

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Betmiga 25 mg retard tabletta

Betmiga 50 mg retard tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Betmiga 25 mg retard tabletta

25 mg mirabegront tartalmaz tablettánként.

Betmiga 50 mg retard tabletta

50 mg mirabegront tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard tabletta

Betmiga 25 mg retard tabletta

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

Betmiga 50 mg retard tabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hiperaktív hólyag felnőtteknél

A Betmiga retard tabletta sürgető vizelési inger, gyakori vizelési inger és/vagy késztetéses inkontinencia tüneti kezelésére javallott hiperaktív hólyag (OAB) szindrómában szenvedő felnőtt betegeknek.

Neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás gyermekeknél és serdülőknél

A Betmiga retard tabletta a neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás (NDO) kezelésére javallott a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Hiperaktív hólyag

Felnőttek (ideértve az időseket is)

Az ajánlott dózis 50 mg naponta egyszer.

Neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás gyermekeknél és serdülőknél

A 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb, NDO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a Betmiga retard tabletta vagy a Betmiga granulátum retard felsőleges szuszpenzióhoz alkalmazható, a beteg testtömege alapján. A retard tabletta a legalább 35 kg testtömegű betegeknél alkalmazható; a granulátum retard felsőleges szuszpenzióhoz a 35 kg alatti testtömegű betegek számára ajánlott. Azon betegek, akiknél a 6 ml felsőleges szuszpenzióból álló dózist alkalmazták, átállíthatók a 25 mg-os tablettából álló dózissra, míg akiknél a 10 ml felsőleges szuszpenzióból álló dózist alkalmazták, átállíthatók az 50 mg-os tablettából álló dózissra.

A Betmiga retard tabletta javasolt kezdő dózisa 25 mg naponta egyszer étkezés közben bevéve. Szükség esetén a dózis 4–8 hét elteltével növelhető legfeljebb napi egyszeri 50 mg-ra, étkezés közben bevéve. Hosszú távú terápia esetén a betegeknél rendszeresen, legalább évente egyszer vagy indokolt esetben gyakrabban, ellenőrizni kell, hogy folytatható-e a kezelés, illetve szükséges-e esetleg a dózis módosítása.

A betegeket utasítani kell, hogy vegyék be a kimaradt dózisokat, kivéve, ha több mint 12 óra telt el a kimaradt dózis óta. Ha több mint 12 óra telt el, a kimaradt dózis kihagyható, a következő dózist pedig a szokásos időben kell bevenni.

Különleges betegcsoportok

Vese- és májkárosodás

A Betmiga-t nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben (ESRD – End Stage Renal Disease) (eGFR [estimated glomerular filtration rate – becsült glomerulusfiltrációs ráta] <15 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, haemodialysisre szoruló, vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél, így alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alábbi táblázat a napi adagolási ajánlást tartalmazza vese- vagy májkárosodásban szenvedő, OAB-ben szenvedő felnőtt betegeknél (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

1. táblázat: Napi adagolási ajánlás vese- vagy májkárosodásban szenvedő, OAB-ben szenvedő felnőtt betegek részére

Paraméter	Osztályozás	Dózis (mg)
Vese-károsodás ⁽¹⁾	Enyhe/közepesen súlyos*	50
	Súlyos**	25
	ESRD	Nem ajánlott
Máj-károsodás ⁽²⁾	Enyhe*	50
	Közepesen súlyos**	25
	Súlyos	Nem ajánlott

1. Enyhe/közepesen súlyos: eGFR 30–89 ml/perc/1,73 m²; súlyos: eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²; ESRD (Végstádiumú vesebetegség – End Stage Renal Disease): eGFR <15 ml/perc/1,73 m².

2. Enyhe: Child–Pugh A stádium; Közepesen súlyos: Child–Pugh B stádium; Súlyos: Child–Pugh C stádium.

* Az enyhe vagy közepesen súlyos vese-károsodásban szenvedő, vagy az enyhe májkárosodásban szenvedő, egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat kapó betegeknél a javasolt dózis legfeljebb 25 mg.

** Alkalmazása nem javasolt azoknál a súlyos vese-károsodásban szenvedő vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat kapnak.

Az alábbi táblázat a napi adagolási ajánlást tartalmazza vese- vagy májkárosodásban szenvedő, 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű, NDO-ban szenvedő gyermekek és serdülők részére (lásd 4.4 és 5.2 pont).

2. táblázat: Napi adagolási ajánlás vese- vagy májkárosodásban szenvedő, 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb, legalább 35 kg testtömegű, NDO-ban szenvedő gyermekek és serdülők részére

Paraméter	Osztályozás	Kezdő dózis (mg)	Maximális dózis (mg)
Vese-károsodás ⁽¹⁾	Enyhe/közepesen súlyos*	25	50
	Súlyos**	25	25
	ESRD	Nem ajánlott	
Máj-károsodás ⁽²⁾	Enyhe*	25	50
	Közepesen súlyos**	25	25
	Súlyos	Nem ajánlott	

1. Enyhe/közepesen súlyos: eGFR 30–89 ml/perc/1,73 m²; súlyos: eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²; ESRD: eGFR <15 ml/perc/1,73 m². Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vese-károsodásban szenvedő betegeknél.

2. Enyhe: Child–Pugh A stádium; Közepesen súlyos: Child–Pugh B stádium; Súlyos: Child–Pugh C stádium.

* Az enyhe vagy közepesen súlyos vese-károsodásban szenvedő; vagy az enyhe májkárosodásban szenvedő, egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat kapó betegeknél a javasolt dózis legfeljebb a kezdő dózis.

** Alkalmazása nem javasolt azoknál a súlyos vese-károsodásban szenvedő vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat kapnak.

Nem

A nemtől függően a dózis módosítása nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

Hiperaktív hólyag

A mirabegron biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, OAB-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás

A mirabegron biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

Az alkalmazás módja

Hiperaktív hólyag felnőtteknél

A tablettát folyadékkal, egészben lenyelve kell bevenni, és nem szabad szétrágni, eltörni vagy összezúzni. Étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás gyermekeknél és serdülőknél

A tablettát folyadékkal, egészben lenyelve kell bevenni, és nem szabad szétrágni, eltörni vagy összezúzni. Étkezés közben kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Olyan súlyos, kontrollálatlan hypertonia, ahol a szisztolés vérnyomás ≥ 180 Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás ≥ 110 Hgmm.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Veseelégtelenség

A Betmiga-t nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben (eGFR <15 ml/perc/1,73 m²) szenvedő vagy haemodialysisre szoruló betegeknél, ennél fogva alkalmazása nem ajánlott ebben a betegpopulációban. A súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) esetében csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Egy farmakokinetikai vizsgálat alapján (lásd 5.2 pont) ebben a populációban az ajánlott dózis 25 mg naponta egyszer. A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott olyan, súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) esetében, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat is kapnak (lásd 4.5 pont).

Májelégtelenség

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

Hypertonia/hypertensio

Hiperaktív hólyag felnőtteknél

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

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

Neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás gyermekeknél és serdülőknél

A mirabegron megemelheti a gyermekek és serdülők vérnyomását. A vérnyomás-emelkedés nagyobb mértékű lehet 3 és betöltött 12. életév közötti korú gyermekeknél, mint 12 és betöltött 18. életév közötti korú gyermekeknél és serdülőknél. A vérnyomást a kezelés megkezdésekor és a mirabegron-kezelés alatt rendszeres időközönként mérni kell.

A QT-szakasz veleszületett vagy szerzett megnyúlásában szenvedő betegek

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

Húgyhólyag kimeneti elzáródásban szenvedő betegek és hiperaktív hólyag miatt antimuszkarin hatású gyógyszereket szedő betegek

Forgalomba hozatalt követő vizsgálatok tapasztalataiként húgyhólyag-kimeneti elzáródásban (BOO) szenvedő és az OAB kezelésére antimuszkarin gyógyszereket szedő betegek esetében a mirabegron szedése során húgyúti retenciót jelentettek. A kontrollt klinikai biztonságossági vizsgálat nem igazolta a húgyúti retenció fokozódását a BOO-ban szenvedő, Betmiga-kezelés alatt álló betegeknél; azonban klinikailag jelentős BOO esetén a Betmiga-t óvatosan kell alkalmazni. A Betmiga-t OAB miatt antimuszkarin gyógyszereket szedő betegek esetében is óvatosan kell alkalmazni.

