

PRILOGA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta vsebuje 25 mg mirabegrona.

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta vsebuje 50 mg mirabegrona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Betmiga 25 mg tablete

Ovalna, rjava tableta z vtisnjenima oznakama logo podjetja in "325" na isti strani.

Betmiga 50 mg tablete

Ovalna, rumena tableta z vtisnjenima oznakama logo podjetja in "355" na isti strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje urgentne mikcije, večje pogostnosti mikcij in/ali urgentne inkontinence, ki se lahko pojavijo pri odraslih bolnikih s sindromom prekomerno aktivnega sečnega mehurja (PASM).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

Priporočeni odmerek je 50 mg enkrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic in jeter

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali bolnikih, ki potrebujejo hemodializo) ali s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) zdravilo Betmiga ni raziskano, zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Spodnja tabela prikazuje priporočene dnevne odmerke za bolnike z okvaro ledvic ali jeter v primeru odsotnosti ali prisotnosti močnega zaviralca CYP3A (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Preglednica 1: Priporočeni dnevni odmerki za bolnike z okvaro ledvic ali jeter v primeru odsotnosti ali prisotnosti močnega zaviralca CYP3A

		Močni zaviralci CYP3A ⁽³⁾	
		brez zaviralca	z zaviralcem
okvara ledvic ⁽¹⁾	blaga	50 mg	25 mg

	zmerna	50 mg	25 mg
	huda	25 mg	uporaba ni priporočljiva
okvara jeter ⁽²⁾	blaga	50 mg	25 mg
	zmerna	25 mg	uporaba ni priporočljiva

1. Blaga: GFR 60 do 89 ml/min/1,73 m²; zmerna: GFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²; huda: GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m².
2. Blaga: Child-Pugh A; zmerna: Child-Pugh B.
3. Glede močnih zaviralcev CYP3A glejte poglavje 4.5.

Spol

Prilagoditev odmerka glede na spol ni potrebna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost mirabegrona pri otrocih do 18. leta starosti še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tableto je treba vzeti s tekočino, jo celo pogoltniti in se je ne sme zgristi, prelomiti ali zdrobiti. Vzame se jo lahko s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda neobvladana hipertenzija (sistolični krvni tlak ≥ 180 mmHg in/ali diastolični krvni tlak ≥ 110 mmHg).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okvara ledvic

Zdravilo Betmiga ni raziskano pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (GFR < 15 ml/min/1,73 m² in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo), zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²) so na voljo omejeni podatki; na podlagi farmakokinetične študije (glejte poglavje 5.2) je pri tej populaciji bolnikov priporočeno znižanje odmerka na 25 mg. Zdravila ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (GFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²), ki sočasno prejemajo močan zaviralec CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Zdravilo Betmiga ni raziskano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C), zato ga v tej populaciji bolnikov ni priporočljivo uporabljati. Zdravilo ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B), ki sočasno prejemajo močan zaviralec CYP3A (glejte poglavje 4.5).

Hipertenzija

Mirabegron lahko povzroči povišanje krvnega tlaka. Krvni tlak je potrebno izmeriti pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem z mirabegronom, zlasti pri bolnikih s hipertenzijo. Podatkov pri bolnikih s stopnjo hipertenzije 2 (sistolični krvni tlak ≥ 160 mmHg in/ali diastolični krvni tlak ≥ 100 mmHg) je malo.

Bolniki s prirojenim ali pridobljenim podaljšanjem intervala QT

V kliničnih študijah s terapevtskimi odmerki zdravilo Betmiga ni pokazalo klinično značilnega ustreznega podaljšanja intervala QT (glejte poglavje 5.1). Ker bolniki z anamnezo podaljšanja intervala QT ali bolniki, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, niso bili vključeni v te študije, učinek mirabegrona pri teh bolnikih ni znan. Pri predpisovanju mirabegrona tem bolnikom je potrebna previdnost.

Bolniki z obstrukcijo sečnega mehurja in bolniki, ki jemljejo antimuskarinike za zdravljenje PASM

V obdobju trženja so pri bolnikih z obstrukcijo iztoka iz sečnega mehurja (BOO – *bladder outlet obstruction*), ki so jemali mirabegron, in pri bolnikih, ki so sočasno z antimuskariniki za zdravljenje PASM jemali mirabegron, poročali o zastoju urina. V kontrolirani klinični študiji pri bolnikih z BOO, zdravljenih z zdravilom Betmiga, ni bilo dokazanega povečanega zadrževanja urina; vendar pa je treba pri bolnikih s klinično pomembnim BOO zdravilo Betmiga uporabljati previdno. Zdravilo Betmiga je potrebno uporabljati previdno tudi pri bolnikih, ki jemljejo antimuskarinska zdravila za zdravljenje PASM.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki *in vitro*

Transport in presnova mirabegrona potekata po več poteh. Mirabegron je substrat citokroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilholinesteraze, uridin-difosfo-glukuronoziltransferaz (UGT), iztočnega transporterja P-glikoproteina (P-gp) in vtočnih transporterjev organskih kationov (OCT) OCT1, OCT2 in OCT3. Študije mirabegrona s človeškimi jetrnimi mikrosomi in rekombinantnimi človeškimi encimi CYP so pokazale, da mirabegron zmerno in od časa odvisno zavira CYP2D6 in da šibko zavira CYP3A. V velikih koncentracijah je zavrl transport zdravil s P-gp.

Podatki *in vivo*

Medsebojno delovanje zdravil

Vpliv sočasne uporabe zdravil na farmakokinetiko mirabegrona in vpliv mirabegrona na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil so raziskali v študijah enkratnega in večkratnih odmerkov. Večino medsebojnih delovanj med zdravili so raziskali z odmerkom 100 mg mirabegrona v peroralnih tabletah s sistemom nadzorovane absorpcije (OCAS - *Oral Controlled Absorption System*). Za študije medsebojnega delovanja mirabegrona z metoprololom in metforminom so uporabili odmerek 160 mg mirabegrona v tabletah s takojšnjim sproščanjem.

Med mirabegronom in zdravili, ki zavirajo, inducirajo ali so substrati enega od izoenzimov CYP ali transporterjev, ni pričakovati drugih klinično pomembnih medsebojnih delovanj razen zaviralnega učinka mirabegrona na presnovo substratov CYP2D6.

