem notuð eru sem staðgenglar fyrir CYP2D6 hömlun), voru meðalgildi C_{max} og AUC_{inf} eftir stakan 160 mg skammt af mirabegroni með tafarlausa losun 14% og 19% hærri en hjá þeim sem hafa mikil umbrot, sem sýnir að áhrif erfðafræðilegrar CYP2D6 fjölbreytni á meðalútsætningu fyrir mirabegroni í plasma eru í lágmarki. Ekki er búist við milliverkunum milli mirabegrons og þekktra CYP2D6 hemla og var það ekki rannsakað. Ekki er þörf á aðlögun skammta mirabegrons þegar það er gefið ásamt CYP2D6 hemlum eða notað hjá sjúklingum sem hafa lítil umbrot CYP2D6.

Brotthvarf

Heildarúthreinsun úr plasma er um það bil 57 l/klst. Endanlegur helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 50 klst. Úthreinsun um nýru er u.þ.b. 13 l/klst., sem samsvarar nánast 25% af heildarúthreinsun. Brotthvarf mirabegrons um nýru verður aðallega með virkri pípluseytingu ásamt gauksúni. Útskilnaður óbreytts mirabegrons í þvagi er skammtaháður og er á bilinu um það bil 6,0% eftir 25 mg skammt einu sinni á sólarhring til 12,2% eftir 100 mg skammt einu sinni á sólarhring. Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum voru gefin 160 mg af ^{14}C -mirabegroni, komu um það bil 55% af geislamerkingunni fram í þvagi og 34% í hægðum. Óbreytt mirabegron olli 45% af geislavirkninni í þvagi, sem sýnir að umbrotsefni voru til staðar. Í hægðum var meirihluti geislavirkinnar frá óbreyttu mirabegroni.

Aldur

Hámarksþéttni, C_{max} , og AUC mirabegrons og umbrotsefna þess eftir endurtekna skammta til inntöku voru svipuð hjá öldruðum sjálfboðaliðum (≥ 65 ára) og hjá yngri sjálfboðaliðum (18-45 ára).

Kyn

Hámarksþéttni, C_{max} , og AUC eru u.þ.b. 40% til 50% hærri hjá konum en körlum. Kynjamismunur á C_{max} og AUC er rakinn til mismunar á líkamsþyngd og aðgengi.

Kynþáttur

Kynþáttur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf mirabegrons.

Skert nýrnastarfsemi

Eftir að sjálfboðaliðar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR-MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 60 til 89 ml/mín./1,73 m²), fengu stakan 100 mg skammt af Betmiga hækkaði meðalgildi C_{max} um 6% og meðalgildi AUC mirabegrons um 31% samanborið við sjálfboðaliða með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjálfboðaliðum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/mín./1,73 m²), hækkaði C_{max} um 23% og AUC um 66%. Hjá sjálfboðaliðum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/mín./1,73 m²), voru meðalgildi C_{max} og AUC 92% og 118% hærri. Mirabegron hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín./1,73 m² eða sjúklingum á blóðskilun).

Skert lifrarstarfsemi

Eftir að sjálfboðaliðar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A), fengu stakan 100 mg skammt af Betmiga hækkaði meðalgildi C_{max} um 9% og meðalgildi AUC mirabegrons um 19% samanborið við sjálfboðaliða með eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá sjálfboðaliðum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), hækkaði meðalgildi C_{max} um 175% og meðalgildi AUC um 65%. Mirabegron hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum greindust marklíffæri eiturverkana í samræmi við það sem fram hefur komið við klínískar athuganir. Tímabundin hækkun lifrarensíma og breytingar á lifrarfrumum (drep og fækkun glýkógenagna) sáust hjá rottum. Aukin hjartsláttartíðni kom fram hjá rottum, kaninum, hundum og öpum. Rannsóknir á eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki sýnt neina tilhneigingu til eiturverkana á erfðæfni eða krabbameinsvaldandi áhrifa *in vivo*.