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

In vitro adatok

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

In vivo adatok

Gyógyszerkölsönhatások

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

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

Enzimgátlók hatása

Egészséges önkénteseknél a mirabegron-expozíció (AUC) 1,8-szeresére emelkedett egy erőteljes CYP3A/P-gp-gátló, a ketokonazol jelenlétében. Nincs szükség dózismódosításra, ha a Betmiga-t CYP3A- és/vagy P-gp-gátlókkal kombinációban alkalmazzák. Az olyan enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (eGFR 30–89 ml/perc/1,73 m²) vagy enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child–Pugh A stádium) azonban, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat, pl. itraconazolt, ketokonazolt, ritonavirt vagy klaritromicint kapnak, az ajánlott dózis 25 mg naponta egyszer (lásd 4.2 pont). A Betmiga adása nem ajánlott olyan, súlyos vesekárosodásban szenvedő (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B stádium) betegeknek, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat is kapnak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Enziminduktorok hatása

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

A CYP2D6-polimorfizmus hatása

A CYP2D6 genetikai polimorfizmusa kevésbé befolyásolja a mirabegronnal szembeni átlagos plazmaexpozíciót (lásd 5.2 pont). A mirabegron várhatóan nem lép kölsönhatásba az ismert CYP2D6-gátlókkal, és ezt nem is vizsgálták. Nincs szükség a mirabegron dózisének módosítására CYP2D6-gátlókkal történő egyidejű adagolás esetén, illetve a CYP2D6-ot kis mértékben metabolizáló betegeknek.

A mirabegron hatása a CYP2D6-szubsztrátokra

Egészséges önkénteseknél a mirabegron közepes mértékben indukálta a CYP2D6 enzimet, és a mirabegron szedésének az abbahagyása után a CYP2D6 aktivitás 15 napon belül helyreáll. Az azonnali hatóanyag-leadású mirabegron napi egyszeri, több napon át történő alkalmazása egyetlen metoprolol dóziséhez képest a C_{max} 90%-os és az AUC 229%-os emelkedését okozta. A mirabegron napi egyszeri, több napon át történő alkalmazása egyetlen desipramin dóziséhez képest a C_{max} 79%-os és az AUC 241%-os emelkedését okozta.

Elővigyázatosság szükséges, ha a mirabegront olyan, szűk terápiás indexű, és a CYP2D6 enzim által jelentős mértékben metabolizált gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, mint pl. a tioridazin, az IC típusú antiarrhythmiaszerek (pl. flekainid, propafenon) és a triciklikus antidepresszánsok (pl. imipramin,

dezipramin). Elővigyázatosság szükséges olyan esetekben is, amikor a mirabegront egyénileg beállított dózisban alkalmazott CYP2D6-szubsztrátokkal együtt alkalmazzák.

A mirabegron hatása a transzporterekre

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

Egyéb interakciók

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

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Betmiga alkalmazása nem javasolt olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Terhesség

A mirabegron terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Betmiga alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

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

A Betmiga nem alkalmazható a szoptatás időszakában.

Termékenység

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a három, 12 hetes, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban OAB-ben szenvedő felnőtteknél megfigyelt, a mirabegron alkalmazásával összefüggő nemkívánatos reakciókat tüntettük fel.

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

MedDRA Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Húgyúti fertőzés	Hüvelyi fertőzés Cystitis			
Pszichiátriai kórképek					Insomnia* Zavart állapot*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás* Szédülés*				
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Szemhéjödema		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Palpitatio Pitvarfibrillatio			
Érbetegségek és tünetek				Hypertensiv krízis*	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger* Székrekedés* Hasmenés*	Dyspepsia Gastritis	Ajakoedema		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Megemelkedett GGT-szint Megemelkedett GOT-szint Megemelkedett GPT-szint			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Urticaria Bőrkiütés Macularis bőrkiütés Papularis bőrkiütés Pruritus	Leukocytoclastic vasculitis Purpura Angiooedema*		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi duzzanat			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vizeletretentio*		

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Vulvovaginalis pruritus			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Vérnyomás-emelkedés			

*Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Gyermekek és serdülők

A mirabegron tabletta és belsőleges szuszpenzió biztonságosságát 86, 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb, NDO-ban szenvedő gyermeknél és serdülőnél értékelték egy 52 hetes, nyílt elrendezésű, kiindulásiérték-kontrollos, multicentrikus, dózistitrlási vizsgálat keretében. A leggyakrabban jelentett mellékhatások gyermekek és serdülők körében a húgyúti fertőzés, a székrekedés és a hányinger voltak.

NDO-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében nem jelentettek súlyos mellékhatásokat.

Összességében a biztonságossági profil gyermekek és serdülők körében hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, készítmények gyakori vizeletürítésre és inkontinenciára, ATC kód: G04BD12.

Hatásmechanizmus

A mirabegron egy erős és szelektív béta-3-adrenerg-receptor agonista. A mirabegron a húgyhólyag-simaizom ellazulását okozta patkány és humán szövetizolátumokban, továbbá megemelkedett ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) koncentrációkat eredményezett a patkányoktól származó húgyhólyagszövetben, valamint húgyhólyag-ellazító hatást váltott ki a patkányhúgyhólyag

funkcionális modelljeiben. A húgyhólyag-hiperaktivitást mintázó patkánymodellekben a mirabegron fokozta az egyes vizeletürítések során kiürített vizeletmennyiséget, és csökkentette a nem ürítési kontrakciók gyakoriságát, anélkül, hogy befolyásolta volna a vizeletürítési nyomást vagy a reziduális vizeletmennyiséget. Egy majommodellben a mirabegron a vizeletürítési gyakoriság csökkenését eredményezte. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a mirabegron a húgyhólyag béta-3-adrenerg receptortainak stimulálásával javítja a vizelettárolási funkciót.

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

Farmakodinámiai hatások

Urodinamika

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

A QT-szakaszra kifejtett hatás

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

Egy részletes QT (TQT) vizsgálatban (n = 164 egészséges férfi önkéntes és n = 153 egészséges nő önkéntes, átlag életkor = 33 év) a javasolt dózisban (50 mg naponta egyszer), valamint két szupraterápiás (100 és 200 mg naponta egyszer) dózisban alkalmazott, ismételt orális adagolásának QTcI-szakaszra kifejtett hatását vizsgálták. A szupraterápiás dózisok a terápiás dózishoz képest sorrendben körülbelül 2,6-szeres, illetve 6,5-szeres expozíciót jelentenek. Pozitív kontrollként egyetlen 400 mg-os moxifloxacin dózist használtak. A mirabegron és a moxifloxacin minden egyes dózisszintjét külön kezelési karokon értékelték, amelyek mindegyike placebokontrollal rendelkezett (párhuzamos keresztezett elrendezés). Az 50 mg-os és 100 mg-os dózisban alkalmazott mirabegron mellett a QTcI-szakaszra vonatkozó egyoldalas 95%-os konfidenciaintervallum felső határa egyik időpontban, illetve férfiak és nők esetében sem haladta meg a 10 ms-ot a placebohoz viszonyított, legnagyobb átlagos párosított különbség esetében. A mirabegront 50 mg-os dózisban szedő nők esetében QTcI-szakasz átlagos különbsége a placebohoz viszonyítva a bevétele követően 5 óra múlva 3,67 ms volt (az egyoldali 95%-os CI felső határa 5,72 ms). Férfiaknál a különbség 2,89 ms volt (az egyoldali 95%-os CI felső határa 4,90 ms). A 200 mg-os mirabegron dózis mellett, a QTcI szakasz férfiaknál egyetlen időpontban sem haladta meg a 10 ms-ot, míg nők esetében az egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum felső határa a 0,5–6 óra között túllépte a 10 ms-ot, és a placebohoz viszonyított

legnagyobb különbség 5 óra volt, amikor az átlagos hatás 10,42 ms volt (az egyoldali 95%-os CI felső határa 13,44 ms). A QTcF és a QTcIf eredményei összhangban voltak a QTcI eredményeivel.

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

A pulzusszáma és a vérnyomásra kifejtett hatás OAB-ben szenvedő felnőtt betegeknek

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

A vérnyomásra kifejtett hatás NDO-ban szenvedő gyermekeknek és serdülőknek

A mirabegron megemelheti a gyermekek és serdülők vérnyomását. A vérnyomás-emelkedés nagyobb mértékű lehet 3 és betöltött 12. életév közötti korú gyermekeknek, mint 12 és betöltött 18. életév közötti korú gyermekeknek és serdülőknek. A vérnyomást a kezelés megkezdésekor és a mirabegron-kezelés alatt rendszeres időközönként mérni kell.

