

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 25 mg pilloli b'rilaxx prolongat

Betmiga 50 mg pilloli b'rilaxx prolongat

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Betmiga 25 mg pilloli b'rilaxx prolongat

Kull pillola fiha 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg pilloli b'rilaxx prolongat

Kull pillola fiha 50 mg mirabegron.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola b'rilaxx prolongat.

Betmiga 25 mg

Pillola ovali kannella, ibbuzzata bil-logo tal-kumpanija u bi "325" fuq l-istess naħa.

Betmiga 50 mg

Pillola ovali safra, ibbuzzata bil-logo tal-kumpanija u bi "355" fuq l-istess naħa.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura sintomatika ta' urġenza, żieda fil-frekwenza tal-mikturizzjoni u/jew inkontinenza urġenti kif jista' jsehh f'pazjenti adulti bis-sindromu tal-bużżeġa tal-awrina iperattiva (OAB - overactive bladder).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Adulti (inklużi pazjenti anzjani)

Id-doża rakkomandata hija ta' 50 mg darba kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali u tal-fwied

Betmiga ma ġiex studjat għal pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (GFR < 15 mL/min/1.73 m² jew pazjenti li jehtieġu l-emodjalisi) jew indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) u għaldaqstant mhuwiex rakkomandat li jintuża minn dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

It-tabella li ġejja tipprovdi d-dożaġġ kwotidjan rakkomandat għal suġġetti b'indeboliment renali jew tal-fwied fin-nuqqas u fil-preżenza ta' inibituri qawwija ta' CYP3A (ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

Tabella 1: Dożaġġ kwotidjan rakkomandat għal suġġetti b'indeboliment renali jew tal-fwied fin-nuqqas u fil-preżenza ta' inibituri qawwija ta' CYP3A

		Inibituri qawwija ta' CYP3A ⁽³⁾	
		Bla inibitur	B'inibitur
Indeboliment renali ⁽¹⁾	Hafif	50 mg	25 mg
	Moderat	50 mg	25 mg
	Sever	25 mg	Mhux rakkomandat
Indeboliment tal-fwied ⁽²⁾	Hafif	50 mg	25 mg
	Moderat	25 mg	Mhux rakkomandat

1. Hafif: GFR 60 sa 89 mL/min/1.73 m²; moderat: GFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m²; sever: GFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m².
2. Hafif: Child-Pugh Klassi A; Moderat: Child-Pugh Klassi B.
3. Inibituri qawwija ta' CYP3A, ara s-sezzjoni 4.5

Sess

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża skont is-sess.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' mirabegron fit-tfal li għandhom taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa.

Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pillola għandha tittiehed flimkien ma' likwidi, tinbela' shiha u m'għandhiex tintmagħad, tinqasam jew titfarrak. Tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pressjoni severa u mhux kontrollata definita bhala pressjoni sistolika tad- demm ≥ 180 mm Hg u/jew pressjoni diastolika tad-demm ≥ 110 mm Hg.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment renali

Betmiga ma ġiex studjat għall-pazjenti b' mard renali fl-aħħar stadju (GFR < 15 mL/min/1.73 m² jew pazjenti li jehtiegu l- emodijalisi) u, għaldaqstant, mhuwiex rakkomandat li jintuża minn din il- popolazzjoni ta' pazjenti. It-tagħrif huwa limitat għal pazjenti b'indebolimenti renali sever (GFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m²); abbażi ta' studju farmakokinetiku (ara s-sezzjoni 5.2) huwa rakkomandat tnaqqis tad-doża għal 25 mg għal din il- popolazzjoni. Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat li jintuża minn pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m²) li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara s-sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Betmiga ma ġiex studjat f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) u, għaldaqstant, mhuwiex rakkomandat li jintuża minn din il- popolazzjoni ta' pazjenti. Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat li jintuża minn pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara s-sezzjoni 4.5).

Pressjoni għolja

Mirabegron jista jżid pressjoni tad-demmm. Il-pressjoni tad-demmm għandha titkejjel fil-linja bażi u perijodikament waqt il-kura b' mirabegron, speċjalment f'pazjenti bi pressjoni għolja. It-tagħrif huwa limitat għal pazjenti bi pressjoni għolja tat-tieni stadju (pressjoni tad-demmm sistolika ≥ 160 mm Hg jew pressjoni tad-demmm dijastolika ≥ 100 mm Hg).

Pazjenti b'titwil ta' QT kongenitali jew akkwizit

Betmiga, f'dożi terapewtiċi, ma weriex titwil ta' QT klinikament rilevanti fi studji kliniċi (ara s-sezzjoni 5.1). Madankollu, billi l-pazjenti li għandhom passat magħruf ta' titwil ta' QT jew il-pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu l-intervall QT ma ġewx inklużi f'dawn l-istudji, l-effetti ta' mirabegron fuq dawn il-pazjenti mhumiex magħrufa. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta dawn il-pazjenti jingħataw mirabegron.

Pazjenti b'ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għal OAB

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, żamma tal-awrina f' pazjenti b'ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina (BOO - bladder outlet obstruction) u f' pazjenti li kienu qed jieħdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għall-kura ta' OAB, ġiet irrappurtata f' pazjenti li kienu qed jieħdu mirabegron. Studju kliniku kkontrollat dwar is-sigurtà f' pazjenti bi BOO ma wera l-ebda żieda fiż-żamma tal-awrina f' pazjenti kkurati b' Betmiga; madankollu, Betmiga għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti bi BOO klinikament sinifikanti. Betmiga għandu jingħata wkoll b'kawtela lil pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għat-trattament ta' OAB.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Tagħrif *in vitro*

Mirabegron jiġi trasportat u metabolizzat permezz ta' diversi mogħdijiet. Mirabegron huwa substrat għal cytochrome P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridine diphospho-glucuronosyltransferases (UGT), it-trasportatur effluss P-glikoproteina (P-gp) u t-trasportaturi influż ta' katjoni organiċi (OCT) OCT1, OCT2, u OCT3. L-istudji dwar mirabegron li jużaw mikrosomi tal-fwied u man u enżimi CYP umani rikombinanti wrew li mirabegron huwa inibitur moderat u jiddependi fuq il-hin ta' CYP2D6 u inibitur dgħajjed ta' CYP3A. Mirabegron inibixxa t-trasport tal-mediċina b'P-gp f'koncentrazzjonijiet għolja.

Tagħrif *in vivo*

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

L-effett tal-prodotti mediċinali koamministrati fuq il-farmakokinetika ta' mirabegron u l-effett ta' mirabegron fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra ġew studjati fi studji ta' doża singola u multipla. Il-parti l-kbira tal-interazzjonijiet bejn il-mediċini ġew studjati bl-użu ta' doża ta' 100 mg mirabegron mogħtija bħala pilloli b'sistema orali ta' assorbiment ikkontrollat (OCAS - oral controlled absorption system). L-istudji ta' interazzjoni ta' mirabegron ma' metoprolol u ma' metformin użaw mirabegron b'rilaxx immedjat (IR) 160 mg.

Interazzjonijiet mediċinali klinikament rilevanti bejn mirabegron u prodotti mediċinali li jinibixxu, jinduċu jew huma substrat għal wieħed mill-isożimi jew mit-trasportaturi ta' CYP mhumiex mistennija għajr għall-effett inibitorju ta' mirabegron fuq il-metaboliżmu ta' substrati ta' CYP2D6.

Effett tal-inibituri tal-enżimi

L-esponiment għal mirabegron (AUC) żdied b'1.8 darbiet fil-preżenza tal-inibitur qawwi ta' CYP3A/P-gp ketoconazole f'voluntiera b'saħħithom. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża meta Betmiga jiġi kkombinat ma' inibituri ta' CYP3A u/jew P-gp. Madankollu, għall-pazjenti b'indeboliment renali ħafif għal moderat (GFR 30 sa 89 mL/min/1.73 m²) jew b'indeboliment tal-

fwied hafif (Child-Pugh Klassi A) li fl-istess ħin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A, bħal itraconazole, ketoconazole, ritonavir u clarithromycin, id-doża rakkomandata hija 25 mg darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara s-sezzjoni 4.2). Betmiga mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR 15 sa 29 mL/min/1.73 m²) jew pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) li fl-istess ħin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Effett tal-indutturi tal-enzimi

Is-sustanzi li jinduċu CYP3A jew P-gp inaqqsu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' mirabegron. M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża għal mirabegron meta dan jingħata ma' doži terapewtiċi ta' rifampicin jew mediċini oħra li jinduċu CYP3A jew P-gp.