Engin áhrif á frjósemi hafa komið fram af skömmtum sem hafa nær banvæn áhrif (samsvarandi skammtur hjá mönnum var 19-falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum). Helstu niðurstöðurnar í rannsókn á þroska fósturvísu/fóstra hjá kaninum voru vanskapanir á hjarta (við ósæð, stórt hjarta) við altæka útsetningu sem var 36-falt meiri en við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum. Að auki komu fram vanskapanir á lungum (vöntun á aukablaði lungna) og aukin tíðni fósturláts eftir bólfestu hjá kaninum við altæka útsetningu sem var 14-falt hærri en við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum, en hjá rottum var afturkræfum áhrifum á beinmyndun lýst (bylgjulöguðum rifbeinum, seinkaðri beinmyndun, fækkun beingerðra hluta bringubeins, miðhandarbeinum (metacarpi) eða framristarbeinum (metatarsi) við altæka útsetningu sem var 22-falt meiri en hámarksútsetning hjá mönnum við ráðlagða meðferðarskammta. Eiturverkanir á fósturvísu/fóstru komu fyrir af skömmtum sem tengdust eiturverkunum á móður. Sýnt var fram á að vanskapanir á hjarta- og æðakerfi sem fram komu hjá kaninum var miðlað með virkjun beta 1-adrenvirka viðtakans.

Lyfjavarfafræðilegar rannsóknir sem gerðar voru með geislamerktu mirabegroni hafa sýnt að upprunalega lyfið og/eða umbrotsefni þess útskiljast í mjólk hjá rottum í þéttni sem var um það bil 1,7-falt hærri en plasmabéttni 4 klst. eftir gjöf lyfsins (sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Makrógól 8.000 og 2.000.000

Hýdroxýpropýlsellulósi

Bútýlhýdroxútólúen

Magnesiumsterat

Filmuhúð

Betmiga 25 mg forðatöflur

Hýprómellósi 2.910, 6 mPa.s

Makrógól 8.000

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Betmiga 50 mg forðatöflur

Hýprómellósi 2.910, 6 mPa.s

Makrógól 8.000

Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Geymsluþol eftir að glasið hefur verið opnað: 6 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál-ál þynnur í öskjum sem innihalda 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eða 200 töflur.

HDPE (high density polyethylene) glös með polýprópýlen (PP) loki með barnaöryggislæsingum og kísilhlaupsþurrkefni, sem innihalda 90 töflur. Hver askja inniheldur eitt glas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/12/809/001 – 018

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20 desember 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{DD/MM/AAAA}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Töfluna á að gleypa heila. Ekki má mylja töfluna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

betmiga 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Betmiga 50 mg forðatöflur
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Töfluna á að gleypa heila. Ekki má mylja töfluna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

betmiga 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur
mirabegron

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Betmiga 50 mg forðatöflur
mirabegron

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Töfluna á að gleypa heila. Ekki má mylja töfluna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Notist innan 6 mánaða eftir að glasið hefur verið opnað.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/809/007

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

betmiga 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR GLAS

1. HEITI LYFS

Betmiga 50 mg forðatöflur
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Töfluna á að gleypa heila. Ekki má mylja töfluna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Notist innan 6 mánaða eftir að glasið hefur verið opnað.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/809/014

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

betmiga 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Töfluna á að gleypa heila. Ekki má mylja töfluna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Notist innan 6 mánaða eftir að glasið hefur verið opnað.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/12/809/007

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Betmiga 50 mg forðatöflur
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

90 forðatöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Töfluna á að gleypa heila. Ekki má mylja töfluna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:
Notist innan 6 mánaða eftir að glasið hefur verið opnað.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/809/014

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Betmiga 25 mg forðatöflur

Betmiga 50 mg forðatöflur

mirabegron

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Betmiga og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Betmiga
3. Hvernig nota á Betmiga
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Betmiga
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Betmiga og við hverju það er notað

Betmiga inniheldur virka efnið mirabegron. Það slakar á vöðvum í þvagblöðru (svokallaður beta 3-adrenvirkur örvi), sem dregur úr starfsemi ofvirkrar þvagblöðru og veitir meðferð við tengdum einkennum.

Betmiga er notað til meðferðar við einkennum ofvirkrar þvagblöðru hjá fullorðnum svo sem:

- skyndilegri þörf fyrir að tæma þvagblöðruna (kallast bráðaþörf)
- þörf fyrir að tæma þvagblöðruna oftar en venjulega (kallast aukin tíðni þvagláta)
- að geta ekki stjórnað því hvenær þvagblaðran er tæmd (kallast bráðaþvagleki).