Az intraocularis nyomásra (IOP) kifejtett hatás

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hiperaktív hólyag felnőtteknél

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

Az összetett elsődleges hatásossági végpontok a következők voltak: (1) a 24 óra alatt előforduló inkontinenciaepizódok átlagának változása a kiindulási és a kezelés végi állapot között, (2) a 24 óra alatti vizeletürítések átlagának változása a kiindulási és a kezelés végi állapot között, egy 3 napos vizeletürítési napló alapján. A mirabegron esetében statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást igazoltak a placebohoz viszonyítva az összetett elsődleges hatásossági végpontok és a másodlagos végpontok tekintetében egyaránt (lásd 3. és 4. táblázatokat).

3. táblázat: Összetett elsődleges és kiválasztott másodlagos hatásossági végpontok a kezelés végén a felnőtteknél végzett vizsgálatok összesített eredményei alapján

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

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

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

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

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

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

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplójában legalább 1 inkontinenciaepizód szerepel.

CI: Konfidenciaintervallum

4. táblázat: Összetett elsődleges és kiválasztott másodlagos hatásossági végpontok a kezelés végén a felnőtteknél végzett 046-os, 047-es és 074-es vizsgálatok esetén

Paraméter	046. vizsgálat			047. vizsgálat		074. vizsgálat	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Inkontinenciaepizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I) (összetett elsődleges)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Átlag kiindulási érték	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-érték	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Hólyagürítések átlagos száma 24 óránként (FAS) (összetett elsődleges)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Átlag kiindulási érték	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-érték	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Átlagosan ürített mennyiség (ml) hólyagürítésként (FAS) (másodlagos)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Átlag kiindulási érték	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Átlag eltérés a placebótól*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95%-os konfidenciaintervallum	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-érték	--	<0,001‡	<0,001‡	--	0,001‡	--	<0,001‡
Sürgösség átlagos szintje (FAS) (másodlagos)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Átlag kiindulási érték	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-érték	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	<0,001§
Sürgösségi inkontinenciaepizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I) (másodlagos)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Átlag kiindulási érték	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33

Paraméter	046. vizsgálat			047. vizsgálat		074. vizsgálat	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-érték	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
3-as vagy 4-es sürgősségi osztályú epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS) (másodlagos)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Átlag kiindulási érték	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-érték	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Kezelési elégedettség – vizuális analóg skála (FAS) (másodlagos)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Átlag kiindulási érték	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Átlag eltérés a placebótól*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95%-os konfidenciaintervallum	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-érték	--	0,001†	0,008†	--	<0,001†	--	<0,001†

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

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

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

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

FAS: Teljes elemzési adatállomány, minden randomizált beteg, aki legalább 1 dózist bevett a kettős vak vizsgálat vizsgálati gyógyszeréből, és akiknek a kiindulási naplójában szerepeltek a hólyagürítési mérések adatai, továbbá, akiknél az alapérték-felmérés után legalább egyszer végeztek hólyagürítési mérést.

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplójában legalább 1 inkontinenciaepizód szerepel.

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

Egészséggel kapcsolatos életminőségi vizsgálatok során tapasztalt szubjektív javulás

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

Hatásosság az előzetesen OAB antimuszkarin terápiában részesült vagy nem részesült betegeknél
A hatásosság az előzetesen OAB antimuszkarin terápiában részesült vagy nem részesült betegeknél is igazolódott. A mirabegron olyan betegeknél is hatásosnak bizonyult, akik annak nem megfelelő hatása miatt korábban megszakították az OAB antimuszkarin terápiát (lásd az 5. táblázatot).

5. táblázat: Összetett elsődleges hatásossági végpontok a korábban OAB antimuszkarin terápiát kapott felnőtt betegek esetében

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

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

* Az alapértékre, nemre, vizsgálatra, alcsoportra és a kezeléssel való kölcsönhatás szerinti alcsoportra korrigált legkisebb négyzetes átlag az összesített vizsgálati eredmények tekintetében; a 046. vizsgálat

esetében az alapértékre, nemre és földrajzi területre, alcsoportra és a kezeléssel való kölcsönhatás szerinti alcsoportra korrigált legkisebb négyzetes átlag.

FAS: Teljes elemzési adatállomány, minden randomizált beteg, aki legalább 1 dózist bevett a kettős vak vizsgálat vizsgálati gyógyszeréből, és akiknek a kiindulási naplójában szerepeltek a hólyagürítési mérések adatai, továbbá, akiknél az alapérték-felmérés után legalább egyszer végeztek hólyagürítési mérést.

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplójában legalább 1 inkontinenciaepizód szerepel.

Neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás gyermekeknél és serdülőknél

A mirabegron tabletta és belsőleges szuszpenzió hatásosságát egy NDO-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett 52 hetes, nyílt elrendezésű, kiindulásiérték-kontrollos, multicentrikus, dózistitralási vizsgálatban értékelték. A betegeknek NDO diagnózisa állt fenn akaratlan detrusor-összehúzóással és több mint 15 H₂O cm detrusor nyomásnövekedéssel, és a betegek tiszta intermittáló katéterezést (CIC) végeztek. A legalább 35 kg testtömegű betegek tablettát, a 35 kg-nál kisebb testtömegű (vagy a 35 kg-nál nagyobb testtömegű, de a tablettát nem toleráló) betegek pedig belsőleges szuszpenziót kaptak. A mirabegront minden betegnek naponta egyszer, étkezés közben kellett bevennie. A kezdő dózis (PED25) 25 mg-os tabletta vagy 3–6 ml belsőleges szuszpenzió (a beteg testtömegétől függően) volt. Ezt a dózist feltitralták PED50 dózissra, ami 50 mg-os tablettát vagy 6–11 ml belsőleges szuszpenziót jelent (a beteg testtömegétől függően). A dózistitralási időszak legfeljebb 8 hét volt, melyet egy legalább 52 hetes dózisfenntartó időszak követett.

Összesen 86, 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb beteg kapott mirabegront. Közülük 71 beteg 24 hetet meghaladó kezelést kapott, 70 beteg pedig 52 hétig részesült kezelésben. Összesen 68 betegnél állt rendelkezésre érvényes urodinamikai vizsgálati eredmény a hatásosság értékelése céljából. A vizsgálati betegpopulációban 39 (45,3%) férfi és 47 (54,7%) nő beteg volt. Az optimalizált fenntartó dózis ebben a vizsgálati betegpopulációban a betegek 94%-ánál a maximális dózis volt, 6%-uknál pedig a kezdő dózis.

A vizsgálatba bevont gyermekek és serdülők esetében az NDO-val kapcsolatos leggyakoribb (az összes beteg több mint 10%-ánál előforduló) háttérbetegségek a veleszületett központi idegrendszeri rendellenesség (54,5%, illetve 48,4%), a meningomyelokele (27,3%, illetve 19,4%) és a spina bifida (10,9%, illetve 12,9%) voltak.. A serdülők 12,9%-ánál gerincvelő-sérülés állt fenn.

Az elsődleges hatásossági végpont a maximális cystometriás kapacitás (MCC) változása a kiinduláshoz képest 24 hét mirabegron-kezelés után. Az MCC javulása az összes betegcsoportban megfigyelhető volt (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: Elsődleges hatásossági végpont NDO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Paraméter	Gyermekek 3 és <12 év között (N = 43)* Átlag (SD)	Gyermekek és serdülők 12 és <18 év között (N = 25)* Átlag (SD)
Maximális cystometriás kapacitás (ml)		
Kiindulás	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. hét	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Változás a kiinduláshoz képest	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95%-os konfidenciaintervallum	(45,2, 98,8)	(78,9; 147,4)

* N azon betegeknek a száma, akik legalább egy dózist kaptak, és akiknél érvényes MCC-értéket mértek kiinduláskor és a 24. héten.