Vpliv zaviralcev encimov Pri zdravih prostovoljcih se je izpostavljenost mirabegronu (AUC) v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A/P-gp ketokonazola povečala za 1,8-krat. V primeru uporabe zdravila Betmiga skupaj z zaviralci CYP3A in/ali P-gp odmerka ni treba prilagoditi. A za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije od 30 do 89 ml/min/1,73 m²) ali blago okvaro jeter (Child-Pugh A), ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A, npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir ali klaritromicin, je priporočeni odmerek 25 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Betmiga ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije od 15 do 29 ml/min/1,73 m²) in bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B), ki sočasno prejemajo močne zaviralce CYP3A (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Vpliv induktorjev encimov

Snovi, ki inducirajo CYP3A ali P-gp, zmanjšajo koncentracijo mirabegrona v plazmi. Med uporabo mirabegrona s terapevtskimi odmerki rifampicina ali drugih induktorjev CYP3A ali P-gp odmerka mirabegrona ni treba prilagoditi.

Polimorfizem CYP2D6

Genetski polimorfizem CYP2D6 ima minimalni vpliv na povprečno plazemsko izpostavljenost mirabegronu (glejte poglavje 5.2). Medsebojnega delovanja mirabegrona z znanim zaviralcem CYP2D6 ni pričakovati in ni bilo raziskano. Med uporabo mirabegrona z zaviralci CYP2D6 ali pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2D6, odmerka mirabegrona ni treba prilagoditi.

Vpliv mirabegrona na substrate CYP2D6

Pri zdravih prostovoljcih je zaviralna moč mirabegrona na CYP2D6 zmerna; aktivnost CYP2D6 se obnovi v 15 dneh po prenehanju uporabe mirabegrona. Večkratno odmerjanje mirabegrona v tabletah s takojšnjim sproščanjem enkrat na dan je povzročilo 90 % povečanje C_{max} in 229 % povečanje AUC enega samega odmerka metoprolola. Večkratno odmerjanje mirabegrona enkrat na dan je povzročilo 79 % povečanje C_{max} in 241 % povečanje AUC enega samega odmerka dezipramina.

Previdnost je potrebna, če je mirabegron uporabljen sočasno z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v pomembni meri presnavljajo s CYP2D6, npr. s tioridazinom, antiaritmiki skupine 1C (npr. s flekainidom, propafenonom) ali tricikličnimi antidepresivi (npr. z imipraminom, dezipraminom). Previdnost je potrebna tudi, če je mirabegron uporabljen sočasno s substrati CYP2D6, katerih odmerki je individualno titriran.

Vpliv mirabegrona na transporterje

Mirabegron je šibek zaviralec P-gp. Pri zdravih prostovoljcih je za 29 % povečal C_{max} in za 27 % AUC digoksina, ki je substrat P-gp. Bolnikom, ki začnejo s sočasno uporabo mirabegrona in digoksina, je treba uvodoma predpisati najmanjši odmerek digoksina. Koncentracijo digoksina v serumu je treba spremljati in jo uporabiti za titriranje odmerka digoksina, da bi dosegli želeni klinični učinek. Če je zdravilo Betmiga uporabljeno v kombinaciji z občutljivimi substrati P-gp, npr. z dabigatranom, je treba upoštevati možnost zavrtja P-gp z mirabegronom.

Druga medsebojna delovanja

Med sočasno uporabo mirabegrona s terapevtskimi odmerki solifenacina, tamsulozina, varfarina, metformina ali kombiniranih peroralnih kontraceptivov z etinilestradiolom in levonorgestrelom niso opazili klinično pomembnih medsebojnih delovanj. Prilagoditev odmerka ni priporočljiva.

Večja izpostavljenost mirabegronu, nastala zaradi medsebojnega delovanja zdravil, je lahko povezana z zvišano srčno frekvenco.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Betmiga ni priporočljivo za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Nosečnost

O uporabi zdravila Betmiga pri nosečnicah je malo podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni priporočljiva.

Dojenje

Mirabegron se pri glodalcih izloča v mleku, zato je mogoče predvidevati, da je v materinem mleku prisoten tudi pri človeku (glejte poglavje 5.3). Študij za oceno vpliva mirabegrona na nastajanje mleka pri človeku, njegove prisotnosti v materinem mleku pri človeku in njegovih vplivov na dojenega otroka niso izvedli. Zdravila Betmiga se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Pri živalih niso ugotovili z zdravljenjem povezanih vplivov mirabegrona na plodnost (glejte poglavje 5.3). Vpliv mirabegrona na plodnost pri človeku ni ugotovljen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Betmiga nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost zdravila Betmiga so ocenili pri 8433 bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem. Od teh jih je 5648 prejelo vsaj en odmerek mirabegrona v fazi kliničnega programa 2./3. faze, 622 bolnikov pa je zdravilo Betmiga prejelo vsaj 1 leto (365 dni). V treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze je 88 % bolnikov dokončalo zdravljenje s tem zdravilom; 4 % bolnikov so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

Najpogostejša neželena učinka poročana med uporabo 50 mg zdravila Betmiga v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze sta bila tahikardija in okužbe sečil. Pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg zdravila Betmiga, je bila pogostnost tahikardije 1,2 %. Tahikardija je povzročila prekinitve zdravljenja pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s 50 mg zdravila Betmiga. Pri bolnikih, ki so prejeli 50 mg zdravila Betmiga, je bila pogostnost okužb sečil 2,9 %. Okužbe sečil niso povzročile prekinitve zdravljenja pri nobenem od bolnikov, zdravljenih s 50 mg zdravila Betmiga. Resni neželeni učinek je bila atrijska fibrilacija (0,2 %).

Neželeni učinki, opaženi med 1-letno (dolgoročno) študijo, kontrolirano z zdravilno učinkovino (antimuskarinik), so bili podobne vrste in podobno izraziti kot neželeni učinki, opaženi v treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Spodnja preglednica prikazuje neželene učinke, opažene z mirabegronom v treh 12-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

MedDRA Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil	okužba nožnice cistitis			
Psihiatrične motnje					nespečnost* stanje zmedenosti*
Bolezni živčevja	glavobol* vrtoglavica*				
Očesne bolezni			edem vek		
Srčne bolezni	tahikardija	palpitacije atrijska fibrilacija			
Žilne bolezni				hipertenzivna kriza*	
Bolezni prebavil	navzea* zaprtje* driska*	dispepsija gastritis	edem ustnic		
Bolezni kože in podkožja		urtikarija izpuščaj makularen izpuščaj papulozen izpuščaj srbenje	levkocitoklastični vaskulitis purpura angioedem*		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		oteklost sklepov			
Bolezni sečil			zastajanje urina*		
Motnje reprodukcije in dojk		vulvovaginalni pruritus			
Preiskave		zvišan krvni tlak zvišanje GGT zvišanje AST zvišanje ALT			

*opazili so jih v obdobju trženja zdravila

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravim prostovoljcem so mirabegron dajali v enkratnih odmerkih do 400 mg. Pri tem odmerku so zabeleženi neželeni učinki obsegali palpitanje (1 od 6 preiskovancev) in povečanje srčne frekvence nad 100 utripov na minuto (3 od 6 preiskovancev). Večkratni odmerki mirabegrona do 300 mg na dan 10 dni so pri zdravih prostovoljcih povzročili povečanje srčne frekvence in zvišanje sistoličnega krvnega tlaka.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora biti simptomatsko in podporno. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo kontrolirati srčno frekvenco, krvni tlak in EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni sečil, urospazmolitiki. Oznaka ATC: G04BD12.