Effett tal-polimorfizmu ta' CYP2D6

Il-polimorfizmu ġenetiku ta' CYP2D6 għandu impatt minimu fuq l-esponiment medju fil-plażma għal mirabegron (ara s-sezzjoni 5.2). Interazzjoni ta' mirabegron ma' inibitur magħruf ta' CYP2D6 mhijiex mistennija u ma gietx studjata. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża għal mirabegron meta jingħata ma' inibituri ta' CYP2D6 jew għal pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6.

Effett ta' mirabegron fuq is-substrati ta' CYP2D6

F'voluntiera b'saħħithom, il-potenza inibitorja ta' mirabegron lejn CYP2D6 hija moderata u l-attività ta' CYP2D6 tirkupra fi żmien 15-il jum wara li jitwaqqaf mirabegron. Dożaġġ multiplu darba kuljum ta' mirabegron IR irriżulta f'żieda ta' 90% f' C_{max} u żieda ta' 229% f'AUC ta' doża singola ta' metoprolol. Dożaġġ multiplu darba kuljum ta' mirabegron irriżulta f'żieda ta' 79% f' C_{max} u żieda ta' 241% f'AUC ta' doża singola ta' desipramine.

Wieħed għandu joqgħod attent jekk mirabegron jiġi koamministrat ma' prodotti mediċinali b'indici terapewtiċi dejjaq u metabolizzat b'mod sinifikanti minn CYP2D6, bħal thioridazine, antiarritmiċi tat-Tip 1C (eż. flecainide, propafenone) u antidepressanti triciklici (eż. imipramine, desipramine). Wieħed għandu wkoll jeżerċita kawtela jekk mirabegron jiġi koamministrat ma' substrati ta' CYP2D6 li għandhom doża titrata individwalment.

Effett ta' mirabegron fuq it-trasportaturi

Mirabegron huwa inibitur dgħajf ta' P-gp. Mirabegron żied C_{max} u AUC b'29% u 27%, rispettivament, ta' substrat P-gp digoxin f'voluntiera b'saħħithom. Għall-pazjenti li se jibdew jieħdu kombinazzjoni ta' Betmiga u digoxin, għall-bidu għandha tiġi preskritta l-aktar doża baxxa ta' digoxin. Il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u użati għat-titrazzjoni tad-doża ta' digoxin biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Il-potenzjal għall-inibizzjoni ta' P-gp minn mirabegron għandu jiġi kkunsidrat meta Betmiga jiġi kkombinat ma' substrati P-gp sensittivi eż. dabigatran.

Interazzjonijiet oħra

Ma ġewx osservati interazzjonijiet klinikament rilevanti meta mirabegron ġie koamministrat ma' doži terapewtiċi ta' solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin jew ma' prodott mediċinali kontraċettivi orali kkombinat li fih ethinylestradiol u levonorgestrel. Mhux rakkomandat aġġustament tad-doża.

Żieda fl-esponiment għal mirabegron kawża ta' interazzjonijiet bejn mediċini tista' tkun assoċjata ma' żieda tar-rata tal-polz.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jkunu tqal

Betmiga mhux irrikkmandat fin-nisa li jistgħu jkunu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Betmiga f' nisa tqal. Studji f' animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara s-sezzjoni 5.3). L-użu ta' dan il-prodott mediċinali mhux irrikkmandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mirabegron jitneħħa fil-ħalib tal-animali gerriema u għaldaqstant huwa mistenni li jkun jinsab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem (ara s-sezzjoni 5.3). Ma twettqux studji biex jivvalutaw l-impatt ta' mirabegron fuq il-produttjoni tal-ħalib tas-sider tal-bniedem, il-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija li qed tieħu l-ħalib tal-omm.

Betmiga m'għandux jingħata matul it-treddigh.

Fertilità

Ma kienx hemm effetti tal-kura b' mirabegron fuq il-fertilità tal-animali (ara s-sezzjoni 5.3). L-effett ta' mirabegron fuq il-fertilità tal-bniedem ma gietx determinata s'issa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Betmiga m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil sigur

Is-sigurtà ta' Betmiga giet evalwata fi 8,433 pazjent b'OAB, li minnhom 5,648 ngħataw tal-inqas doża waħda ta' mirabegron fil-programm kliniku tal-fażi 2/3, u 622 pazjent ingħataw Betmiga għal tal-inqas sena (365 jum). Fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, 88% tal-pazjenti lestew il-kura b'dan il-prodott mediċinali, u 4% tal-pazjenti waqqfuha minhabba effetti avversi. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi kienu minn ħfief għal moderati fis-severità tagħhom.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati għall-pazjenti kkurati bi Betmiga 50 mg matul it-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, huma t-takikardija u infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju. Il-frekwenza tat-takikardija kienet 1.2% f'pazjenti li kienu qed jingħataw Betmiga 50 mg. It-takikardija wasslet biex 0.1% tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Betmiga 50 mg jieqfu jagħmlu dan. Il-frekwenza tal-infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kienet 2.9% f'pazjenti li kienu qed jingħataw Betmiga 50 mg. L-infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju ma wasslux biex xi pazjent li kien qed jingħataw Betmiga 50 mg jieqaf jagħmel dan. Reazzjonijiet avversi serji kienu jinkludu fibrillazzjoni tal-atriju (0.2%).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati matul l-istudju kkontrollat b'mod attiv (antagonista muskarinika), li dam sena (perjodu ta' żmien twil), kienu simili fit-tip u s-severità għal daww osservati fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taht tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'mirabegron fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fazi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stabbiliti mid-dejta disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

MedDRA Sistema tal-klassi tal-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf (Ma tistax tittiehed stima mid - dejta disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni tal-passaġġ urinarju	Infezzjoni vaginali Ċistite			
Disturbi psikjatriċi					Insonja* Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigħ ta' ras* Sturdament*				
Disturbi fl-ġhajnejn			Edema tal-kappell tal-ġhajn		
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Palpitazzjoni Fibrillazzjoni tal-atriju			
Disturbi vaskulari				Križi ta' pressjoni għolja*	
Disturbi gastro-intestinali	Dardir* Stitikezza* Dijarea*	Dispepsija Gastrite	Edema tax-xoffa		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Urtikarja Raxx Raxx makulari Raxx papulari Ħakk	Vaskulite lewkoċitoklastika Purpura Anġjoedima*		
Disturbi muskolu-skeletrali u tat-tessuti konnettivi		Nefha tal-ġogi			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Żamma ta' l-awrina*		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Ħakk vulvovaginali			
Investigazzjonijiet		Żieda fil-pressjoni tad-dem Żieda fil-GGT Żieda fl-AST Żieda fl-ALT			

*Esperjenza ta' wara t- Tqeghid fis- Suq

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Mirabegron inġhata lil voluntiera b'saħħithom f'dozi singoli sa 400 mg. B'din id-doża, l-effetti avversi rrapportati kienu jinkludu palpitazzjonijiet (1 minn 6 suġġetti) u zieda fir-rata tal-polz li taqbeż 100 taħbita kull minuta (bpm) (3 minn 6 suġġetti). Dozi multipli ta' mirabegron sa 300 mg kuljum għal għaxart ijiem urew zieda fir-rata tal-polz u fil-pessjoni tad-demem sistolika meta nġhataw lil voluntiera b'saħħithom.