A másodlagos hatásossági végpontok a következő kiinduláshoz viszonyított változása volt 24 hetes mirabegron-kezelést követően: a hólyag tágulékonyága, a detrusor izom hiperaktív összehúzóódásainak a száma, a detrusor nyomása a hólyagteltitődés végén, a hólyagürtartalom az első detrusor-összehúzóódás előtt, a maximális katéterezett vizeletmennyiség naponta, és a vizeletszivárgásos alkalmak száma naponta (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Másodlagos hatásossági végpontok NDO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Paraméter	Gyermekek 3 és <12 év között (N = 43)* Átlag (SD)	Gyermekek és serdülők 12 és <18 év között (N = 25)* Átlag (SD)
Hólyag tágulékonysága (ml/H₂O cm)†		
Kiindulás	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. hét	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Változás a kiinduláshoz képest	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95%-os konfidenciaintervallum	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
Detrusor izom hiperaktív összehúzódásainak száma (>15 H₂O cm)†		
Kiindulás	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. hét	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Változás a kiinduláshoz képest	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95%-os konfidenciaintervallum	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
Detrusor nyomás (H₂O cm) a hólyagteltitődés végén†		
Kiindulás	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. hét	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Változás a kiinduláshoz képest	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95%-os konfidenciaintervallum	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
Hólyag űrtartalma az első detrusor-összehúzódás előtt (>15 H₂O cm)†		
Kiindulás	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. hét	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Változás a kiinduláshoz képest	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95%-os konfidenciaintervallum	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
Maximális katéterezett vizeletmennyiség naponta (ml)†		
Kiindulás	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. hét	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Változás a kiinduláshoz képest	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95%-os konfidenciaintervallum	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
Vizeletszivárgásos alkalmak száma naponta†		
Kiindulás	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. hét	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Változás a kiinduláshoz képest	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95%-os konfidenciaintervallum	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

* N azon betegeknek a száma, akik legalább egy dózist kaptak, és akiknél érvényes MCC-értéket mértek kiinduláskor és a 24. héten.

† Azon betegek (gyermekek/serdülők) száma, akik esetében kiinduláskor és a 24. héten egyaránt álltak rendelkezésre adatok; hólyag tágulékonysága: n = 33/21; detrusor izom hiperaktív összehúzódásainak a száma: n = 36/22; detrusor nyomása a hólyagteltitődés végén: n = 36/22; hólyag űrtartalma az első detrusor-összehúzódás előtt: n = 38/24; maximális katéterezett vizeletmennyiség naponta: n = 41/23; vizeletszivárgásos alkalmak száma naponta: n = 26/21.

A beteg vagy az orvos által kitöltött kérdőívek esetében a végpontok a következők voltak: elfogadhatóság, a Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q, inkontinencia kérdőív gyermekek és serdülők számára) értékeinek változása a kiinduláshoz képest, a Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S, A beteg összbenyomása a súlyosságról) értékeinek változása a kiinduláshoz képest, a Clinician Global Impression of Change (CGI-C, Az orvos összbenyomása a változásról) értékeinek változása a kiinduláshoz képest (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Beteg vagy orvos által kitöltött kérdőívek szerinti végpontok NDO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Paraméter	Gyermekek 3 és <12 év között (N = 43)* Átlag (SD)	Gyermekek és serdülők 12 és <18 év között (N = 25)* Átlag (SD)
PIN-Q pontszám†		
Kiindulás	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. hét	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Változás a kiinduláshoz képest	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95%-os konfidenciaintervallum	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
PGI-S összpontszám†		
Kiindulás	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. hét	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Változás a kiinduláshoz képest	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95%-os konfidenciaintervallum	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
CGI-C összpontszám a 24. héten, N (%)†		
Nagyon sokat javult	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Sokat javult	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimálisan javult	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Nem változott	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimálisan rosszabbodott	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Sokat rosszabbodott	0	0
Nagyon sokat rosszabbodott	0	0

* N azon betegeknek a száma, akik legalább egy dózist kaptak, és akiknél érvényes MCC-értéket mértek kiinduláskor és a 24. héten.

† Azon betegek (gyermekek/serdülők) száma, akik esetében kiinduláskor és a 24. héten egyaránt álltak rendelkezésre adatok. PIN-Q pontszám: n = 24/21, PGI-S összpontszám: n = 25/22; CGI-C összpontszám a 24. héten: n = 41/24.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Betmiga vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az „Idiopátiás hiperaktív hólyag kezelése” indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Felnőttek

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

Gyermekek és serdülők

A mirabegron medián $t_{\max}$ -értéke mirabegron tabletták vagy belsőleges szuszpenzió egyetlen dózisának szájon át történő, étkezést követő bevétele után 4–5 óra volt. A populációs farmakokinetikai elemzés dinamikus egyensúlyi állapotban 3–4 órás medián $t_{\max}$ -értéket jelzett előre a mirabegron tabletták vagy belsőleges szuszpenzió esetében.

A belsőleges szuszpenzió biohasznosulása alacsonyabb, mint a tablettáé. A populációs átlagexpozíció aránya (AUC_{tau}) a belsőleges szuszpenzió esetében a tablettához képest körülbelül 45%.

Az étel hatása a felszívódásra

Felnőttek

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

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai modell előrejelzése szerint azoknál a betegeknél, akik étkezést követően kapnak mirabegront, a dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC_{tau} 44,7% azokhoz képest, akik éhgyomorra kapnak ugyanakkora dózist. Ez az érték megegyezik az egy dózisban alkalmazott mirabegron kapszán lefolytatott, étkezés hatását felmérő vizsgálatokban megfigyelt AUC_{inf} -értékekkel. A gyermekek és serdülők körében végzett III. fázisú vizsgálatban a mirabegront étkezés közben vették be, és a biztonságosság és hatásosság egyaránt igazolható volt. Az adagolási ajánlások az étkezést követően várható expozíción alapulnak. Következésképpen gyermekeknél és serdülőknél a mirabegron javasolt dózisát étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás

Felnőttek

A mirabegron nagymértékben eloszlik a szervezetben. A dinamikus egyensúlyi állapotbeli eloszlási térfogat (V_{ss}) körülbelül 1670 l. A mirabegron (köülbelül 71%-ban) kötődik a humán plazmafehérjékhez, és közepes affinitást mutat az albumin és az α_1 -savas glikoproteinek felé. A mirabegron bejut a vörösvértestekbe. *In vitro* a vörösvértestek ^{14}C -mirabegron-koncentrációja mintegy kétszer magasabb volt a plazmában mértnél.

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján megállapított allometrikus elvekkel összhangban a mirabegron eloszlási térfogata aránylag nagy volt, és a testtömeg növekedésével tovább nőtt. A testtömeget érintő potenciális különbségek figyelembevétel után az életkor, a nem és a betegpopuláció nem volt hatással az eloszlási térfogatra.

Biotranszformáció

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

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

Noha az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a mirabegron oxidatív metabolizmusában a CYP2D6 és CYP3A4 izoenzim is részt vesz, az *in vivo* eredmények szerint ezek szerepe a teljes elimináció tekintetében korlátozott. *In vitro* és *ex vivo* vizsgálatok szerint a mirabegron metabolizmusában a CYP3A4 és CYP2D6 mellett részt vesz a butiril-kolinészteráz, az UGT és potenciálisan az alkohol-dehidrogenáz (ADH) enzim is.

CYP2D6-polimorfizmus

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

Elimináció

Felnőttek

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

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján megállapított allometrikus elvekkel összhangban a mirabegron clearance-e a testtömeg növekedésével várhatóan tovább nő. A látszólagos clearance paramétert jelentős mértékben befolyásolta a dózis, a gyógyszerforma és az étkezés relatív biohasznosulásra kifejtett hatása. A látszólagos clearance értékei kiemelkedően változóak voltak, de a testtömegbeli különbségek ellenére általában hasonlóak voltak a gyermekeknel és a serdülőknél, köszönhetően a biohasznosulásra kifejtett hatásnak.

Életkor

Felnőttek

Idős önkénteseknél (≥ 65 év) szájon át alkalmazott többszöri dózis után a mirabegron és metabolitjainak C_{max} és AUC -értéke hasonló volt a fiatalabb (18–45 éves) önkénteseknél mért értékekhez.

Gyermekek és serdülők

A 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb betegek körében a testtömeg-különbségek figyelembevétele után az életkor várhatóan nem befolyásolja a mirabegron fő farmakokinetikai paramétereit. A kort figyelembe vevő modellek esetében nem figyelték meg a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó farmakokinetikai modellek jelentős javulását, ami azt jelzi, hogy a testtömeg-különbségek figyelembevétele elegendő a mirabegron farmakokinetikájának korkülönbségből eredő eltéréseinek magyarázatához.

Nem

Felnőttek

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

Gyermekek és serdülők

A nem nincs jelentős befolyással a mirabegron farmakokinetikájára 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében.