Mehanizem delovanja

Mirabegron je močan in selektiven agonist adrenergičnih receptorjev beta 3. Mirabegron sprosti gladke mišice sečnega mehurja v izoliranem podganjem in človeškem tkivu, poveča koncentracijo cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) v tkivu podganjega sečnega mehurja in sprosti mehur v funkcijskih modelih podganjega sečnega mehurja. Mirabegron v podganjih modelih prekomerne aktivnosti sečnega mehurja poveča povprečno izpraznjeno količino urina na mikcijo in zmanjša pogostnost nemikcijskih kontrakcij, ne da bi vplival na tlak med praznjenjem ali količino rezidualnega urina. V opičjem modelu je mirabegron zmanjšal pogostnost praznjenja. Ti rezultati kažejo, da mirabegron s stimulacijo adrenergičnih receptorjev beta 3 v sečnem mehurju izboljša shranjevanje urina.

Med fazo shranjevanja urina, ko se urin nabira v mehurju, prevladuje simpatična živčna stimulacija. Iz živčnih končičev se sprošča noradrenalin. To povzroči predvsem aktiviranje adrenergičnih receptorjev beta v mišičju mehurja in s tem sprostitve gladkih mišic mehurja. Med fazo praznjenja urina je mehur pretežno pod nadzorom parasimpatičnega živčevja. Acetilholin, ki se sprošča iz medeničnih živčnih končičev, spodbuja holinergerične receptorje M2 in M3 in tako izzove krčenje mehurja. Aktivacija poti M2 zavre tudi zvišanje cAMP, izzvano preko adrenergičnih receptorjev beta 3. Zato stimulacija adrenergičnih receptorjev beta 3 ne bi smela motiti praznjenja. To so potrdili pri podganah z delno zaporo sečnice, kjer je mirabegron zmanjšal pogostnost nemikcijskih kontrakcij, ne da bi vplival na količino izpraznjenega urina na mikcijo, na tlak med praznjenjem ali na rezidualno količino urina.

Farmakodinamični učinki

Urodinamika

Med 12-tedensko uporabo odmerkov 50 mg in 100 mg na dan pri moških s simptomi spodnjih sečil (LUTS – lower urinary tract symptoms) in obstrukcijo iztoka iz mehurja (BOO) zdravilo Betmiga ni vplivalo na cistometrične parametre. Izkazalo se je za varnega in bolniki so ga dobro prenašali. Učinke mirabegrona na največji pretok in na tlak detruzorja med največjim pretokom so ocenili v tej urodinamski študiji 200 moških s simptomi LUTS in BOO. Uporaba 50 mg oz. 100 mg mirabegrona na dan 12 tednov ni neugodno vplivala na največji pretok ali na tlak detruzorja med največjim pretokom. V tej študiji pri moških bolnikih z LUTS/BOO, je bila prilagojena povprečna sprememba (SE) volumna (ml) po praznjenju urina od začetka do konca zdravljenja 0,55 (10,702) za placebo, 17,89 (10,190) za mirabegron 50 mg in 30,77 (10,598) za mirabegron 100 mg.

Vpliv na interval QT

Zdravilo Betmiga v odmerkih 50 mg ali 100 mg ni vplivalo na interval QT, individualno korigiran za srčno frekvenco (interval QTcI), ovrednoten bodisi po spolu bodisi po celotni skupini.

Podrobna študija QT (TQT – *Thorough QT Study*) je zajela 164 zdravih prostovoljcev in 153 zdravih prostovoljk, povprečno starih 33 let. Ocenila je vpliv večkratne peroralne uporabe mirabegrona v indiciranem odmerku (50 mg enkrat na dan) in v dveh supratrapevtskih odmerkih (100 mg in 200 mg enkrat na dan) na interval QTcI. Izpostavljenost med uporabo supratrapevtskih odmerkov je bila približno 2,6-krat oz. 6,5-krat večja kot med uporabo terapevtskega odmerka. Kot pozitivna kontrola je bil uporabljen en 400-mg odmerek moksifloksacina. Vsako raven odmerka mirabegrona in moksifloksacina so ocenili v ločenem terapevtskem kraku; vsak krak je vključeval kontrolo s placebom (vzporedni navzkrižni načrt študije). Ne pri moških ne pri ženskah, ki so prejeli 50 mg in 100 mg mirabegrona, zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja za interval QTcI ni ob nobenem času preseгла 10 milisekund za največjo časovno usklajeno povprečno razliko v primerjavi s placebom. Pri ženskah, ki so prejele odmerek 50 mg mirabegrona, je bila povprečna razlika intervala QTcI v primerjavi s placebom po 5 urah 3,67 milisekund (zgornja meja enostranskega 95 % IZ 5,72 milisekunde). Pri moških je bila razlika 2,89 ms (zgornja meja enostranskega 95 % IZ 4,90 milisekunde). Z odmerkom 200 mg mirabegrona interval QTcI pri moških ni ob nobenem času presegl 10 milisekund, pri ženskah pa je zgornja meja enostranskega 95 % intervala zaupanja preseгла 10 milisekund v obdobju od 0,5 do 6 ur; največjo razliko v primerjavi s placebom so zabeležili po 5 urah, ko je bil povprečni učinek 10,42 milisekund (zgornja meja enostranskega 95 % IZ 13,44 milisekunde). Rezultati za QTcF in QTcI_f so se skladali z rezultati za QTcI.

V tej študiji TQT je mirabegron v raziskanem razponu odmerkov od 50 mg do 200 mg povečal srčno frekvenco na EKG odvisno od odmerka. Največja povprečna razlika srčne frekvence v primerjavi s placebom je pri zdravih preiskovancih segala od 6,7 utripov na minuto s 50 mg mirabegrona do 17,3 utripov na minuto z 200 mg mirabegrona.