Il-kura għal doża eċċessiva għandha tkun sintomatika u ġenerali. F'każ ta' doża eċċessiva, il-monitoraġġ tar-rata tal-polz, il-pessjoni tad-demem u tal-ECG huwa rakkomandat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi, antispazmodiċi urinarji, Kodiċi ATC: G04BD12.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mirabegron huwa beta 3-adrenoceptor agonist qawwi u selettiv. Mirabegron wera li jirrilassa l-muskolu lixx tal-bużżieqa tal-awrina fit-tessut iżolat tal-firien u l-bnedmin, iżid il-koncentrazzjonijiet ta' adenosine monophosphate ċikliku (cAMP) fit-tessut tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien u wera li għandu effett rilassanti fuq il-bużżieqa tal-awrina fil-mudelli tal-funzjonijiet tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien. Mirabegron zied il-volum medju li tbattal f'kull mikturizzjoni u naqqas il-frekwenza tal-kontrazzjonijiet li ma jbatlux, mingħajr ma affettwa l-pessjoni tat-tbattil jew l-awrina residwa fil-mudelli tal-iperattività tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien. F'mudell tax-xadini, mirabegron wera tnaqqis fil-frekwenza tat-tbattil. Dawn ir-riżultati jindikaw li mirabegron iżid il-funzjoni tal-ħzin tal-awrina billi jistimula beta 3-adrenoceptors fil-bużżieqa tal-awrina.

Matul il-faži tal-ħzin tal-awrina, meta din takkumula fil-bużżieqa, tiddomina l-istimulazzjoni tan-nerv simpatetiku. Noradrenalina tiġi rilaxxata mit-terminali tan-nervituri, u dan iwassal fil-parti l-kbira għall-attivazzjoni ta' beta adrenoceptors fil-muskulatura tal-bużżieqa tal-awrina, u għalhekk għar-rilassament tal-muskolu lixx tal-bużżieqa tal-awrina. Matul il-faži tat-tbattil tal-awrina, il-bużżieqa tal-awrina tkun fil-parti l-kbira tagħha taħt il-kontroll tas-sistema nervuża parasimpatetika. L-aċetilkolina, rilaxxata mit-terminali tan-nervituri pelviċi, tistimula r-riċetturi kolinergići M2 u M3, u tinduċi l-kontrazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina. L-attivazzjoni tal-mogħdija M2 tinibixxi wkoll židiet indotti ta' beta 3-adrenoceptors fis-cAMP. Għaldaqstant, l-istimulazzjoni ta' beta 3-adrenoceptors m'għandhiex tinterferixxi mal-proċess tat-tbattil. Dan ġie kkonfermat fil-firien b'ostruzzjoni parzjali tal-kanal tal-awrina, fejn mirabegron naqqas il-frekwenza tal-kontrazzjonijiet li ma jbatlux mingħajr ma affettwa l-volum li tbattal f'kull mikturizzjoni, il-pessjoni tat-tbattil jew il-volum tal-awrina residwa.

Effetti farmakodinamiċi

Urodinamika

Betmiga f'dozi ta' 50 mg u 100 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa fl-irġiel b'sintomi fil-parti ta' isfel tal-passaġġ urinarju (LUTS - lower urinary tract symptoms) u b'ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina (BOO - bladder outlet obstruction) ma wera l-ebda effett fuq il-parametri taċ-ċistometrija u huwa sigur u jiġi ttollerat sew. L-effetti ta' mirabegron fuq ir-rata tal-fluss massima u l-pessjoni tad-detrusor b'rata tal-fluss massima ġew ivvalutati f'dan l-istudju urodinamiku li jikkonsisti f'200 pazjent raġel b'LUTS u BOO. L-għoti ta' mirabegron f'dozi ta' 50 mg u 100 mg darba kuljum għal 12-il

gimgha ma kellux effetti avversi fuq ir-rata tal-fluss massima jew il-pressjoni tad-detrusor b' rata tal-fluss massima. F'dan l-istudju dwar il-pazjenti rġiel b'LUTS/BOO, il-bidla medja agġustata (SE) mil-linja bażi sa tmiem il-kura fil-volum residwu wara t-tbattil (mL) kienet ta' 0.55 (10,702), 17.89 (10,190) u 30.77 (10,598) għall-gruppi ta' kura bi placebo, mirabegron 50 mg u mirabegron 100 mg.

Effett fuq l-intervall QT

Betmiga f'dożi ta' 50 mg jew 100 mg ma kellu l-ebda effett fuq l-intervall QT individwalment korrett skont it-taħbit tal-qalb (intervall QTcI) meta gie evalwat skont is-sess jew skont il-grupp ġenerali.

Studju komprensiv QT (TQT) (n = 164 voluntier raġel b'saħħtu u n = 153 voluntiera mara b'saħħitha b'età medja ta' 33 sena) evalwa l-effett ta' dożaġġ orali ripetut ta' mirabegron bid-doża indikata (50 mg darba kuljum) u żewġ dożi supratherapewtiċi (100 u 200 mg darba kuljum) fuq l-intervall QTcI. Id-dożi supratherapewtiċi jirrapprezentaw madwar 2.6 u 6.5 darbiet aktar l-esponiment tad-doża terapewtika, rispettivament. Doża singola ta' 400 mg moxifloxacin intużat bhala kontroll pożittiv. Kull livell ta' doża ta' mirabegron u moxifloxacin gie evalwat fi gruppi ta' kura separati li kull wiehed minnhom jinkludi kontroll bi placebo (disinn inkroċjat parallel). Kemm għall-irġiel kif ukoll għan-nisa li nġhataw mirabegron f'dożi ta' 50 mg u 100 mg, il-limitu l-aktar għoli tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'naħa waħda ma qabiżx 10 msec fl-ebda hin għall-akbar differenza medja mqabbla fil-hin minn placebo fl-intervall QTcI. Fin-nisa li nġhataw mirabegron bid-doża ta' 50 mg, id-differenza medja minn placebo fl-intervall QTcI 5 sigħat wara li ttiehdet id-doża kienet ta' 3.67 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda 5.72 msec). Fl-irġiel, id-differenza kienet ta' 2.89 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda 4.90 msec). F'doża ta' mirabegron 200 mg, l-intervall QTcI ma qabiżx 10 msec fl-ebda hin fl-irġiel, filwaqt li fin-nisa, il-limitu l-aktar għoli tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'naħa waħda fil-fatt qabeż 10 msec bejn 0.5–6 sigħat, b' differenza massima minn placebo ta' 5 sigħat fejn l-effett medju kien ta' 10.42 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda 13.44 msec). Ir-riżultati għall-QTcF u l-QTcIf kienu konsistenti mal-QTcI.

F'dan l-istudju TQT, mirabegron zied it-taħbit tal-qalb fuq l-ECG b' mod li jiddependi fuq id-doża fil-medda tad-dożi ta' 50 mg sa 200 mg eżaminati. Id-differenza medja massima minn placebo fit-taħbit tal-qalb kienet tvarja minn 6.7 bpm b' mirabegron 50 mg sa 17.3 bpm b' mirabegron 200 mg f' suġġetti b'saħħithom.

Effetti fuq ir-rata tal-polz u l-pressjoni tad-demmi f'pazjenti b'OAB

F'pazjenti b'OAB (età medja ta' 59 sena) matul it-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il gimgha li nġhataw Betmiga 50 mg darba kuljum, giet osservata zieda fid-differenza medja minn placebo ta' madwar 1 bpm għar-rata tal-polz u madwar 1 mm Hg jew inqas fil-pressjoni tad-demmi sistolika/pressjoni tad-demmi dijastolika (SBP - systolic blood pressure/DBP - diastolic blood pressure). Il-bidliet fir-rata tal-polz u fil-pressjoni tad-demmi huma riversibbli meta titwaqqaf il-kura.

Effett fuq il-pressjoni intraokulari (IOP)

Mirabegron 100 mg darba kuljum ma ziedx l-IOP f' suġġetti b'saħħithom wara 56 jum ta' kura. Fi studju tal-ewwel fażi li jivvaluta l-effett ta' Betmiga fuq l-IOP bl-użu ta' tonometrija ta' applanazzjoni ta' Goldmann fi 310 suġġetti b'saħħithom, id-doża ta' mirabegron 100 mg ma kinitx inferjuri għal placebo għall-punt ta' tmiem primarju tad-differenza fit-trattament fil-bidla medja mil-linja bażi sas-56 jum fl-IOP medja tas-suġġetti; il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'żewġ naħat tad-differenza fil-kura bejn mirabegron 100 mg u placebo kien ta' 0.3 mm Hg.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Betmiga giet evalwata fit-tliet studji double blind randomizzati kkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il gimgha għall-kura tal-bużżieqa tal-awrina iperattiva b'sintomi ta' urġenza u frekwenza b'inkontinenza jew mingħajrha. Gew inkluzi pazjenti nisa (72%) u rġiel (28%) b'età medja ta' 59 sena (firxa bejn it-18 u l-95 sena). Madwar 48% tal-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti f'pazjenti li ma hadux kura antimuskarinika u madwar 52% tal-pazjenti li preċedentement kienu kkurati bi prodotti mediċinali antimuskarinici. Fi studju wiehed, 495 pazjent inġhataw kontroll attiv (formulazzjoni b'rilaxx prolungat ta' tolterodine).