Rassz

A rassz felnőtteknél nem befolyásolja a mirabegron farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (eGFR-MDRD 60–89 ml/perc/1,73 m²) egyszeri 100 mg Betmiga alkalmazását követően a mirabegron átlagos $C_{\max}$ értéke 6%-kal, átlagos AUC-értéke pedig 31%-kal nőtt a normál veseműködésű felnőtt önkénteseknél észlelthez képest. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (eGFR-MDRD 30–59 ml/perc/1,73 m²) a $C_{\max}$ érték 23%-kal, az AUC-érték pedig 66%-kal nőtt. Súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (eGFR-MDRD 15–29 ml/perc/1,73 m²) az átlagos $C_{\max}$ érték 92%-kal, az átlagos AUC-érték pedig 118%-kal magasabb volt. A mirabegront végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél (eGFR <15 ml/perc/1,73 m²) vagy haemodialysis-kezelésre szoruló betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (Child–Pugh A stádium) egyszeri 100 mg Betmiga alkalmazását követően a mirabegron átlagos $C_{\max}$ értéke 9%-kal, átlagos AUC-értéke pedig 19%-kal nőtt a normál májműködésű felnőtt önkénteseknél mérthez képest. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (Child–Pugh B stádium) az átlagos $C_{\max}$ érték 175%-kal, az átlagos AUC-érték pedig 65%-kal magasabb volt. A mirabegront súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai vizsgálatokban azonosított, a toxicitás által érintett célszervek megfeleltek a klinikai megfigyeléseknek. A májenzimsszintek átmeneti emelkedését és a hepatocyták elváltozásait (necrosis és a glikogénrészecskék számának csökkenése) észlelték patkányoknál, továbbá a plazma leptinszintjének csökkenését figyelték meg. A szívfrekvencia emelkedését figyelték meg patkányoknál, nyulaknál, kutyáknál és majmoknál. Genotoxiciási és karcinogenitási vizsgálatokban nem igazoltak genetikai toxicitást, illetve daganatkeltő hatást *in vivo*.

A mirabegron nem volt észlelhető hatással a gonadotrop vagy a nemi szteroidhormonok szintjére. Nem észleltek továbbá a termékenységre gyakorolt hatást szubletális dózisoknál (az ekvivalens humán dózis meghaladta az emberek számára javasolt maximális dózis „maximum human recommended dose (MHRD)” 19-szeresét). Nyulakkal végzett embryonalis-foetalis fejlődési vizsgálatokban főként a szív

elváltozásait (aortatágulat, szívmegegyobbodás) észlelték, az emberek számára javasolt maximális dózis 36-szorosát meghaladó szisztémás expozíció mellett. Ezenkívül tüdőelváltozásokat (a járulékos tüdőlebeny hiánya) és a beágyazódást követő magzatelhalás gyakoriságának növekedését figyelték meg nyulaknál, az emberek számára javasolt maximális dózis 14-szeresét meghaladó szisztémás expozíció mellett, míg patkányoknál a csontképződésre gyakorolt hatásokat észlelték (hullámos bordák, késleltetett csontosodás, a csontos sternbrák, metacarpusok vagy metatarsusok számának csökkenése), az emberek számára javasolt maximális dózis 22-szeresét meghaladó szisztémás expozíció mellett. A megfigyelt embryonális toxicitás az anyaállat számára is toxicitást okozó dózisok mellett jelentkezett. A nyulaknál megfigyelt cardiovascularis malformációk kialakulása a béta-1-adrenoreceptor aktivációja által mediált folyamatnak bizonyult.

A fiatal patkányoknál megfigyelt teljes biztonságossági profil összehasonlítható volt a felnőtt állatoknál megfigyelttel. A fiatal patkányokkal végzett, ismételt dózisú biztonságossági vizsgálatokban nem igazoltak hatást a fizikai fejlődésre vagy szexuális érése. Az elválasztástól a szexuális érésig alkalmazott mirabegron nem volt hatással a párzási képességre, a termékenységre vagy az embryofoetalis fejlődésre. A mirabegron alkalmazása fiatal patkányoknál fokozta a lipolízist és az ételfogyasztást.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

makrogol 8000 és 2 000 000
hidroxipropilcellulóz
butilhidroxitoluol
magnézium-sztearát

Filmbevonat

Betmiga 25 mg retard tabletta filmbevonata:

hipromellóz 2910, 6 mPa×s
makrogol 8000
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

Betmiga 50 mg retard tabletta filmbevonata:

hipromellóz 2910, 6 mPa×s
makrogol 8000
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/809/001 – 006
EU/1/12/809/008 – 013
EU/1/12/809/015 – 018

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. december 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. szeptember 18.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Betmiga 8 mg/ml granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy tartály granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz 8,3 g mirabegron-granulátumot tartalmaz, amelyben 830 mg mirabegron található.

Elkészítés után 105 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz tartályonként. A belsőleges szuszpenzió 8 mg mirabegront tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

1 ml belsőleges szuszpenzió 0,5 mg etil-parahidroxibenzoátot (E214) tartalmaz.

1 ml belsőleges szuszpenzió 1,4 mg metil-parahidroxibenzoátot (E218) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz.

Sárgásfehér granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz a neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás (NDO) kezelésére javallott a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb, NDO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz vagy a Betmiga retard tablettá alkalmazható, a beteg testtömege alapján.

A Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz ajánlott dózist a beteg testtömege alapján kell megállapítani, és naponta egyszer, étkezés közben kell bevenni. A kezelést az ajánlott kezdő dózissal kell megkezdeni. Ezt követően a dózis a legalacsonyabb hatásos dózissal növelhető. A maximális dózis nem léphető át. A kezelés ideje alatt a 35 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek belsőleges szuszpenzióról tablettára válhatnak, ha képesek a tablettát lenyelni. Azon betegek, akiknél a 6 ml belsőleges szuszpenzióból álló dózist alkalmazták, átállíthatók a 25 mg-os tablettából álló dózissal, míg akiknél a 10 ml belsőleges szuszpenzióból álló dózist alkalmazták, átállíthatók az 50 mg-os tablettából álló dózissal. Hosszú távú terápia esetén a betegeknél rendszeresen – legalább évente egyszer vagy indokolt esetben gyakrabban – ellenőrizni kell, hogy folytatható-e a kezelés, illetve szükséges-e esetleg a dózis módosítása.

Az alábbi táblázat a belsőleges szuszpenzió dózisait ismerteti testtömegtartományok szerint.

1. táblázat: A belsőleges szuszpenzió napi ajánlott adagolása NDO-ban szenvedő, a 3. életévét betöltött és 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára, testtömeg szerint

Testtömegtartomány (kg)	Kezdő dózis (ml)	Maximális dózis (ml)
11 és <22 között	3	6
22 és <35 között	4	8
≥35	6	10

A betegeket utasítani kell, hogy vegyék be a kimaradt dózisokat, kivéve, ha több mint 12 óra telt el a kimaradt dózis óta. Ha több mint 12 óra telt el, a kimaradt dózis kihagyható, a következő dózist pedig a szokásos időben kell bevenni.

Különleges betegcsoportok

Vese- és májkárosodás

A Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz készítményt nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben (ESRD – end stage renal disease) (eGFR [estimated glomerular filtration rate – becsült glomerulusfiltrációs ráta] <15 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, haemodialysisre szoruló vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél, így alkalmazása ezekben a betegcsoportokban nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alábbi táblázat a napi adagolási ajánlást tartalmazza vese- vagy májkárosodásban szenvedő, a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb, NDO-ban szenvedő gyermekek és serdülők részére, testtömeg szerint megadva (lásd 4.4 és 5.2 pont).

2. táblázat: A belsőleges szuszpenzió napi ajánlott adagolása vese- vagy májkárosodásban szenvedő, a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb, NDO-ban szenvedő gyermekek és serdülők számára, testtömeg szerint

Paraméter	Osztályozás	Testtömegtartomány (kg)	Kezdő dózis (ml)	Maximális dózis (ml)
Vese-károsodás ⁽¹⁾	Enyhe/közepesen súlyos*	11 és <22 között	3	6
		22 és <35 között	4	8
		≥35	6	10
	Súlyos**	11 és <22 között	3	3
		22 és <35 között	4	4
		≥35	6	6
	ESRD	Nem ajánlott		
Máj-károsodás ⁽²⁾	Enyhe*	11 és <22 között	3	6
		22 és <35 között	4	8
		≥35	6	10
	Közepesen súlyos**	11 és <22 között	3	3
		22 és <35 között	4	4
		≥35	6	6
	Súlyos	Nem ajánlott		

1. Enyhe/közepesen súlyos: eGFR 30–89 ml/perc/1,73 m²; súlyos: eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²; ESRD (Végstádiumú vesebetegség – End Stage Renal Disease): eGFR <15 ml/perc/1,73 m². Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vese-károsodásban szenvedő betegeknél.

2. Enyhe: Child–Pugh A stádium; közepesen súlyos: Child–Pugh B stádium; súlyos: Child–Pugh C stádium.

* Az enyhe vagy közepesen súlyos vese-károsodásban szenvedő; vagy az enyhe májkárosodásban szenvedő, egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat kapó betegeknél a javasolt dózis legfeljebb a kezdő dózis.