Vpliv na srčno frekvenco in krvni tlak pri bolnikih s prekomerno aktivnim sečnim mehurjem (PASM)
Pri bolnikih s PASM (povprečna starost 59 let) ki so v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze prejeli 50 mg zdravila Betmiga enkrat na dan, so v primerjavi s placebom ugotovili povečanje povprečne razlike srčne frekvence za približno 1 utrip na minuto in sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za približno 1 mmHg ali manj. Spremembe srčne frekvence in krvnega tlaka so po prenehanju zdravljenja reverzibilne.

Vpliv na očesni tlak

Mirabegron v odmerku 100 mg enkrat na dan pri zdravih osebah po 56 dneh uporabe ni zvišal očesnega tlaka. V študiji 1. faze so pri 310 zdravih preiskovancih ocenili vpliv zdravila Betmiga na očesni tlak z Goldmanovo aplanacijsko tonometrijo. Odmerek 100 mg mirabegrona je bil neinferioren placebo, kar zadeva primarni opazovani dogodek terapevtske razlike, tj. povprečno spremembo posameznikovega povprečnega očesnega tlaka od izhodišča do 56. dneva. Zgornja meja dvostranskega 95 % IZ za terapevtsko razliko med 100 mg mirabegrona in placebo je bila 0,3 mmHg.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Betmiga so ocenili v treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebo kontroliranih študijah 3. faze za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja s simptomi urgentne mikcije in pogostnosti, z inkontinenco ali brez nje. Študije so zajele bolnice (72 %) in bolnike (28 %) s povprečno starostjo 59 let (razpon: od 18 do 95 let). Študijska populacija je obsegala približno 48 % oseb, ki predhodno niso prejemale antimuskarinskih zdravil, in približno 52 % oseb, predhodno že zdravljenih z antimuskarinskimi zdravili. V eni študiji je 495 bolnikov prejelo kontrolno zdravilno učinkovino (tolterodin v obliki s podaljšanim sproščanjem).

Soprimarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila (1) sprememba povprečnega števila epizod inkontinence na 24 ur od izhodišča do konca zdravljenja in (2) sprememba povprečnega števila mikcij na 24 ur (na podlagi 3-dnevnega dnevnika mikcij) od izhodišča do konca zdravljenja. Mirabegron je oba soprimarna opazovana dogodka in sekundarne opazovane dogodke izboljšal statistično značilno bolj kot placebo (glejte preglednici 2 in 3).

Preglednica 2: Soprimarna opazovana dogodka in izbrani sekundarni končni dogodki učinkovitosti na koncu zdravljenja zbranih študij

Parameter	Študije kumulativno (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I) (soprimarni)		
n	878	862
Povprečna izhodiščna vrednost	2,73	2,71
Povprečna sprememba od izhodišča†	-1,10	-1,49
Povprečna razlika od placeba† (95% IZ)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Vrednost p	--	< 0,001#
Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS) (soprimarni)		
n	1328	1324
Povprečna izhodiščna vrednost	11,58	11,70
Povprečna sprememba od izhodišča†	-1,20	-1,75
Povprečna razlika od placeba† (95% IZ)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Vrednost p	--	< 0,001#
Povprečna količina urina na mikcijo (ml) (FAS) (sekundarni)		
n	1328	1322
Povprečna izhodiščna vrednost	159,2	159,0
Povprečna sprememba od izhodišča†	9,4	21,4
Povprečna razlika od placeba† (95% IZ)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Vrednost p	--	< 0,001#
Povprečna raven urgentnih mikcij (FAS) (sekundarni)		
n	1325	1323
Povprečna izhodiščna vrednost	2,39	2,42
Povprečna sprememba od izhodišča†	-0,15	-0,26
Povprečna razlika od placeba† (95% IZ)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Vrednost p	--	< 0,001#
Povprečno število epizod urgentne inkontinence na 24 ur (FAS-I) (sekundarni)		
n	858	834
Povprečna izhodiščna vrednost	2,42	2,42
Povprečna sprememba od izhodišča†	-0,98	-1,38
Povprečna razlika od placeba† (95% IZ)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Vrednost p	--	< 0,001#
Povprečno število epizod urgentne mikcije 3. ali 4. stopnje na 24 ur (FAS) (sekundarni)		
n	1324	1320
Povprečna izhodiščna vrednost	5,61	5,80
Povprečna sprememba od izhodišča†	-1,29	-1,93
Povprečna razlika od placeba† (95% IZ)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Vrednost p	--	< 0,001#
Zadovoljstvo z zdravljenjem – vizualna analogna skala (FAS) (sekundarni)		
n	1195	1189
Povprečna izhodiščna vrednost	4,87	4,82
Povprečna sprememba od izhodišča†	1,25	2,01
Povprečna razlika od placeba† (95% IZ)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Vrednost p	--	< 0,001*

Kumulativno prikazane študije obsegajo študijo 046 (EU/Avstralija), 047 (Severna Amerika [SA]) in 074 (EU/SA).

† Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol in študijo.

* Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in brez korekcije za večkratne primerjave.

Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila ter so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

IZ: interval zaupanja

Preglednica 3: Soprimarna opazovana dogodka in izbrani sekundarni končni dogodki učinkovitosti na koncu zdravljenja za študije 046, 047 in 074

Parameter	Študija 046			Študija 047		Študija 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I) (soprimarni)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Povprečna izhodiščna vrednost	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Povprečna sprememba od izhodišča†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % interval zaupanja	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Vrednost p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS) (soprimarni)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Povprečna izhodiščna vrednost	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Povprečna sprememba od izhodišča†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % interval zaupanja	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Vrednost p	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Povprečna količina urina na mikcijo (ml) (FAS) (sekundarni)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Povprečna izhodiščna vrednost	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Povprečna sprememba od izhodišča†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Povprečna razlika od placeba†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % interval zaupanja	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
Vrednost p	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Povprečna raven urgentnih mikcij (FAS) (sekundarni)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Povprečna izhodiščna vrednost	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Povprečna	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29

Parameter	Študija 046			Študija 047		Študija 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
sprememba od izhodišča†							
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % interval zaupanja	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Vrednost p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Povprečno število epizod urgentne inkontinence na 24 ur (FAS-I) (sekundarni)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Povprečna izhodiščna vrednost	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Povprečna sprememba od izhodišča†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % interval zaupanja	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Vrednost p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Povprečno število epizod urgentne mikcije 3. ali 4. stopnje na 24 ur (FAS) (sekundarni)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Povprečna izhodiščna vrednost	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Povprečna sprememba od izhodišča†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % interval zaupanja	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Vrednost p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Zadovoljstvo z zdravljenjem – vizualna analogna skala (FAS) (sekundarni)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Povprečna izhodiščna vrednost	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Povprečna sprememba od izhodišča†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Povprečna razlika od placeba†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % interval zaupanja	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Vrednost p	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol in geografsko regijo.

* Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in brez korekcije za večkratne primerjave.

Statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

‡ Ni statistično značilno superiorno v primerjavi s placebom pri stopnji 0,05 in s korekcijo za večkratne primerjave.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila ter so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

Zdravilo Betmiga 50 mg enkrat na dan je bilo učinkovito ob prvem času merjenja 4. teden in je ostalo učinkovito med celotnim 12-tedenskim obdobjem zdravljenja. Randomizirana dolgoročna študija, kontrolirana z zdravilno učinkovino, je pokazala, da se je učinkovitost ohranila med 1-letnim obdobjem zdravljenja.

Subjektivno izboljšanje mer zdravstvene kakovosti življenja

V treh 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze je zdravljenje simptomov PASM z mirabegronom enkrat na dan v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšalo zadovoljstvo z zdravljenjem in moteči vpliv simptomov (meri zdravstvene kakovosti življenja).

Učinkovitost pri bolnikih s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM ali brez njega

Učinkovitost je bila dokazana tako pri bolnikih s PASM, ki so predhodno prejeli antimuskarinsko zdravljenje, kot pri tistih, ki ga niso. Poleg tega se je mirabegron izkazal za učinkovitega pri bolnikih, ki so predhodno antimuskarinsko zdravljenje PASM končali zaradi nezadostne učinkovitosti (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Soprimarni opazovani dogodki učinkovitosti pri bolnikih, ki so zaradi PASM predhodno prejeli antimuskarinsko zdravljenje

Parameter	Študije kumulativno (046, 047, 074)		Študija 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Bolniki s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM					
Povprečno število epizod inkontinence na 24 ur (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Povprečna izhodiščna vrednost	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Povprečna sprememba od izhodišča†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % interval zaupanja	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Povprečna izhodiščna vrednost	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Povprečna sprememba od izhodišča†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % interval zaupanja	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Bolniki s predhodnim antimuskarinskim zdravljenjem PASM, ki so to zdravljenje končali zaradi nezadostne učinkovitosti					
Povprečno število pojavov inkontinence na 24 ur (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Povprečna izhodiščna vrednost	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Povprečna sprememba od izhodišča†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % interval zaupanja	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Povprečno število mikcij na 24 ur (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Povprečna izhodiščna vrednost	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Povprečna sprememba od izhodišča†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Povprečna razlika od placeba†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % interval zaupanja	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Kumulativno prikazane študije obsegajo študijo 046 (Evropa/Avstralija), 047 (Severna Amerika) in 074 (Evropa/Severna Amerika).

† Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol, študijo, podskupino, in podskupino za študije kumulativno ter povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost, spol, geografsko regijo, podskupino in podskupino interakcij zdravljenja za študijo 046.

FAS: celotni nabor za analizo (FAS – *Full Analysis Set*) obsega vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj 1 odmerek dvojno slepo dodeljenega raziskovanega zdravila ter so imeli meritev mikcije v izhodiščnem dnevniku ter vsaj 1 poizhodiščni dnevnik z meritvijo mikcije.

FAS-I: podnabor celotnega nabora za analizo obsega bolnike, ki so imeli v izhodiščnem dnevniku vsaj 1 epizodo inkontinence.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Betmiga za vse skupine pediatrične populacije pri "Zdravljenju idiopatskega prekomerno aktivnega sečnega mehurja" in "Zdravljenju nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja" (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih se je mirabegron absorbiral tako, da je bila največja koncentracija v plazmi (C_{max}) dosežena v 3 do 4 urah. Absolutna biološka uporabnost se je povečala z 29 % pri odmerku 25 mg na 35 % pri odmerku 50 mg. Povprečna C_{max} in AUC sta se v razponu odmerkov povečali več kot sorazmerno odmerku. V celotni populaciji moških in žensk je 2-kratno povečanje odmerka s 50 mg na 100 mg mirabegrona povečalo C_{max} za približno 2,9-krat in AUC_{tau} za približno 2,6-krat, 4-kratno povečanje odmerka s 50 mg na 200 mg mirabegrona pa je povečalo C_{max} za približno 8,4-krat in AUC_{tau} za približno 6,5-krat. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena v 7 dneh uporabe mirabegrona enkrat na dan. Po uporabi enkrat na dan je plazemska izpostavljenost mirabegronu v stanju dinamičnega ravnovesja približno dvakrat tolikšna kot po enkratnem odmerku.

Vpliv hrane na absorpcijo

Sočasna uporaba 50-mg tablete z zelo mastnim obrokom je zmanjšala C_{max} mirabegrona za 45 % in njegovo AUC za 17 %. Malo masten obrok je zmanjšal C_{max} mirabegrona za 75 % in njegovo AUC za 51 %. V študijah 3. faze je bil mirabegron uporabljen tako s hrano kot brez nje in dokazali so, da je varen in učinkovit. Zato se lahko mirabegron v priporočenem odmerku uporabi s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Mirabegron se izdatno porazdeli. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je približno 1670 l. Mirabegron je (približno 71 %) vezan na beljakovine v človeški plazmi in ima zmerno afiniteto za albumin in alfa-1-kisli glikoprotein. Mirabegron se porazdeli v eritrocite. *In vitro* je bila koncentracija ^{14}C -mirabegrona v eritrocitih približno 2-krat večja kot v plazmi.

Biotransformacija

Mirabegron se presnovi po več poteh, ki vključujejo dealkilacijo, oksidacijo, (neposredno) glukuronidacijo in amidno hidrolizo. Mirabegron je po enem odmerku ^{14}C -mirabegrona glavna snov v obtoku. V človeški plazmi so ugotovili dva presnovka; oba sta glukuronida 2. faze in predstavljata 16 % in 11 % celotne izpostavljenosti. Ta presnovka nista farmakološko aktivna.

Na podlagi *in vitro* študij ni verjetno, da bi mirabegron zaviral presnovno sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo encimi citokroma P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2E1. Mirabegron namreč v klinično pomembnih koncentracijah ni zaviral aktivnosti teh encimov. Prav tako ni induciral CYP1A2 ali CYP3A. Transporta zdravil z OCT mirabegron predvidoma ne zavre klinično pomembno.