Il-punti ta' tmiem koprimarji tal-effikaċja kienu (1) bidla mil-linja bażi sa tmiem il-kura fin-numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa u (2) bidla mil-linja bażi sa tmiem il-kura fin-numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa abbażi ta' djarju ta' mikturizzjoni mifruq fuq tlett (3) ijiem. Mirabegron wera titjib sinifikantement ikbar statistikament meta mqabbel ma' placebo għaż-żewġ punti ta' tmiem koprimarji kif ukoll għall-punti ta' tmiem sekondarji (ara t-Tabelli 2 u 3).

Tabella 2: Puntji ta' tmiem koprimarji u sekondarji magħżula ta' effikaċja fi tmiem il-kura għal studji miġbura

Parametru	Studji miġbura (046, 047, 074)	
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I) (Koprimarju)		
n	878	862
Linja bażi medja	2.73	2.71
Bidla medja mil-linja bażi†	-1.10	-1.49
Differenza medja mill-plaċebo† (CI ta' 95%)	--	-0.40 (-0.58, -0.21)
Valur p	--	< 0.001#
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS) (Koprimarju)		
n	1328	1324
Linja bażi medja	11.58	11.70
Bidla medja mil-linja bażi†	-1.20	-1.75
Differenza mill-plaċebo† (CI ta' 95%)	--	-0.55 (-0.75, -0.36)
Valur p	--	< 0.001#
Volum medju li tbattal (mL) kull mikturizzjoni (FAS) (Sekondarju)		
n	1328	1322
Linja bażi medja	159.2	159.0
Bidla medja mil-linja bażi†	9.4	21.4
Differenza medja mill-plaċebo† (CI ta' 95%)	--	11.9 (8.3, 15.5)
Valur p	--	< 0.001#
Livell medju ta' urgenza (FAS) (Sekondarju)		
n	1325	1323
Linja bażi medja	2.39	2.42
Bidla medja mil-linja bażi†	-0.15	-0.26
Differenza medja mill-plaċebo† (CI ta' 95%)	--	-0.11 (-0.16, -0.07)
Valur p	--	< 0.001#
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza urgenti kull 24 siegħa (FAS-I) (Sekondarju)		
n	858	834
Linja bażi medja	2.42	2.42
Bidla medja mil-linja bażi†	-0.98	-1.38
Differenza medja mill-plaċebo† (CI ta' 95%)	--	-0.40 (-0.57, -0.23)
Valur p	--	< 0.001#
Numru medju ta' episodji bi gradi ta' urgenza 3 jew 4 kull 24 siegħa (FAS) (Sekondarju)		
n	1324	1320
Linja bażi medja	5.61	5.80
Bidla medja mil-linja bażi†	-1.29	-1.93
Differenza medja mill-plaċebo† (CI ta' 95%)	--	-0.64 (-0.89, -0.39)
Valur p	--	< 0.001#
Sodisfazzjon bil-kura – skala analoga viżwali (FAS) (Sekondarju)		
n	1195	1189
Linja bażi medja	4.87	4.82
Bidla medja mil-linja bażi†	1.25	2.01
Differenza medja mill-plaċebo† (CI ta' 95%)	--	0.76 (0.52, 1.01)
Valur p	--	< 0.001*

L-istudji miġbura kienu jikkonsistu fi studji 046 (l-Ewropa/l-Awstralja), 047 (l-Amerika ta' Fuq [NA]) u 074 (l-Ewropa/NA).

† Il-medja tal-inqas kwadri agġustata għal-linja bażi, is-sess u l-istudju.

* Sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-placebo fil-livell 0.05 mingħajr agġustament tal-multipliċità.

Sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-placebo fil-livell 0.05 b'agġustament tal-multipliċità.

FAS (Full analysis set): Sett sħiħ ta' analiżi, il-pazjenti randomizzati kollha li ħadu mill-inqas doża waħda (1) ta' medicina double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djarju wieħed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b'kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li wkoll kellhom mill-inqas episodju wieħed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

CI (Confidence Interval): Intervall ta' Kunfidenza

Tabella 3: Puntji ta' tmiem koprimarji u sekondarji magħzula ta' effikaċja fi tmiem il-kura għall-istudji 046, 047 u 074

Parametru	Studju 046			Studju 047		Studju 074	
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I) (Koprimarju)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Linja bażi medja	2.67	2.83	2.63	3.03	2.77	2.43	2.51
Bidla medja mil-linja bażi†	-1.17	-1.57	-1.27	-1.13	-1.47	-0.96	-1.38
Differenza medja mill-placebo†	--	-0.41	-0.10	--	-0.34	--	-0.42
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.72, -0.09)	(-0.42, 0.21)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.76, -0.08)
Valur p	--	0.003#	0.11	--	0.026#	--	0.001#
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS) (Koprimarju)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Linja bażi medja	11.71	11.65	11.55	11.51	11.80	11.48	11.66
Bidla medja mil-linja bażi†	-1.34	-1.93	-1.59	-1.05	-1.66	-1.18	-1.60
Differenza mill-placebo†	--	-0.60	-0.25	--	-0.61	--	-0.42
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.90, -0.29)	(-0.55, 0.06)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.76, -0.08)
Valur p	--	< 0.001#	0.11	--	0.001#	--	0.015#
Volum medju li tbattal (mL) kull mikturizzjoni (FAS) (Sekondarju)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Linja bażi medja	156.7	161.1	158.6	157.5	156.3	164.0	159.3
Bidla medja mil-linja bażi†	12.3	24.2	25.0	7.0	18.2	8.3	20.7
Differenza medja mill-placebo†	--	11.9	12.6	--	11.1	--	12.4
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(6.3, 17.4)	(7.1, 18.2)	--	(4.4, 17.9)	--	(6.3, 18.6)
Valur p	--	< 0.001#	< 0.001*	--	0.001#	--	< 0.001#
Livell medju ta' urgenza (FAS) (Sekondarju)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Linja bażi medja	2.37	2.40	2.41	2.45	2.45	2.36	2.41
Bidla medja	-0.22	-0.31	-0.29	-0.08	-0.19	-0.15	-0.29

Parametru	Studju 046			Studju 047		Studju 074	
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg
mil-linja bażi†							
Differenza medja mill-plaċebo†	--	-0.09	-0.07	--	-0.11	--	-0.14
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.17, -0.02)	(-0.15, 0.01)	--	(-0.18, -0.04)	--	(-0.22, -0.06)
Valur p	--	0.018*	0.085	--	0.004*	--	<0.001‡
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza urġenti kull 24 siegħa (FAS-I) (Sekondarju)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Linja bażi medja	2.43	2.52	2.37	2.56	2.42	2.24	2.33
Bidla medja mil-linja bażi†	-1.11	-1.46	-1.18	-0.89	-1.32	-0.95	-1.33
Differenza medja mill-plaċebo†	--	-0.35	-0.07	--	-0.43	--	-0.39
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.65, -0.05)	(-0.38, 0.23)	--	(-0.72, -0.15)	--	(-0.69, -0.08)
Valur p	--	0.003*	0.26	--	0.005*	--	0.002‡
Numru medju ta' episodji bi gradi ta' urġenza 3 jew 4 kull 24 siegħa (FAS) (Sekondarju)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Linja bażi medja	5.78	5.72	5.79	5.61	5.90	5.42	5.80
Bidla medja mil-linja bażi†	-1.65	-2.25	-2.07	-0.82	-1.57	-1.35	-1.94
Differenza medja mill-plaċebo†	--	-0.60	-0.42	--	-0.75	--	-0.59
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.02, -0.18)	(-0.84, -0.00)	--	(-1.20, -0.30)	--	(-1.01, -0.16)
Valur p	--	0.005*	0.050*	--	0.001*	--	0.007‡
Sodisfazzjon bil-kura – skala analoga viżwali (FAS) (Sekondarju)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Linja bażi medja	4.11	3.95	3.87	5.5	5.4	5.13	5.13
Bidla medja mil-linja bażi†	1.89	2.55	2.44	0.7	1.5	1.05	1.88
Differenza medja mill-plaċebo†	--	0.66	0.55	--	0.8	--	0.83
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(0.25, 1.07)	(0.14, 0.95)	--	(0.4, 1.3)	--	(0.41, 1.25)
Valur p	--	0.001*	0.008*	--	< 0.001*	--	< 0.001*

† Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, is-sess u r-reġjun ġeografiku.

* Sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-plaċebo fil-livell 0.05 mingħajr aġġustament tal-multipliċità.

Sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-plaċebo fil-livell 0.05 b'aġġustament tal-multipliċità.

‡ Mhux sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-plaċebo fil-livell 0.05 b'aġġustament tal-multipliċità.

FAS: Sett sħih ta' analiżi, il-pazjenti randomizzati kollha li ħadu mill-inqas doża waħda (1) ta' mediċina ta' studju double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djarju wieħed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b'kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li kellhom ukoll mill-inqas episodju wieħed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

Betmiga 50 mg darba kuljum kien effettiv fl-ewwel punt ta' kejl fir-4 ġimgħa, u baqa' effettiv matul il-perjodu kollu tat-12-il ġimgħa tal-kura. Studju randomizzat, ikkontrollat b'mod attiv u fuq perjodu ta' żmien twil wera li l-effikaċja nżammet matul perjodu ta' kura ta' sena sħiħa.

Titjib sugġettiv fil-kejl tal-kwalità tal-ħajja f'termini ta' saħħa

Fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, il-kura tas-sintomi tal-OAB b'mirabegron darba kuljum irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil-kejl tal-kwalità tal-ħajja f'termini ta' saħħa, meta mqabbel mal-placebo: sodisfazzjon tal-kura u fastidji tas-sintomi.

Effikaċja fil-pazjenti li preċedentement ħadu jew ma ħadux terapija antimuskarinika għall-OAB

Intweriet effikaċja kemm f'pazjenti li preċedentement ħadu terapija antimuskarinika għall-OAB kif ukoll f'dawk li ma ħadux tali terapija. Barra minn hekk, mirabegron wera effikaċja f'pazjenti li preċedentement waqqfu t-terapija antimuskarinika għall-OAB minħabba effett insuffiċjenti (ara t-Tabella 4).

Tabella 4: Puntji ta' tmiem koprimarji tal-effikaċja għal pazjenti li preċedentement hadu terapija antimuskarinika għall-OAB

Parametru	Studji miġbura (046, 047, 074)		Studju 046		
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Pazjenti li preċedentement hadu terapija antimuskarinika għall-OAB					
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Linja bażi medja	2.93	2.98	2.97	3.31	2.86
Bidla medja mil-linja bażi†	-0.92	-1.49	-1.00	-1.48	-1.10
Differenza medja mill-plaċebo†	--	-0.57	--	-0.48	-0.10
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.81, -0.33)	--	(-0.90, -0.06)	(-0.52, 0.32)
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Linja bażi medja	11.53	11.78	11.90	11.85	11.76
Bidla medja mil-linja bażi†	-0.93	-1.67	-1.06	-1.74	-1.26
Differenza medja mill-plaċebo†	--	-0.74	--	-0.68	-0.20
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.01, -0.47)	--	(-1.12, -0.25)	(-0.64, 0.23)
Pazjenti li preċedentement hadu terapija antimuskarinika għall-OAB u waqqfuha minhabba effett insuffiċjenti					
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Linja bażi medja	3.03	2.94	3.15	3.50	2.63
Bidla medja mil-linja bażi†	-0.86	-1.56	-0.87	-1.63	-0.93
Differenza medja mill-plaċebo†	--	-0.70	--	-0.76	-0.06
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.01, -0.38)	--	(-1.32, -0.19)	(-0.63, 0.50)
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Linja bażi medja	11.60	11.67	11.89	11.49	11.99
Bidla medja mil-linja bażi†	-0.86	-1.54	-1.03	-1.62	-1.11
Differenza medja mill-plaċebo†	--	-0.67	--	-0.59	-0.08
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.99, -0.36)	--	(-1.15, -0.04)	(-0.64, 0.47)

L-istudji miġbura kienu jikkonsistu f'046 (l-Ewropa/l-Awstralja), f'047 (l-Amerika ta' Fuq [NA]) u f'074 (l-Ewropa/NA).

† Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, is-sess, l-istudju, is-sottogrupp, u s-sottogrupp skont l-interazzjoni tal-kura għall-Istudji Miġbura u l-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, is-sess, ir-reġjun ġeografiku, is-sottogrupp, u s-sottogrupp skont l-interazzjoni għall-Istudju 046.

FAS: Sett shiħ ta' analiżi, il-pazjenti randomizzati kollha li hadu mill-inqas doża waħda (1) tal-medicina ta' studju double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djarju wiehed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b'kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li kellhom ukoll mill-inqas episodju wiehed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligi li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Betmiga f' wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-“Kura għall-bużzieqa tal-awrina

attiva żżejjed u idjopatika” u l-“Kura f’każ ta’ attività żejda fid-detrusor newroġeniku” (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-amministrazzjoni orali ta’ mirabegron f’voluntiera b’saħħithom, mirabegron jiġi assorbit u jilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet ta’ plazma (C_{max}) f’madwar 3 jew 4 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta żdiedet minn 29% b’doża ta’ 25 mg għal 35% b’doża ta’ 50 mg. Il-medja ta’ C_{max} u AUC żdiedet aktar mill-ammont proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża. Fil-popolazzjoni globali ta’ nisa u rġiel, l-irduppar tad-doża minn 50 mg għal 100 mg mirabegron immultiplika C_{max} u AUC_{tau} b’madwar 2.9 u 2.6, rispettivament, filwaqt li l-multiplikazzjoni tad-doża b’erba’ darbiet minn 50 mg għal 200 mg mirabegron immultiplikata C_{max} u AUC_{tau} b’madwar 8.4 u 6.5. Konċentrazzjonijiet stabbli jinkisbu fi żmien 7 ijiem b’doża mirabegron darba kuljum. Wara amministrazzjoni darba kuljum, l-esponiment fil-plazma ta’ mirabegron fi stat stabbli jkun madwar id-doppju ta’ dak innutat wara doża waħda.

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment

Il-koamministrazzjoni ta’ pillola ta’ 50 mg ma’ ikla b’kontenut għoli ta’ xaħam naqqset C_{max} u AUC ta’ mirabegron b’45% u 17% rispettivament. Ikla b’kontenut baxx ta’ xaħam naqqset C_{max} u AUC ta’ mirabegron b’75% u 51% rispettivament. Fl-istudji tal-faży 3, mirabegron inġhata mal-ikel jew fuq stonku vojta u wera kemm sigurtà kif ukoll effikaċja. Għaldaqstant, mirabegron jista’ jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta bid-doża rakkomandata.

Distribuzzjoni

Mirabegron jiġi distribwit b’mod estensiv. Il-volum ta’ distribuzzjoni fi stat stabbli (V_{ss}) - huwa madwar 1,670 L. Mirabegron jingħaqad (madwar 71%) mal-proteini tal-plazma umani, u juri affinità moderata ma’ albumin u glikoproteina alpha-1 acid. Mirabegron jiddistribwixxi għal eritroċiti. Konċentrazzjonijiet ta’ eritroċiti *in vitro* ta’ ^{14}C -mirabegron kienu madwar id-doppju milli fil-plazma.