2. Áður en byrjað er að nota Betmiga

Ekki má nota Betmiga:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mirabegroni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða mjög háan blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Betmiga er notað:

- ef þú átt í vandræðum með að tæma þvagblöðruna eða ef þvagbunan er kraftlaus eða ef þú tekur önnur lyf við ofvirkri þvagblöðru, eins og andkólínvirk lyf.
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóma. Læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn eða gæti sagt þér að nota ekki Betmiga, sérstaklega ef þú tekur önnur lyf svo sem itraconazol, ketoconazol (sveppasýkingar), ritonavir (HIV/alnæmi) eða clarithromycin (bakteríusýkingar). Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð.
- ef þú ert með ágalla í hjartalínuriti, sem kallast QT lenging, eða þú tekur lyf sem vitað er að geta valdið slíku svo sem:
 - o lyf við óeðlilegum hjartslætti svo sem kinidin, sotalol, procainamid, ibulitid, flecainid, dofetilid, og amiodaron
 - o lyf við ofnæmisbólgu í nefi

- lyf við geðrofi (geðlyf) svo sem thioridazin, mesoridazin, haloperidol og chlorpromazin
- sýklalyf svo sem pentamidin, moxifloxacin, erythromycin, og clarithromycin.

Mirabegron getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi eða leitt til versunar á háþrýstingi sem er þegar til staðar. Mælt er með því að lækurinn fylgist með blóðþrýstingi meðan á notkun mirabegron stendur.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum og unglungum yngri en 18 ára vegna þess að öryggi og verkun Betmiga í þessum aldurshópi hefur ekki verið staðfest.

Notkun annarra lyfja samhliða Betmiga

Látið lækurinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Betmiga getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á verkun Betmiga.

- Láttu lækurinn vita ef þú notar thioridazin (geðlyf), propafenon eða flecainid (lyf við óeðlilegum hjartslætti), imipramin eða desipramin (lyf við þunglyndi). Lækurinn gæti þurft að minnka skammta þessara sérstöku lyfja.
- Láttu lækurinn vita ef þú notar digoxin (lyf við hjartabilun eða óeðlilegum hjartslætti). Lækurinn mælir magn þessara lyfja í blóði þínu. Ef magnið í blóðinu er utan tilætlaðra marka gæti lækurinn breytt digoxin skammtinum.
- Láttu lækurinn vita ef þú notar dabigatran etexilat (lyf sem notað er til að minnka hættuna á teppu í heilaæðum eða æðum í líkama, vegna myndunar blóðtappa, hjá fullorðnum sjúklingum með óeðlilegan hjartslátt (gáttatif) og aðra áhættuþætti til viðbótar). Lækurinn gæti þurft að aðlaga skammta af þessu lyfi.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal ekki nota Betmiga.

Ef þú ert með barn á brjósti, skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú notar lyfið. Líklegt er að lyfið skiljist út í brjóstamjólk. Lækurinn mun í samráði við þig taka ákvörðun um hvort þú eigir að nota Betmiga eða hafa barn á brjósti. Ekki má gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem benda til þess að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Betmiga

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein 50 mg tafla til inntöku einu sinni á sólarhring. Ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóma gæti lækurinn þurft að minnka skammtinn í eina 25 mg töflu til inntöku einu sinni á sólarhring. Lyfið á að taka með vökva og töfluna á að gleypa heila. Töfluna má ekki mylja eða tyggja. Betmiga má taka með eða án matar.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en þú átt að taka, eða ef einhver hefur tekið töflurnar þínar fyrir slysi, skaltu strax hafa samband við lækurinn, lyfjafræðing eða sjúkrahús til að fá ráðleggingar.

Einkenni ofskömmtunar geta m.a. verið hjartsláttarónot, aukinn hjartsláttarhraði eða hækkaður blóðþrýstingur.

Ef gleymist að nota Betmiga

Ef þú gleymir að taka lyfið skaltu taka skammtinn sem gleymdist strax og þú manst eftir því. Ef minna en 6 klst. eru fram að næsta skammti samkvæmt áætlun, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taktu lyfið næst á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir fleiri en einum skammti, skaltu hafa samband við lækinn og fylgja ráðleggingum hans.