Študije *in vitro* sicer kažejo vlogo CYP2D6 in CYP3A4 v oksidativni presnovi mirabegrona, toda rezultati *in vivo* kažejo, da imata ta izoencima v celotnem odstranjevanju majhno vlogo. Študije *in vitro* in *ex vivo* so pokazale, da so v presnovno mirabegrona poleg CYP3A4 in CYP2D6 vključene še butirilholinesteraza, UGT in morda alkoholna dehidrogenaza (ADH).

Polimorfizem CYP2D6

Mirabegron so preučili pri zdravih osebah, ki so genotipsko slabi metabolizatorji substratov CYP2D6 (to je nadomestni kazalnik zavrtja CYP2D6). Po enkratnem odmerku 160 mg mirabegrona s takojšnjim sproščanjem je bila povprečna C_{max} pri teh preiskovancih za 14 % večja, AUC_{inf} pa za 19 % večja kot pri dobrih metabolizatorjih. To kaže, da genetski polimorfizem CYP2D6 le malo vpliva na povprečno plazemsko izpostavljenost mirabegronu. Medsebojnega delovanja mirabegrona z znanim zaviralcem CYP2D6 ni pričakovati in ni bilo raziskano. Med uporabo mirabegrona z zaviralci CYP2D6 ali pri bolnikih, ki so slabi metabolizatorji s CYP2D6, njegovega odmerka ni treba prilagoditi.

Izločanje

Celotni telesni očistek (CL_{tot}) iz plazme je približno 57 l/h. Terminalni eliminacijski razpolovni čas ($t_{1/2}$) je približno 50 ur. Ledvični očistek (CL_R) je približno 13 l/h in pomeni skoraj 25 % CL_{tot} . Izločanje mirabegrona skozi ledvice poteka predvsem z aktivno tubularno sekrecijo, obenem z glomerularno filtracijo. Izločanje nespremenjenega mirabegrona v urinu je odvisno od odmerka in sega od približno 6,0 % po dnevnem odmerku 25 mg do 12,2 % po dnevnem odmerku 100 mg. Po uporabi 160 mg ^{14}C -mirabegrona pri zdravih prostovoljcih se je približno 55 % radioaktivnosti pojavilo v urinu in 34 % v blatu. Na račun nespremenjenega mirabegrona je šlo 45 % radioaktivnosti v urinu; to kaže na prisotnost presnovkov. Večina radioaktivnosti v blatu je šla na račun nespremenjenega mirabegrona.

Starost

C_{max} in AUC mirabegrona in njegovih presnovkov sta bili po večkratnih peroralnih odmerkih pri starejših prostovoljcih (≥ 65 let) podobni kot pri mlajših (18-45 let).

Spol

C_{max} in AUC sta približno 40 % do 50 % večja pri ženskah kot pri moških. Razlike C_{max} in AUC med spoloma so posledica razlik v telesni masi in biološki uporabnosti.

Rasa

Rasa ne vpliva na farmakokinetiko mirabegrona.

Okvara ledvic

Pri prostovoljcih z blago okvaro ledvic (eGFR-MDRD od 60 do 89 ml/min/1,73 m² po) sta bili povprečna C_{max} in AUC zdravila Betmiga po enkratnem odmerku 100 mg za 6 % (C_{max}) oz. 31 % (AUC) večji kot pri prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic. Pri prostovoljcih z zmerno okvaro ledvic (eGFR-MDRD od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) je bila C_{max} za 23 % večja in AUC za 66 % večja. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (eGFR-MDRD od 15 do 29 ml/min/1,73 m²) je bila povprečna C_{max} za 92 % večja in AUC za 118 % večja. Mirabegron ni raziskan pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (GFR < 15 ml/min/1,73 m² in bolnikih, ki potrebujejo hemodializo).

Okvara jeter

Pri prostovoljcih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) sta bili povprečna C_{max} in AUC zdravila Betmiga po enkratnem odmerku 100 mg mirabegrona za 9 % (C_{max}) oz. 19 % (AUC) večji kot pri prostovoljcih z normalnim delovanjem jeter. Pri prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) je bila povprečna C_{max} 175 % večja in povprečna AUC 65 % večja. Mirabegron ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ugotovitve predkliničnih študij o ciljnih organih toksičnosti se skladajo s kliničnimi opažanji. Pri podganah so ugotovili prehodno zvišanje jetrnih encimov in spremembe hepatocitov (nekrozo in zmanjšanje glikogenskih delcev). Pri podganah, kuncih, psih in opicah so ugotovili povečanje srčne frekvence. Študije genotoksičnosti in kancerogenosti *in vivo* niso pokazale genotoksičnega ali kancerogenega potenciala.

Med uporabo subletalnih odmerkov (ekvivalent človeškega odmerka je bil več kot 19-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri človeku (MHRD – *maximum human recommended dose*)) niso opazili nobenega vpliva na plodnost. Glavne ugotovitve fetalno embrionalnih študij na kuncih, pri 36-krat večji sistemski izpostavljenosti kot pri MHRD, so vključevale malformacije srca (razširjena aorta, kardiomegalija). Poleg tega so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 14-krat večja kot pri MHRD, pri kuncih opazili malformacije pljuč (odsotnost dodatnega režnja v pljučih) in povečanje izgub po presaditvi, medtem ko so pri podganah pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 22-krat višja kot pri MHRD, opazili reverzibilne učinke na okostenelost (valovita rebra, zapoznela osifikacija, zmanjšano število okostenelih reber, dlančnic ali stopalnic). Embriofetalno toksičnost so opazili pri odmerkih, ki so bili povezani s toksičnostjo za mater. Kardiovaskularne malformacije, ki so jih opazili pri kuncih so bile posredovane preko aktivacije adrenergičnih receptorjev beta 1.