** Alkalmazása nem javasolt azoknál a súlyos vese-károsodásban szenvedő vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat kapnak.

Nem

A nemtől függően a dózis módosítása nem szükséges.

Gyermekek

A mirabegron biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

Az alkalmazás módja

A mirabegron granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz szájon át alkalmazandó naponta egyszer, étkezés közben bevéve.

A granulátumot alkalmazás előtt 100 ml vízben kell szuszpendálni. Amennyiben a készítményhez mérőpoharat is biztosítottak, azt kell használni az elkészítéshez szükséges vízmennyiség kiméréséhez. A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. Elkészítést követően a belsőleges szuszpenzió halvány barnássárga színű.

A helyes dózis kiméréséhez és bevételéhez a Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz dobozában található szájfecskendő és adapter használandó.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Olyan súlyos, kontrollálatlan hypertonia, ahol a szisztolés vérnyomás ≥ 180 Hgmm és/vagy a diasztolés vérnyomás ≥ 110 Hgmm.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Veseelégtelenség

A mirabegront nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő vagy haemodialysisre szoruló betegeknél, ennél fogva alkalmazása nem ajánlott ebben a betegpopulációban. A súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek ($\text{eGFR} 15\text{--}29 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) esetében csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre; egy farmakokinetikai vizsgálat alapján (lásd 5.2 pont) ebben a populációban az ajánlott dózis legfeljebb a kezdő dózis lehet naponta egyszer. A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott olyan, súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek ($\text{eGFR} 15\text{--}29 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) esetében, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat is kapnak (lásd 4.5 pont).

Májelégtelenség

A mirabegront nem vizsgálták súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium), ennél fogva alkalmazása nem ajánlott ebben a betegpopulációban. E gyógyszer alkalmazása nem ajánlott olyan, közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek (Child–Pugh B stádium) esetében, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat is kapnak (lásd 4.5 pont).

Hypertensio

A mirabegron megemelheti a gyermekek és serdülők vérnyomását. A vérnyomás-emelkedés nagyobb mértékű lehet 3 és betöltött 12. életév közötti korú gyermekeknél, mint 12 és betöltött 18. életév közötti korú gyermekeknél és serdülőknél. A vérnyomást a kezelés megkezdésekor és a mirabegron-kezelés alatt rendszeres időközönként mérni kell.

A QT-szakasz megrövidített vagy szerzett megnyúlásában szenvedő betegek

Klinikai vizsgálatokban a terápiás dózisokban alkalmazott mirabegronról nem mutatták ki, hogy klinikailag releváns QT-megnyúlást okozna (lásd 5.1 pont). Mivel azonban ezekbe a vizsgálatokba

nem vontak be olyan betegeket, akiknek az anamnézisében QT-szakasz megnyúlása szerepel, vagy akik a QT-szakaszt köztudottan megnyújtó gyógyszereket szednek, a mirabegron hatása az ilyen betegeknél nem ismert. Óvatosság szükséges, ha a mirabegront ilyen betegeknél alkalmazzák.

Húgyhólyag-kimeneti elzáródásban szenvedő betegek és hiperaktív hólyag (OAB) miatt antimuszkarin hatású gyógyszereket szedő betegek

Forgalomba hozatalt követő vizsgálatok tapasztalataiként húgyhólyag-kimeneti elzáródásban (BOO) szenvedő és az OAB kezelésére antimuszkarin gyógyszereket szedő betegek esetében a mirabegron szedése során húgyúti retenciót jelentettek. A kontrollós klinikai biztonságossági vizsgálat nem igazolta a húgyúti retenció fokozódását a BOO-ban szenvedő, mirabegron-kezelés alatt álló betegeknél; azonban klinikailag jelentős BOO esetén a mirabegront óvatosan kell alkalmazni. A mirabegront OAB miatt antimuszkarin gyógyszereket szedő betegek esetében is óvatosan kell alkalmazni.

Segédanyagok

A mirabegron granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz etil-parahidroxibenzoátot (E214) és metil-parahidroxibenzoátot (E218) tartalmaz. Ezek allergiás reakciókat okozhatnak (amelyek esetleg csak később jelentkeznek).

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml belsőleges szuszpenzióban, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro adatok

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

In vivo adatok

Gyógyszerkölsönhatások

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

A CYP izoenzimek vagy transzporterek valamelyikét gátló, indukáló vagy ezeknek szubsztrátként szolgáló gyógyszerek és a mirabegron között várhatóan nem alakul ki klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatás, amely alól kivételt jelent a mirabegron CYP2D6-szubsztrátok metabolizmusára gyakorolt inhibitoros hatása.

Enzimgátlók hatása

Egészséges önkénteseknél a mirabegron expozíciója (AUC) 1,8-szeresére emelkedett egy erőteljes CYP3A-/P-gp-gátló, a ketokonazol jelenlétében. Nincs szükség dózismódosításra, ha a mirabegront CYP3A- és/vagy P-gp-gátlókkal kombinációban alkalmazzák. Az olyan enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (eGFR 30–89 ml/perc/1,73 m²) vagy enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh A stádium) azonban, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat, pl. itraconazolt,

ketokonazolt, ritonavirt vagy klaritromicint kapnak, az ajánlott dózis legfeljebb a kezdő dózis (lásd 4.2 pont). A mirabegron adása nem ajánlott olyan, súlyos vesekárosodásban szenvedő (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B stádium) betegeknél, akik egyidejűleg erős CYP3A-gátlókat is kapnak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Enziminduktorok hatása

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

A CYP2D6-polimorfizmus hatása

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

A mirabegron hatása a CYP2D6-szubsztrátokra

Egészséges önkénteseknél a mirabegron közepes mértékben indukálta a CYP2D6 enzimet, és a mirabegron szedésének az abbahagyása után a CYP2D6-aktivitás 15 napon belül helyreáll. Az azonnali hatóanyag-leadású mirabegron napi egyszeri, több napon át történő alkalmazása egyetlen metoprolol dózissal a $C_{\max}$ 90%-os és az AUC 229%-os emelkedését okozta. A mirabegron napi egyszeri, több napon át történő alkalmazása egyetlen dezipramin dózissal a $C_{\max}$ 79%-os és az AUC 241%-os emelkedését okozta.

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

A mirabegron hatása a transzporterekre

A mirabegron a P-gp gyenge gátlója. Egészséges önkénteseknél a mirabegron 29%-kal emelte az egyik P-gp-szubsztrát, a digoxin $C_{\max}$ -értékét, és 27%-kal az AUC-értékét. Azoknak a betegeknél, akik kombinációban kezdik el szedni a mirabegront és a digoxint, kezdetben a digoxin legkisebb dózisát kell rendelni. A digoxin szérumkoncentrációit ellenőrizni kell, és a kívánt klinikai hatás elérése érdekében az értékek alapján kell beállítani a digoxin dózisát. A mirabegron lehetséges P-gp-gátló hatását akkor is figyelembe kell venni, ha a mirabegront érzékeny P-gp-szubsztrátokkal, pl. dabigatránnal kombinációban alkalmazzák.

Egyéb interakciók

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

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazása nem javasolt olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Terhesség

A mirabegron terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

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

A Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz nem alkalmazható a szoptatás időszakában.

Termékenység

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

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A mirabegron tabletták biztonságosságát 8433 OAB-ben szenvedő felnőtt betegnél mérték fel, akik közül 5648 beteg legalább egy mirabegron-dózist kapott a II./III. fázisú klinikai programban, 622 beteg pedig legalább 1 évig (365 napig) kapta a mirabegront. A három 12 hetes, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a betegek 88%-a fejezte be a gyógyszerrel végzett kezelést, 4%-uk pedig nemkívánatos események miatt abbahagyta a gyógyszer szedését. A mellékhatások többnyire enyhék és közép súlyosak voltak.

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

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a három, 12 hetes, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban OAB-ben szenvedő felnőtteknél megfigyelt, a mirabegron alkalmazásával összefüggő nemkívánatos reakciókat tüntettük fel.