Bijotrasformazzjoni

Mirabegron jiġi metabolizzat b’mogħdijiet varji li jinvolvu d-dealkilazzjoni, l-ossidazzjoni, il-glukoronidazzjoni (diretta), u l-idrolosi amide. Mirabegron huwa l-komponent ewlieni li jiċċirkola wara doża waħda ta’ ^{14}C -mirabegron. Żewġ metaboliti ewlenin ġew osservati fil-plazma umana; it-tnejn huma glukuronidi tal-faży 2 li jirrapprezentaw 16% u 11% tal-esponiment totali. Dawn il-metaboliti mhumiex attivi farmakoloġikament.

Abbaży ta’ studji *in vitro*, huwa improbabbli li mirabegron jinibixxi l-metaboliżmu ta’ prodotti mediċinali koamministrati metabolizzati bl-enżimi ta’ cytochrome P450 li ġejjin: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP2E1 għaliex mirabegron ma inibixxiex l-attività ta’ dawn l-enżimi f’konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Mirabegron ma induċiex CYP1A2 jew CYP3A. Huwa previst li mirabegron ma jikkawżax inibizzjoni klinikament rilevanti tat-trasport tal-mediċina bl-OCT.

Għalkemm studji *in vitro* jissuġġerixxu li CYP2D6 u CYP3A4 għandhom rwol fil-metaboliżmu ossidattiv ta’ mirabegron, riżultati *in vivo* jindikaw li dawn l-isożimi għandhom rwol limitat fl-eliminazzjoni globali. Studji *in vitro* u *ex vivo* wrew l-involviment minn butyrylcholinesterase, UGT u possibbilment alcohol dehydrogenase (ADH) fil-metaboliżmu ta’ mirabegron, minbarra CYP3A4 u CYP2D6.

Polimorfiżmu CYP2D6

F’suġġetti b’saħħithom li huma ġenotipikament metabolizzaturi dgħajfa tas-substrati CYP2D6 (użati bħala sostituti għall-inibizzjoni CYP2D6), il-medja ta’ C_{max} u AUC_{inf} ta’ doża waħda ta’ 160 mg ta’

formulazzjoni mirabegron IR kienu 14% u 19% oghla milli f' metabolizzaturi estensivi, u dan jindika li l-polimorfizmu ġenetiku CYP2D6 għandu impatt minimu fuq l-esponiment medju tal-plażma għal mirabegron. Interazzjoni ta' mirabegron b' inibitur magħruf CYP2D6 mhijiex mistennija u ma ġietx studjata. M'hemm b'zonn ebda aġġustament tad-doża għal mirabegron meta jittiehed ma' inibituri CYP2D6 jew f' pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6.

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali mill-ġisem (CL_{tot}) tal-plażma hija ta' madwar 57 L/h. L-eliminazzjoni terminali tal-half-life ($t_{1/2}$) hija ta' madwar 50 siegħa. It-tneħħija renali (CL_R) hija ta' madwar 13 L/h, li tikkorrispondi għal kważi 25% ta' CL_{tot} . L-eliminazzjoni renali ta' mirabegron primarjament isseħh permezz ta' tnixxija tubulari attiva flimkien ma' filtrazzjoni glomerulari. It-tneħħija urinarja ta' mirabegron mhux mibdul hija dipendenti fuq id-doża u tvarja bejn madwar 6.0% wara doża kuljum ta' 25 mg u 12.2% wara doża kuljum ta' 100 mg. Wara l-amministrazzjoni ta' 160 mg ^{14}C -mirabegron lil voluntiera b'saħħithom, madwar 55% tar-radjutikketta ġew irkuprati fl-awrina u 34% fil-purgar. Mirabegron mhux mibdul ikkontribwixxa għal 45% tar-radjuattività fl-awrina, fatt li jindika l-preżenza ta' metaboliti. Mirabegron mhux mibdul ikkontribwixxa għall-maġġoranza tar-radjuattività fil-purgar.

Età

C_{max} u AUC ta' mirabegron u l-metaboliti tiegħu wara diversi doži orali f' voluntiera anzjani (≥ 65 sena) kienu simili għal dawk f' voluntiera iżgħar (18 – 45 sena).

Sess

C_{max} u AUC huma madwar 40% sa 50% oghla fin-nisa milli fl-irġiel. Differenzi bejn is-sessi f' C_{max} u AUC huma attribwiti għal differenzi fil-piż tal-ġisem u fil-bijodisponibbiltà.

Razza

Il-farmakokinetika ta' mirabegron mhijiex influwenzata mir-razza.

Indeboliment renali

Wara amministrazzjoni ta' doża waħda ta' 100 mg Betmiga f' voluntiera b'indeboliment renali hafif (eGFR-MDRD 60 sa 89 mL/min/1.73 m²), C_{max} u AUC medji ta' mirabegron ždiedu b'6% u 31% fir-rigward ta' voluntiera b'funzjoni renali normali. F' voluntiera b'indeboliment renali moderat (eGFR-MDRD 30 sa 59 mL/min/1.73 m²), C_{max} u AUC ždiedu bi 23% u 66%, rispettivament. F' voluntiera b'indeboliment renali sever (eGFR-MDRD 15 sa 29 mL/min/1.73 m²), il-valuri medji ta' C_{max} u AUC kienu 92% u 118% oghla. Mirabegron ma ġiex studjat f' pazjenti li jinsabu fil-fażi finali ta' marda renali (GFR < 15 mL/min/1.73 m² jew pazjenti li jeħtieġu l-emodjalisi).

Indeboliment tal-fwied

Wara amministrazzjoni ta' doża waħda ta' 100 mg ta' Betmiga f' voluntiera b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A), C_{max} u AUC medji ta' mirabegron ždiedu b'9% u 19% fir-rigward ta' voluntiera b'funzjoni epatika normali. F' voluntiera b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B), il-valuri medji C_{max} u AUC kienu 175% u 65% oghla. Mirabegron ma ġiex studjat f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji ta' qabel l-użu kliniku identifikaw organi fil-mira ta' tossiċità li huma konsistenti ma' osservazzjonijiet kliniċi. Židiet momentarji fl-enzimi tal-fwied u tibdiliet fl-epatoċiti (nekrosi u nuqqas fil-partiċelli tal-glikoġen) ġew osservati fil-firien. Žieda fir-rata tal-qalb ġiet osservata fil-firien, fniek, klieb u xadini. Studji dwar il-ġenotossiċità u l-karċinogeniċità ma wrew ebda potenzjal ġenotossiku u karċinogeniku *in vivo*.

Ma ġewx osservati effetti fuq il-fertilità f' dozi subletali (id-doża ekwivalenti għall-bniedem kienet 19-il darba oġġla mid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MHRD - maximum human recommended dose)). Is-sejbiet ewlenin fl-istudji ta' żvilupp embrijofetali fil-fniek kienu jinkludu malformazzjonijiet tal-qalb (aorta dilatata, kardjomegalija) f'esponimenti sistemici 36 darba oġġla minn dawk osservati fl-MHRD. Barra minn hekk, ġew osservati malformazzjonijiet tal-pulmun (assenza tal-lobu aċċessorju tal-pulmun) u żieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni fil-fenek f'esponimenti sistemici 14-il darba oġġla minn dawk osservati fl-MHRD, filwaqt li fil-far ġew innutati effetti reversibbli fuq l-ossifikazzjoni (kustilji mxenglin, dewmien fl-ossifikazzjoni, tnaqqis fin-numru ta' sternebri, metakarpi jew metatarsi ossifikati) f'esponimenti sistemici 22 darba oġġla minn dawk osservati fl-MHRD. It-tossicità embrijofetali osservata seħħet f' dozi assoċjati mat-tossicità fl-omm. Il-malformazzjonijiet kardjovaskulari osservati fil-fenek kienu jidhru li huma medjati permezz tal-attivazzjoni tal-beta 1-adrenoceptor.

L-istudji farmakokinetiċi mwettqa b' mirabegron radjutikkettat urew li l-kompost prinċipali u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew fil-ħalib tal-firien f'livelli li kienu madwar 1.7 darbiet oġġla mil-livelli tal-plażma 4 sigħat wara li ttiehed (ara s-sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Pillola tal-qalba

Macrogol 8,000 u 2,000,000

Hydroxypropylcellulose

Butylhydroxytoluene

Magnesium stearate

Kisi b'rita Betmiga 25 mg pilloli b'rilaxx prolongat

Hypromellose 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8,000

Iron oxide isfar (E172)

Iron oxide aħmar (E172)

Betmiga 50 mg pilloli b'rilaxx prolongat

Hypromellose 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8,000

Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ewwel ftuħ tal-flixxun: 6 xhur

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji Alu-Alu f'kartuni ta' 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 jew 200 pillola.