Farmakokinetične študije z radioaktivno označenim mirabegronom so pokazale, da se matična spojina in/ali njeni presnovki izločajo v mleku podgan v koncentraciji, ki je približno 1,7-krat večja od koncentracije v plazmi 4 ure po uporabi (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

makrogol 8.000 in 2.000.000

hidroksipropilceluloza

butilhidroksitoluen

magnezijev stearat

Filmska obloga

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

hipromeloza 2910,6 mPa.s

makrogol 8.000

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

hipromeloza 2910,6 mPa.s

makrogol 8.000

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke: 6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu-Alu pretisni omoti v škatlah, ki vsebujejo 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ali 200 tablet.
HDPE platenke s polipropilenskimi (PP) zaporkami s sistemom zapiranja, varnim pred otroci, in s sušilnim sredstvom iz silikagela, ki vsebujejo 90 tablet. Ena škatla vsebuje eno platenko.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/809/001 – 018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. december 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{DD/MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE

1. IME ZDRAVILA

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
mirabegron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg mirabegrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 tablet s podaljšanim sproščanjem
20 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
90 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem
200 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tableto pogoltnite celo. Ne je zdrobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

betmiga 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE

1. IME ZDRAVILA

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
mirabegron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg mirabegrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 tablet s podaljšanim sproščanjem
20 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
90 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem
200 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tableto pogoltnite celo. Ne je zdrobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

betmiga 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}

NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
mirabegron

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
mirabegron

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
mirabegron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg mirabegrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tableto pogoltnite celo. Ne je zdrobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Po odprtju plastenke morate zdravilo porabiti v 6 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/809/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

betmiga 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
mirabegron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg mirabegrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tableto pogoltnite celo. Ne je zdrobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Po odprtju plastenke morate zdravilo porabiti v 6 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/809/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

betmiga 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
mirabegron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg mirabegrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

90 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tableto pogoltnite celo. Ne je zdrobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:
Po odprtju plastenke morate zdravilo porabiti v 6 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/809/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
mirabegron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg mirabegrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

90 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tableto pogoltnite celo. Ne je zdrobiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Po odprtju plastenke morate zdravilo porabiti v 6 mesecih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/809/014

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem **Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem** mirabegron

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Betmiga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Betmiga
3. Kako jemati zdravilo Betmiga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Betmiga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Betmiga in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Betmiga vsebuje zdravilno učinkovino mirabegron. Je relaksant mišic mehurja (tako imenovani agonist adrenergičnih receptorjev beta 3). Deluje tako, da zmanjša aktivnost prekomerno aktivnega sečnega mehurja in zdravi s tem povezane simptome.

Zdravilo Betmiga uporabljamo za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja pri odraslih, na primer:

- nenadne potrebe po praznjenju mehurja (to imenujemo urgentna mikcija)
- potrebe po pogostejšem praznjenju mehurja, kot po navadi (to imenujemo pogosto uriniranje)
- nezmožnosti za obvladovanje praznjenja mehurja (to imenujemo urgentna inkontinenca)

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Betmiga

Ne jemljite zdravila Betmiga:

- če ste alergični na mirabegron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate zelo visok neobvladan krvni tlak.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Betmiga se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če težko izpraznite mehur ali imate zmanjšan tok urina ali jemljete druga zdravila za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja kot so t.i. antiholinergična zdravila.
- če imate težave z ledvicami ali jetri. Zdravnik vam bo morda moral zmanjšati odmerek ali vam bo povedal, da ne smete jemati zdravila Betmiga, še posebej če jemljete druga zdravila, kot so itrakonazol, ketokonazol (glivične okužbe), ritonavir (HIV/AIDS) ali klaritromicin (bakterijske okužbe). Povejte zdravniku, katera zdravila jemljete.

- če imate na EKG (zapisu delovanja srca) nepravilnost, znano kot podaljšanje intervala QT, ali če jemljete kakšna zdravila, za katera je znano, da povzročijo takšno podaljšanje. Taka zdravila so:
 - o zdravila, ki se uporabljajo za motnje srčnega ritma, kot so kinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid in amiodaron;
 - o zdravila za zdravljenje alergijskega rinitisa;
 - o antipsihotična zdravila (zdravila za duševne bolezni), npr. tioridazin, mesoridazin, haloperidol in klorpromazin;
 - o zdravila za zdravljenje okužb, kot so pentamidin, moksifloksacin, eritromicin in klaritromicin.

Mirabegron lahko povzroči povišanje krvnega tlaka ali poslabšanje stanja krvnega tlaka, če ste kdaj imeli visok krvni tlak. Priporočljivo je, da vam zdravnik med jemanjem mirabegrona spremlja krvni tlak.

Otroci in mladostniki

Varnost in učinkovitost zdravila Betmiga pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti še nista bili dokazani, zato jim tega zdravila ne dajajte.

Druga zdravila in zdravilo Betmiga

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Betmiga lahko vpliva na delovanje drugih zdravil in druga zdravila lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

- Zdravniku morate povedati, če jemljete tioridazin (zdravilo za duševne bolezni), propafenon ali flekainid (zdravila za motnje srčnega ritma) ali imipramin ali dezipramin (zdravila za depresijo). Vaš zdravnik bo morda moral prilagoditi odmere teh zdravil.
- Zdravniku morate povedati, če jemljete digoksin (zdravilo za zdravljenje srčnega popuščanja in motenj srčnega ritma). Zdravnik vam kontrolira koncentracijo tega zdravila v krvi. Če je koncentracija v krvi zunaj ustreznega razpona, vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek digoksina.
- Zdravniku morate povedati, če jemljete dabigatran eteksilat (zdravilo, ki pri odraslih bolnikih z motnjo srčnega utripa (atrijsko fibrilacijo) in dodatnimi ogrožajočimi dejavniki zmanjša nevarnost, da bi krvni strdek zamašil krvno žilo v možganih ali telesu). Zdravnik vam bo mogoče moral prilagoditi odmerek tega zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Betmiga.

Če dojite, pred uporabo zdravila vprašajte za nasvet zdravnika ali farmacevta. To zdravilo verjetno prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste jemali zdravilo Betmiga ali boste dojili. Obojega ne smete hkrati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni informacij, ki bi kazale, da to zdravilo vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Betmiga

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 50-mg tableta, ki jo zaužijete enkrat na dan. Če imate težave z ledvicami ali jetri, vam bo zdravnik morda moral zmanjšati odmerek na eno 25-mg tableto, ki jo zaužijete enkrat na dan. Zdravilo morate vzeti s tekočino. Tableto morate pogoltniti celo. Tablete ne zdrobite in ne zgrizite. Zdravilo Betmiga lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Betmiga, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot vam je naročil zdravnik, ali če je kdo drug pomotoma vzel vaše tablete, se za nasvet takoj obrnite na zdravnika, farmacevta ali bolnišnico.

Med simptomi prevelikega odmerjanja so lahko močno bitje srca, hitrejši srčni utrip ali zvišan krvni tlak.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Betmiga

Če ste pozabili vzeti zdravilo, vzemite pozabljeni odmerek, takoj ko se spomnite. Če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur, preskočite izpuščeni odmerek in nadaljujte z jemanje zdravila ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če pozabite več odmerkov, morate to povedati zdravniku in upoštevati, kar vam bo svetoval.