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

MedDRA – szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Húgyúti fertőzés	Hüvelyi fertőzés Cystitis			
Pszichiátriai kórképek					Insomnia* Zavart állapot*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás* Szédülés*				
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Szemhéjoedema		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Palpitatio Pitvarfibrillatio			
Érbetegségek és tünetek				Hypertensio v. krízis*	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger* Székrekedés* Hasmenés*	Dyspepsia Gastritis	Ajakoedema		
Máj- és epebetegségek illetve tünetek		Megemelkedett GGT-szint Megemelkedett GOT-szint Megemelkedett GPT-szint			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Urticaria Bőrkíütés Macularis bőrkíütés Papularis bőrkíütés Pruritus	Leukocytoclasticus vasculitis Purpura Angiooedema*		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi duzzanat			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vizeletretentio*		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Vulvovaginalis pruritus			

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Vérnyomás-emelkedés			
---	--	---------------------	--	--	--

*Forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Gyermekek és serdülők

A mirabegron belsőleges szuszpenzió, illetve tableta biztonságosságát 86, a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb, NDO-ban szenvedő gyermeknél és serdülőnél értékelték egy 52 hetes, nyílt elrendezésű, kiindulásiérték-kontrollos, multicentrikus, dózistitralási vizsgálat keretében. A leggyakrabban jelentett mellékhatások gyermekek és serdülők körében a húgyúti fertőzés, a székrekedés és a hányinger voltak.

NDO-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében nem jelentettek súlyos mellékhatásokat.

Összességében a biztonságossági profil gyermekek és serdülők körében hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, készítmények gyakori vizeletürítésre és inkontinenciára, ATC kód: G04BD12.

Hatásmechanizmus

A mirabegron egy erős és szelektív béta-3-adrenerg-receptor agonista. A mirabegron a húgyhólyag-simaizom ellazulását okozta patkány és humán szövetizolátumokban, továbbá megemelkedett ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) koncentrációkat eredményezett a patkányoktól származó húgyhólyagszövetben, valamint húgyhólyag-ellazító hatást váltott ki a patkányhúgyhólyag funkcionális modelljeiben. A húgyhólyag-hiperaktivitást mintázó patkánymodellekben a mirabegron fokozta az egyes vizeletürítések során kiürített vizeletmennyiséget, és csökkentette a nem ürítési kontrakciók gyakoriságát, anélkül, hogy befolyásolta volna a vizeletürítési nyomást vagy a reziduális vizeletmennyiséget. Egy majommodellben a mirabegron a vizeletürítési gyakoriság csökkenését

eredményezte. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a mirabegron a húgyhólyag béta-3-adrenerg receptortainak stimulálásával javítja a vizelettárolási funkciót.

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

Farmakodinámiai hatások

Urodinamika

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

A QT-szakaszra kifejtett hatás

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

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

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

A pulzusszámmra és a vérnyomásra kifejtett hatás OAB-ben szenvedő felnőtt betegeknek

A három, 12 hetes, III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a hiperaktív hólyagban (OAB) szenvedő betegeknek (átlagos életkor 59 év) naponta egyszer alkalmazott 50 mg mirabegron a placebóhoz viszonyított átlagos különbséget kb. 1/perccel emelte meg a pulzusszám esetében, és kb. legfeljebb 1 Hgmm-rel a szisztolés/diasztolés vérnyomás (SBP/DBP) esetében. A pulzusszám és vérnyomás változásai a gyógyszer elhagyása után reverzibilisek.

A vérnyomásra kifejtett hatás NDO-ban szenvedő gyermekeknek és serdülőknél

A mirabegron megemelheti a gyermekek és serdülők vérnyomását. A vérnyomás-emelkedés nagyobb mértékű lehet 3 és betöltött 12. életév közötti korú gyermekeknek, mint 12 és betöltött 18. életév közötti korú gyermekeknek és serdülőknél. A vérnyomást a kezelés megkezdésekor és a mirabegron-kezelés alatt rendszeres időközönként mérni kell.

Az intraocularis nyomásra (IOP) kifejtett hatás

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

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hiperaktív hólyag felnőtteknél

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

Az összetett elsődleges hatásossági végpontok a következők voltak: (1) a 24 óra alatt előforduló inkontinenciaepizódok átlagának változása a kiindulási és a kezelés végi állapot között, (2) a 24 óra alatti vizeletürítések átlagának változása a kiindulási és a kezelésvégi állapot között, egy 3 napos vizeletürítési napló alapján. A mirabegron esetében statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű javulást igazoltak a placebóhoz viszonyítva az összetett elsődleges hatásossági végpontok és a másodlagos végpontok tekintetében egyaránt (lásd 3. és 4. táblázatokat).

3. táblázat: Összetett elsődleges és kiválasztott másodlagos hatásossági végpontok a kezelés végén a felnőtteknél végzett vizsgálatok összesített eredményei alapján

Paraméter	Összesített vizsgálati eredmények (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Inkontinenciaepizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I) (összetett elsődleges)		
n	878	862
Átlag kiindulási érték	2,73	2,71
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,10	-1,49
Átlag eltérés a placebótól* (95%-os CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)

Paraméter	Összesített vizsgálati eredmények (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
p-érték	--	<0,001‡
Hólyagürítések átlagos száma 24 óránként (FAS) (összetett elsődleges)		
n	1328	1324
Átlag kiindulási érték	11,58	11,70
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,20	-1,75
Átlag eltérés a placebótól* (95%-os CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-érték	--	<0,001‡
Átlagosan ürített mennyiség (ml) hólyagürítésenként (FAS) (másodlagos)		
n	1328	1322
Átlag kiindulási érték	159,2	159,0
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	9,4	21,4
Átlag eltérés a placebótól* (95%-os CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-érték	--	<0,001‡
Sürgősség átlagos szintje (FAS) (másodlagos)		
n	1325	1323
Átlag kiindulási érték	2,39	2,42
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-0,15	-0,26
Átlag eltérés a placebótól* (95%-os CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-érték	--	<0,001‡
Sürgősségi inkontinenciaepizódok átlagos száma 24 óránként (FAS I) (másodlagos)		
n	858	834
Átlag kiindulási érték	2,42	2,42
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-0,98	-1,38
Átlag eltérés a placebótól* (95%-os CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-érték	--	<0,001‡
3-as vagy 4-es sürgősségi osztályú epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS) (másodlagos)		
n	1324	1320
Átlag kiindulási érték	5,61	5,80
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,29	-1,93
Átlag eltérés a placebótól* (95%-os CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-érték	--	<0,001‡
Kezelési elégedettség – vizuális analóg skála (FAS) (másodlagos)		
n	1195	1189
Átlag kiindulási érték	4,87	4,82
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	1,25	2,01
Átlag eltérés a placebótól* (95%-os CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-érték	--	<0,001‡

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

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

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

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

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

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplójában legalább 1 inkontinenciaepizód szerepel.

CI: Konfidenciaintervallum

4. táblázat: Összetett elsődleges és kiválasztott másodlagos hatásossági végpontok a kezelés végén a felnőtteknél végzett 046-os, 047-es és 074-es vizsgálatok esetén

Paraméter	046. vizsgálat			047. vizsgálat		074. vizsgálat	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Inkontinenciaepizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I) (összetett elsődleges)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Átlag kiindulási érték	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Átlag eltérés a placebótól *	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-érték	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Hólyagürítések átlagos száma 24 óránként (FAS) (összetett elsődleges)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Átlag kiindulási érték	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Átlag eltérés a placebótól *	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-érték	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡

Paraméter	046. vizsgálat			047. vizsgálat		074. vizsgálat	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Átlagosan ürített mennyiség (ml) hólyagürítésenként (FAS) (másodlagos)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Átlag kiindulási érték	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Átlag eltérés a placebótól *	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95%-os konfidenci aintervallu m	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-érték	--	<0,001‡	<0,001†	--	0,001‡	--	<0,001‡
Sürgősség átlagos szintje (FAS) (másodlagos)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Átlag kiindulási érték	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Átlag eltérés a placebótól *	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95%-os konfidenci aintervallu m	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,0 6)
p-érték	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	<0,001§
Sürgősségi inkontinenciaepizódok átlagos száma 24 óránként (FAS I) (másodlagos)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Átlag kiindulási érték	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Átlag eltérés a placebótól *	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95%-os konfidenci aintervallu m	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,0 8)

Paraméter	046. vizsgálat			047. vizsgálat		074. vizsgálat	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
p-érték	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
3-as vagy 4-es sürgősségi osztályú epizódok átlagos száma 24 óránként (FAS) (másodlagos)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Átlag kiindulási érték	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Átlag eltérés a placebótól *	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95%-os konfidenci aintervallu m	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,1 6)
p-érték	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Kezelési elégedettség – vizuális analóg skála (FAS) (másodlagos)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Átlag kiindulási érték	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Átlag eltérés a placebótól *	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95%-os konfidenci aintervallu m	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-érték	--	0,001†	0,008†	--	<0,001†	--	<0,001†

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

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

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

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

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

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplójában legalább 1 inkontinenciaepizód szerepel.