Fliexken HDPE b'tappijiet tal-polypropylene (PP) li diffiċli jinfetħu mit-tfal u ġel dessikant tas-silika, li fihom 90 pillola. Kull kartuna jkun fiha flixxun wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/001 – 018

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 Dicembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Settembru 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati - rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 25 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 25 mg mirabegron

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli b'rilaxx prolongat
20 pillola b'rilaxx prolongat
30 pillola b'rilaxx prolongat
50 pillola b'rilaxx prolongat
60 pillola b'rilaxx prolongat
90 pillola b'rilaxx prolongat
100 pillola b'rilaxx prolongat
200 pillola b'rilaxx prolongat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pillola shiha. Tfarrakhiex.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/001 10 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/002 20 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/003 30 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/004 60 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/005 90 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/006 200 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/015 50 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/016 100 pillola b'rilaxx prolongat

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 50 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg mirabegron

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli b'rilaxx prolongat
20 pillola b'rilaxx prolongat
30 pillola b'rilaxx prolongat
50 pillola b'rilaxx prolongat
60 pillola b'rilaxx prolongat
90 pillola b'rilaxx prolongat
100 pillola b'rilaxx prolongat
200 pillola b'rilaxx prolongat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pillola s'hiha. Tfarrakhiex.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/008 10 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/009 20 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/010 30 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/011 60 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/012 90 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/013 200 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/017 50 pillola b'rilaxx prolongat
EU/1/12/809/018 100 pillola b'rilaxx prolongat

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 25 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 50 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUN GHALL-FLIEXKEN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 25 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 25 mg mirabegron

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola b'rilaxx prolongat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pillola shiha. Tfarrakhiex.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Użah fi żmien 6 xhur minn meta tiftaħ il-flixxun

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUN GHALL-FLIEXKEN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 50 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg mirabegron

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola b'rilaxx prolongat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pillola shiha. Tfarrakhiex.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Użah fi żmien 6 xhur minn meta tiftaħ il-flixxkun

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA FUQ IL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 25 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 25 mg mirabegron

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola b'rilaxx prolongat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pillola shiha. Tfarrakhiex.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Użah fi żmien 6 xhur minn meta tiftaħ il-flixkun

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA FUQ IL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 50 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg mirabegron

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola b'rilaxx prolongat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pillola shiha. Tfarrakhiex.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Użah fi żmien 6 xhur minn meta tiftaħ il-flixxun

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/014

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Betmiga 25 mg pilloli b'rilaxx prolongat
Betmiga 50 mg pilloli b'rilaxx prolongat
mirabegron

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Betmiga u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Betmiga
3. Kif għandek tieħu Betmiga
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Betmiga
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Betmiga u għalxiex jintuża

Betmiga fih is-sustanza attiva mirabegron. Huwa rilassant tal-muskolu tal-bużżieqa tal-awrina (l-hekk imsejjaħ beta 3-adrenoceptor agonist), li jnaqqas l-attività ta' bużżieqa tal-awrina iperattiva u jikkura s-sintomi relatati.

Betmiga jintuża biex jikkura s-sintomi ta' bużżieqa tal-awrina iperattiva fl-adulti f'każijiet meta:

- ikollok bżonn tiżvojta l-bużżieqa tal-awrina għal għarrieda (tissejjaħ urġenza)
- ikollok bżonn tiżvojta l-bużżieqa tal-awrina aktar mis-soltu (tissejjaħ żieda fil-frekwenza urinarja)
- ma tkunx kapaċi tikkontrolla meta tiżvojta l-bużżieqa tal-awrina (tissejjaħ inkontinenza urġenti)

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Betmiga

Tihux Betmiga:

- jekk inti allergiku għal mirabegron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek pressjoni tad-demem għolja ħafna u mhux ikkontrollata.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Betmiga:

- jekk ikollok problemi biex tiżvojta l-bużżieqa tal-awrina jew jew ikollok tnixxija dgħajfa ta' awrina jew jekk tieħu medicini oħra għall-kura ta' bużżieqa tal-awrina attiva żżejjed, bħal medicini antikolinergici
- jekk għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqqaslek id-doża jew jgħidlek biex ma tihux Betmiga, speċjalment jekk tkun qed tieħu medicini oħra bħal itraconazole, ketoconazole (infezzjonijiet fungali), ritonavir (HIV/AIDS) jew clarithromycin (infezzjonijiet batterjali). Għid lit-tabib tiegħek dwar il-medicini li tieħu.

- jekk għandek anormalità tal-ECG (traċċar tal-qalb) magħrufa bħala titwil ta' QT jew jekk qed tiegħu xi mediċina magħrufa li tikkawżaha bħal
 - o mediċini użati għar-ritmu anormali tal-qalb bħal quinidine, sotalol, procainamide, ibutilide, flecainide, dofetilide u amiodarone;
 - o mediċini użati għar-rinite allergika;
 - o mediċini antipsikotiċi (mediċini għall-mard mentali) bħal thioridazine, mesoridazine, haloperidol u chlorpromazine;
 - o antinfettivi bħal pentamidine, moxifloxacin, erythromycin u clarithromycin.

Mirabegrom jista' jgħolli l-pressjoni tad-demem tiegħek jew jagħmillek il-pressjoni tad-demem tiegħek aghar. jekk għandek storja ta' pressjoni għolja tad-demem. Huwa rakkomandat li t-tabib tiegħek jiċċekkja l-pressjoni tad-demem tiegħek waqt li tkun qed tiegħu Mirabegrom

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taht it-18-il sena għaliex is-sigurtà u l-effikaċja ta' Betmiga f'dan il-grupp ta' età għadhom ma g'ewx determinati s'issa.

Mediċini oħra u Betmiga

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċina oħra.

Betmiga jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu mediċini oħra, u mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif tahdem din il-mediċina.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk tuża thioridazine (mediċina għall-mard mentali), propafenone jew flecainide (mediċini għal ritmu anormali tal-qalb), imipramine jew desipramine (mediċini użati għad-depressjoni). Jista' jkun li dawn il-mediċini speċifiċi jkunu jeħtieġu aġġustament tad-doża mit-tabib tiegħek.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tuża digoxin (mediċina għall-insuffiċjenza tal-qalb jew ritmu anormali tal-qalb). Il-livelli tad-demem ta' din il-mediċina jitkejlu mit-tabib tiegħek. Jekk il-livell tad-demem jaqbeż il-parametri, it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża ta' digoxin.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tuża dabigatran etexilate (mediċina li tintuża biex tnaqqasir-riskju ta' ostruzzjoni minn formazzjoni ta' embolu tad-demem f'xi vena tal-moħħ jew tal-ġisem f'pazjenti adulti b'taħbit mhux normali ta' qalbek (fibrillazzjoni atrijali) u b'fatturi ta' riskju addizzjonali.). Jista' jkun li din il-mediċina tkun teħtieġ aġġustament tad-doża mit-tabib tiegħek.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija m'għandekx tiegħu Betmiga.

Jekk qed tredda', itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina. X'aktarx li din il-mediċina tgħaddi fil-ħalib tiegħek. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk għandekx tiegħu Betmiga jew għandekx tredda'. M'għandekx tagħmel it-tnejn li huma.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemmx informazzjoni li tissuggerixxi li din il-mediċina taffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

3. Kif għandek tiegħu Betmiga

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 50 mg meħuda oralment darba kuljum. Jekk għandek problemi tal-kliwi jew tal-fwied, jista' jkun li t-tabib tiegħek ikollu bżonn inaqqaslek id-doża għal pillola waħda ta' 25 mg meħuda oralment darba kuljum. Għandek tiegħu din il-mediċina ma' likwidi u

tibla' l-pillola shiha. Tfarrakx u tomghodx il-pillola. Betmiga jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Jekk tiehu Betmiga aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli kellek tiehu, jew jekk xi haddiehor bi zball jiehu l-pilloli tieghek, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew l-isptar tieghek biex tinghata parir immedjatament.