Če ste prenehali jemati zdravilo Betmiga

Zdravljenja z zdravilom Betmiga ne prenehajte zgodaj, če ne opazite takojšnjega učinka. Sečni mehur lahko potrebuje nekaj časa za prilagoditev. Tablete jemljite še naprej. Ne prenehajte jih jemati, ko se vam stanje izboljša. Posledica prenehanja zdravljenja je lahko ponovitev simptomov prekomerno aktivnega sečnega mehurja.

Ne prenehajte jemati zdravila Betmiga, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, kajti simptomi prekomerno aktivnega sečnega mehurja se vam lahko ponovijo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med najresnejšimi neželenimi učinki je lahko neredno bitje srca (atrijska fibrilacija). Ta neželeni učinek se pojavlja občasno (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), a če se pojavi, takoj nehajte jemati to zdravilo in poiščite nujno zdravniško pomoč.

Povejte svojemu zdravniku, če se pojavijo glavoboli, zlasti nenadni, migreni podobni (utripajoči) glavoboli. Ti so lahko znak močno zvišanega krvnega tlaka.

Ostali neželeni učinki vključujejo:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hitrejši srčni utrip (tahikardija)
- okužbe delov sečil, po katerih potuje urin (okužbe urinarnega trakta)
- navzea
- zaprtje
- glavobol
- driska
- vrtoglavica

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- okužba sečnega mehurja (cistitis)

- zavedanje lastnega srčnega utripa (palpitacije)
- okužba nožnice
- težave z želodcem (dispepsija)
- okužba želodca (gastritis)
- oteklost sklepov
- srbenje zunanega ženskega spolovila ali nožnice (vulvovaginalni pruritus)
- zvišan krvni tlak
- zvišanje jetrnih encimov (GGT, AST in ALT)
- srbenje, izpuščaj ali koprivnica (urtikarija, izpuščaj, makularni izpuščaj, papulozni izpuščaj, pruritus)

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- oteklost vek (edem vek)
- oteklost ustnic (edem ustnic)
- otekanje globljih plasti kože zaradi kopičenja tekočine, ki lahko prizadene kateri koli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali žrelom in lahko povzroči težave pri dihanju (angioedem)
- drobne vijoličaste pike po koži (purpura)
- vnetje drobnih žil, ki prizadene predvsem kožo (levkocitoklastični vaskulitis)
- nezmožnost popolnega praznjenja mehurja (zastoj urina)

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- hipertenzivna kriza (nenaden porast krvnega tlaka na zelo visoke vrednosti)

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- nespečnost
- zmedenost

Če imate zaporo sečnega mehurja ali jemljete druga zdravila za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja, lahko zdravilo Betmiga poveča nezmožnost praznjenja mehurja. Takoj obvestite zdravnika, če ne morete izprazniti sečnega mehurja.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Betmiga

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, pretisnem omotu ali platenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Po prvem odprtju platenke morate tablete porabiti v roku 6 mesecev.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Betmiga

- Zdravilna učinkovina je mirabegron.
- Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta vsebuje 25 mg mirabegrona.
- Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta vsebuje 50 mg mirabegrona.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: makrogoli, hidrokispropilceluloza, butilhidroksitoluen, magnezijev stearat
Filmska obloga: hipromeloza, makrogol, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172) (samo v 25 mg tabletah).

Izgled zdravila Betmiga in vsebina pakiranja

Betmiga 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne, rjave filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama logo podjetja in "325" na isti strani.

Betmiga 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne, rumene filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama logo podjetja in "355" na isti strani.

Zdravilo Betmiga je na voljo v alu-alu pretisnih omotih, ki so v pakiranjih po 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ali 200 tablet, in v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) s silikagelom kot sušilnim sredstvom in sistemom zapiranja, varnim pred otroci, po 90 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. Pakiranje v plastenki ni nujno na voljo v vaši državi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UABTel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel.: +371 67 619365

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za mirabegron je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Imetnik dovoljenja za promet je pregledal kumulativne primere stanja zmedenosti z uporabo visokonivojskega skupnega izraza (HLGT) "deliriji" (vključno z zmedenostjo). Od 138 ugotovljenih primerov ni nobenega opredelil kot indeksni primer in le 55 primerov je bilo opredeljenih kot informativnih. Od teh informativnih primerov je bilo le 14 primerov podrobno opisanih, kjer so poročali o pozitivni vzročni povezavi med začetkom jemanja zdravila in pojavom neželenega učinka. Od teh primerov so se pri 9 bolnikih simptomi zmedenosti pojavili v enem tednu po začetku uporabe mirabegrona in pri vseh je neželen učinek po ukinitvi zdravila izzvenel. Okrevali so v kratkem času po prenehanju uporabe mirabegrona. Opisan je bil tudi primer potrjenih ponovnih pojavov simptomov po trikratni ponovni uvedbi mirabegrona. Poleg tega je med primeri, ki jih je imetnik dovoljenja za promet presodil kot informativne z motečimi dejavniki, tudi primer, ko se je zmedenost poslabšala 2 dni po uvedbi mirabegrona. V zdravstveni anamnezi pa je bolnik že imel podobno epizodo po uvedbi mirabegrona, ki se je pojavila 2 meseca pred poročanjem.

Kumulativno in glede na tabelarične povzete je bilo "stanje zmedenosti" najpogosteje poročana resna psihiatrična motnja (37 poročil o resnih primerih, 18,5 % resnih psihiatričnih motenj, o katerih so poročali).

Če povzamemo: čeprav je imela večina bolnikov že predhodne zdravstvene motnje ali sočasna zdravila, ki lahko povzročijo stanje zmedenosti, je bilo nekaj primerov s kratkim časovnim intervalom do pojava neželenega učinka, ki je po ukinitvi zdravila izzvenel. V dveh primerih je po prekinitvi zdravljenja in ponovni uvedbi zdravila prišlo do ponovnega pojava neželenega učinka (en potrjen primer). Glede na informacije, vključene v EVDAS, je bila večina bolnikov starejših. Poleg tega je (po podatkih o izpostavljenosti po prihodu zdravila na trg v PSUR) uporaba mirabegrona pri starejših bolnikih velika.

Po pregledu vseh podatkov bi bilo zato treba stanje zmedenosti vključiti v poglavje 4.8 SmPC s pogostnostjo neznana.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za mirabegron odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(a), ki vsebuje(jo) mirabegron nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.