Ef hætt er að nota Betmiga

Ekki hætta meðferð með Betmiga fyrr en áætlað var ef þú finnur ekki fyrir áhrifum strax. Þvagblaðran gæti þurft svolitinn tíma til að aðlagast. Haltu áfram að taka töflurnar. Ekki hætta að taka töflurnar þegar ástand þvagblöðrunnar lagast. Ef meðferð er hætt gæti það leitt til þess að einkenni ofvirkrar þvagblöðru komi aftur fram.

Ekki hætta að taka Betmiga án þess að tala við lækinn fyrst, vegna þess að einkenni ofvirkrar þvagblöðru gætu komið aftur fram.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meðal alvarlegustu aukaverkananna sem gætu átt sér stað er óreglulegur hjartsláttur (gáttatif). Það er óalgeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), en ef þessi aukaverkun á sér stað skal hætta töku lyfsins samstundis og fá bráða læknishjálp.

Ef þú færð höfuðverk, einkum skyndilegan höfuðverk sem líkist mígreni (stingandi) skaltu segja lækninum frá því. Þetta getur verið einkenni um verulega hækkaðan blóðþrýsting.

Aðrar aukaverkanir eru:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Aukinn hjartsláttarhraði (hraðtaktur)
- Sýking í líffærunum sem flytja þvagið (þvagfærasýking)
- Ógleði
- Hægðatregða
- Höfuðverkur
- Niðurgangur
- Sundl

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Sýking í þvagblöðru (blöðrubólga)
- Hjartsláttarónot
- Sýking í leggöngum
- Meltingartruflanir
- Sýking í maga (magabólgur)
- Þroti í liðum
- Kláði í sköpum eða leggöngum
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Hækkun lifrarensíma (GGT, AST og ALT)
- Kláði, útbrot eða ofsakláði (dröfnútbrot, örðuútbrot)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Þroti í augnlökum (bjúgur í augnlökum)

- Proti í vörum (bjúgur í vörum)
- Proti í dýpri lögum húðarinnar sem stafar af uppsöfnuðum vökva, sem getur komið fram hvar sem er á líkamanum, þar á meðal andliti, tungu eða hálsi og getur valdið öndunarerfiðleikum (ofnæmisbjúgur)
- Litlir fjólubláir blettir á húð (purpuri)
- Bólga í litlum æðum, aðallega í húð (æðabólga með niðurbroti hvítra blóðkorna)
- Vangeta til að tæma fyllilega þvagblöðru (þvagteppa)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Háþrýstingskreppa

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Svefnleysi
- Ringlun

Betmiga getur aukið líkur á því að þú náir ekki að tæma þvagblöðruna ef hindrun er á tæmingu þvagblöðru eða ef þú tekur önnur lyf við ofvirkri þvagblöðru. Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú getur ekki tæmt þvagblöðruna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Betmiga

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, þynnunni eða glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Eftir að glasið hefur verið opnað má geyma töflurnar í 6 mánuði.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Betmiga inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mirabegron.
Betmiga 25 mg forðatöflur
Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.
Betmiga 50 mg forðatöflur
Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Makrógól, hýdroxýpropýlsellulósi, bútýlhýdroxútólúen, magnesíumsterat.
Filmuhúð: Hýprómellósi, makrógól, gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172) (25 mg töflur eingöngu).

Lýsing á útliti Betmiga og pakkningastærðir

Betmiga 25 mg forðatöflur eru sporöskjulaga, brúnar, filmhúðaðar töflur, auðkenndar með merki fyrirtækisins og „325“ á sömu hlið.

Betmiga 50 mg forðatöflur eru sporöskjulaga, brúnar, filmhúðaðar töflur, auðkenndar með merki fyrirtækisins og „355“ á sömu hlið.

Betmiga er afgreitt í ál-ál þynnum í öskjum sem innihalda 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eða 200 töflur og HDPE (high density polyethylene) glösum með þurrkefni úr kísilhlaupi og barnaöryggislæsingu, sem innihalda 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar. Ekki er víst að glösin séu markaðssett.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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: +221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biocodex UAB
TaaniTel: +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

Polska

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

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 UAB
Tel: +371 67 619365

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/AAAA}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>