Is-sintomi ta' doza eċċessiva jistghu jinkludu taħbit qawwi tal-qalb, zieda fir-rata tal-polz jew zieda fil-pressure tad-demem.

Jekk tinsa tiehu Betmiga

Jekk tinsa tiehu l-medicina tieghek, hu d-doza li tkun qbiżt malli tiftakar. Jekk ikun għad jonqos inqas minn 6 sigħat qabel id-doza skedata li jmisssek, aqbez id-doza u kompli hu l-medicina tieghek fil-hin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu. Jekk taqbez diversi dozi, għid lit-tabib tieghek u segwi l-parir li jagħtik.

Jekk tieqaf tiehu Betmiga

Twaqqafx il-kura b' Betmiga kmieni jekk ma tarax effetti immedjati. Jista' jkun li l-bużżieqa tal-awrina tieghek ikollha bżonn xi ftit hin biex tadatta. Għandek tkompli tiehu l-pilloli tieghek. Tiqafx tohodhom meta l-kondizzjoni tal-bużżieqa tal-awrina tieghek titjeb. It-twaqqif tal-kura jista' jwassal biex is-sintomi tal-bużżieqa tal-awrina iperattiva jerġghu jokkorru.

Tiqafx tiehu Betmiga mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek, billi s-sintomi tal-bużżieqa tal-awrina iperattiva jistghu jerġghu jitfaċċaw.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kullhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji jistghu jinkludu taħbit tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju). Dan huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna), iżda jekk ikun hemm dan l-effett sekondarju, waqqaf il-medicina immedjatament u itlob parir mediku urgenti.

Jekk ikollok uġiġhat ta' ras, speċjalment uġiġhat ta' ras li jiġu f'daqqa, bħal emigranja (b'tektik regolari), għid lit-tabib tieghek. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' pressjoni tad-demem għolja hafna.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Zieda fit-taħbit tal-qalb (takikardija)
- Infezzjoni tal-istrutturi li jgħorru l-awrina (infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju)
- Dardir
- Stitikezza
- Uġiġħ ta' ras
- Dijarea
- Sturdament

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Infezzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite)
- Thoss qalbek thabbat (palpitazzjonijiet)
- Infezzjoni vaġinali
- Indigestjoni (dispepsija)

- Infezzjoni tal-istonku (gastrite)
- Nefha tal-ġogi
- Ħakk fil-vulva jew fil-vaġina (ħakk vulvovaginali)
- Żieda fil-pressjoni tad-demem
- Żieda fl-enzimi tal-fwied (GGT, AST u ALT).
- Ħakk, raxx jew ħorriqija (urtikarja, raxx, raxx makulari, raxx papulari, ħakk)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

- Nefha tal-kappell tal-ġhajn (edema tal-kappell tal-ġhajn)
- Nefha tax-xoffa (edema tax-xoffa)
- Nefha tasl-saffi aktar profondi tal-ġilda ikkawżata minn fluwidu akkumulat, li jista' jaffettwa xi parti tal-ġisem inklużi l-wieċ, ilsien jew griżmejn u jista jikkawża diffikultà fin-nifs (anġjodema)
- Tbjajja' vjola żgħar fuq il-ġilda (purpura)
- Infjammazzjoni tal-vini żgħar li prinċipalment taffettwa l-ġilda (vaskulite lewkoċitoklastika).
- Ma tkunx tista' tbattal kompletament il-bużżieqa ta' l-awrina (żamma ta' l-awrina)

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)

- Kriżi ta' pressjoni għolja

Effetti sekondarji mhux magħrufa (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli)

- Insonja
- Konfużjoni

Betmiga jista' jżid iċ-ċans li ma tkunx tista' tiżvoġta l-bużżieqa tal-awrina jekk ikollok ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina jew jekk qed tiehu mediċini oħra għall-kura ta' bużżieqa tal-awrina attiva żzejjed. Kellek lit-tabib tiegħek minnufih jekk ma tkunx tista' tiżvoġta l-bużżieqa tal-awrina.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Betmiga

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-folja jew il-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Wara l-ewwel ftuħ tal-flixxkun, il-pilloli jistgħu jinħażnu għal 6 xhur.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Betmiga

- Is-sustanza attiva hi mirabegron.
- Pilloli Betmiga 25 mg b'rilaxx prolongat
- Kull pillola fiha 25 mg mirabegron.

Pilloli Betmiga 50 mg b'rilaxx prolongat

Kull pillola fiha 50 mg mirabegron.

- Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: Macrogols, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluene, magnesium stearate
Kisi b'rita: Hypromellose, macrogol, iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172) (il-pillola ta' 25 mg biss).

Kif jidher Betmiga u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Betmiga 25 mg miksijin b'rita u b'rilaxx prolongat huma pilloli ovali miksijin b'rita kannella, ibbozzati bil-logo tal-kumpanija u bi "325" fuq l-istess naħa.

Il-pilloli Betmiga 50 mg miksijin b'rita u b'rilaxx prolongat huma pilloli ovali miksijin b'rita safra, ibbozzati bil-logo tal-kumpanija u bi "355" fuq l-istess naħa.

Betmiga huwa disponibbli f'folja aluminju-aluminju f'pakketti ta' 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 jew 200 pillola u fi fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE - high density polyethylene), u b' dessorjant tas-silika ġel b'tapp li diffiċli jinfetaħ mit-tfal, li jkun fihom 90 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha huma disponibbli fil-pajjiż tiegħek. Jista' jkun li l-flixxkun mhuwiex disponibbli fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR għal mirabegron, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

L-MAH għamel reviżjoni kumulattiva tal-każijiet ta' stat konfużjonali bl-użu ta' HLG T Deliria (inkluż konfużjoni). Mill-138 każ identifikat, l-ebda wieħed ma ġie kkunsidrat li hu każ indiċi mill-MAH u 55 każ biss ġew klassifikati bħala informattivi. Minn dawn il-każijiet informattivi, 14-il każ biss ġew deskritti fid-dettall għax huma kkunsidrati bħala każijiet informattivi pożittivi. Minn dawn il-każijiet, f'9 pazjenti s-sintomi ta' konfużjoni bdew fi żmien ġimgha mill-bidu ta' mirabegron u f'kollha kien hemm dechallenge pożittiva. Huma rkupraw fi ftit żmien wara t-twaqqif ta' mirabegron. Kien hemm ukoll każ ta' rechallenge pożittiva kkonfermata tas-sintomi wara li nbeda mirabegron tliet darbiet. Barra minn hekk, fost il-każijiet ikkunsidrati bħala każijiet konfużi informattivi hemm ukoll każ fejn il-konfużjoni marret għall-aġħar jumejn wara li nbeda mirabegron u fl-istorja medika seħħ episodju simili xahrejn qabel ir-rapport wara li nbeda mirabegron.

B' mod kumulattiv u skont is-sommarji f'listi tabulati, stat konfużjonali kien l-iktar wieħed frekwenti mid-Disturbi psikjatriċi serji rrapportati (37 rapport serju, 18.5% tad-disturbi psikjatriċi serji rrapportati).

Fil-qosor, minkejja li l-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom kundizzjonijiet mediċi li kienu hemm minn qabel jew kienu qed jieħdu mediċini fl-istess hin li jistgħu jikkawżaw stat konfużjonali, hemm xi każijiet bi żmien qasir għall-bidu u dechallenge pożittiva u żewġ każijiet b'rechallenge pożittiva (wieħed ikkonfermat u l-iehor issuspettat). Il-maġġoranza tal-pazjent kienu anzjani skont l-informazzjoni inkluża fl-EVDAs iżda kien hemm ukoll pazjenti li mhumiex anzjani. Barra minn hekk, l-użu ta' mirabegron f'pazjenti anzjani huwa għoli skont id-data mill-esponiment wara t-tqegħid fis-suq ippreżentata fil-PSUR.

Għalhekk, wara li ġiet riveduta d-data kollha, stat konfużjonali għandu jiġi inkluż fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC bi frekwenza mhux magħrufa.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal mirabegron is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom mirabegron huwa mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.