A naponta egyszer alkalmazott 50 mg mirabegron hatásos volt a 4. héten végzett első mért időpontban, és a hatásosság végig fennmaradt a 12 hetes kezelési időszak során. Egy randomizált, aktív kontrollós,

hosszú távú vizsgálat azt igazolta, hogy a hatásosság egy 1 éves kezelési időszak során is végig fennmaradt.

Egészséggel kapcsolatos életminőségi vizsgálatok során tapasztalt szubjektív javulás

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

Hatásosság az előzetesen OAB antimuszkarin terápiában részesült vagy nem részesült betegeknél

A hatásosság az előzetesen OAB antimuszkarin terápiában részesült vagy nem részesült betegeknél is igazolódott. A mirabegron olyan betegeknél is hatásosnak bizonyult, akik annak nem megfelelő hatása miatt korábban megszakították az OAB antimuszkarin terápiát (lásd az 5. táblázatot).

5. táblázat: Összetett elsődleges hatásossági végpontok a korábban OAB antimuszkarin terápiát kapott felnőtt betegek esetében

Paraméter	Összesített vizsgálati eredmények (046, 047, 074)		046. vizsgálat		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Korábban OAB antimuszkarin terápiát kapott betegek					
Inkontinenciaepizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Átlag kiindulási érték	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Hólyagürítések átlagos száma 24 óránként (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Átlag kiindulási érték	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Korábban OAB antimuszkarin terápiát kapott betegek, akik a nem megfelelő hatás miatt hagyták abba a kezelést					
Inkontinenciaepizódok átlagos száma 24 óránként (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Átlag kiindulási érték	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06

Paraméter	Összesített vizsgálati eredmények (046, 047, 074)		046. vizsgálat		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Hólyagürítések átlagos száma 24 óránként (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Átlag kiindulási érték	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Átlag eltérés a kiindulási értéktől*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Átlag eltérés a placebótól*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95%-os konfidenciaintervallum	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

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

- * Az alapértékre, nemre, vizsgálatra, alcsoportra és a kezeléssel való kölcsönhatás szerinti alcsoportra korrigált legkisebb négyzetes átlag az összesített vizsgálati eredmények tekintetében; a 046. vizsgálat esetében az alapértékre, nemre és földrajzi területre, alcsoportra és a kezeléssel való kölcsönhatás szerinti alcsoportra korrigált legkisebb négyzetes átlag.

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

FAS-I: A FAS azon részállománya, ahol a betegeknek a kiindulási naplójában legalább 1 inkontinenciaepizód szerepel.

Neurogén eredetű detrusor izom hiperaktivitás gyermekeknél és serdülőknél

A mirabegron belsőleges szuszpenzió és tabletta hatásosságát egy NDO-ban szenvedő gyermekek és serdülők körében végzett 52 hetes, nyílt elrendezésű, kiindulásiérték-kontrollos, multicentrikus, dózistitrlási vizsgálatban értékelték. A betegeknek NDO diagnózisa állt fenn akaratlan detrusor-összehúzódással és több mint 15 H₂O cm detrusor nyomásnövekedéssel, és a betegek tiszta intermittáló katéterezést (CIC) végeztek. A legalább 35 kg testtömegű betegek tablettát, a 35 kg-nál kisebb testtömegű (vagy a 35 kg-nál nagyobb testtömegű, de a tablettát nem toleráló) betegek pedig belsőleges szuszpenziót kaptak. A mirabegront minden betegnek naponta egyszer, étkezés közben kellett bevennie. A kezdő dózis (PED25) 25 mg-os tabletta vagy 3–6 ml belsőleges szuszpenzió (a beteg testtömegétől függően) volt. Ezt a dózist feltitrlták PED50 dózissra, ami 50 mg-os tablettát vagy 6–11 ml belsőleges szuszpenziót jelent (a beteg testtömegétől függően). A dózistitrlási időszak legfeljebb 8 hét volt, melyet egy legalább 52 hetes dózisfenntartó időszak követett.

Összesen 86, a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb beteg kapott mirabegront.

Közülük 71 beteg 24 hetet meghaladó kezelést kapott, 70 beteg pedig 52 hétig részesült kezelésben. Összesen 68 betegnél állt rendelkezésre érvényes urodinamikai vizsgálati eredmény a hatásosság értékelése céljából. A vizsgálati betegpopulációban 39 (45,3%) férfi és 47 (54,7%) nő beteg volt. Az optimalizált fenntartó dózis ebben a vizsgálati betegpopulációban a betegek 94%-ánál a maximális dózis volt, 6%-uknál pedig a kezdő dózis.

A vizsgálatba bevont gyermekek és serdülők esetében az NDO-val kapcsolatos leggyakoribb (az összes beteg több mint 10%-ánál előforduló) háttérbetegségek a veleszületett központi idegrendszeri rendellenesség (54,5%, illetve 48,4%), a meningomyelokele (27,3%, illetve 19,4%) és a spina bifida (10,9%, illetve 12,9%) voltak. A serdülők 12,9%-ánál gerincvelő-sérülés állt fenn.

Az elsődleges hatásossági végpont a maximális cystometriás kapacitás (MCC) változása a kiinduláshoz képest 24 hét mirabegron-kezelés után. Az MCC javulása az összes betegcsoportban megfigyelhető volt (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: Elsődleges hatásossági végpont NDO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Paraméter	Gyermekek 3 és <12 év között (N = 43)* Átlag (SD)	Gyermekek és serdülők 12 és <18 év között (N = 25)* Átlag (SD)
Maximális cystometriás kapacitás (ml)		
Kiindulás	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. hét	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Változás a kiinduláshoz képest	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95%-os konfidenciaintervallum	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N azon betegeknek a száma, akik legalább egy dózist kaptak, és akiknél érvényes MCC-értéket mértek kiinduláskor és a 24. héten.

A másodlagos hatásossági végpontok a következők kiinduláshoz viszonyított változása volt 24 hetes mirabegron-kezelést követően: a hólyag tágulékonyosága, a detrusor izom hiperaktív összehúzódásainak a száma, a detrusor nyomása a hólyagteltődés végén, a hólyagürtartalom az első detrusor-összehúzódás előtt, a maximális katéterezett vizeletmennyiség naponta, és a vizeletszivárgásos alkalmak száma naponta (lásd 7. táblázat).

7. táblázat: Másodlagos hatásossági végpontok NDO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Paraméter	Gyermekek 3 és <12 év között (N = 43)* Átlag (SD)	Gyermekek és serdülők 12 és <18 év között (N = 25)* Átlag (SD)
Hólyag tágulékonysága (ml/H₂O cm)†		
Kiindulás	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. hét	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Változás a kiinduláshoz képest	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95%-os konfidenciaintervallum	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Detrusor izom hiperaktív összehúzódásainak száma (>15 H₂O cm)†		
Kiindulás	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. hét	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Változás a kiinduláshoz képest	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95%-os konfidenciaintervallum	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detrusor nyomása (H₂O cm) a hólyagteltitődés végén†		
Kiindulás	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. hét	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Változás a kiinduláshoz képest	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95%-os konfidenciaintervallum	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Hólyag űrtartalma az első detrusor-összehúzódás előtt (> 15 H₂O cm)†		
Kiindulás	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. hét	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Változás a kiinduláshoz képest	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95%-os konfidenciaintervallum	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maximális katéterezett vizeletmennyiség naponta (ml)†		
Kiindulás	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. hét	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Változás a kiinduláshoz képest	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95%-os konfidenciaintervallum	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Vizeletszivárgásos alkalmak száma naponta†		
Kiindulás	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. hét	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Változás a kiinduláshoz képest	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95%-os konfidenciaintervallum	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N azon betegeknek a száma, akik legalább egy dózist kaptak, és akiknél érvényes MCC-értéket mértek kiinduláskor és a 24. héten.

† Azon betegek (gyermekek/serdülők) száma, akik esetében kiinduláskor és a 24. héten egyaránt álltak rendelkezésre adatok; hólyag tágulékonysága: n = 33/21; detrusor izom hiperaktív összehúzódásainak a száma: n = 36/22; detrusor nyomása a hólyagteltitődés végén: n = 36/22; hólyag űrtartalma az első detrusor-összehúzódás előtt: n = 38/24; maximális katéterezett vizeletmennyiség naponta: n = 41/23; vizeletszivárgásos alkalmak száma naponta: n = 26/21.

A beteg vagy az orvos által kitöltött kérdőívek esetében a végpontok a következők voltak: elfogadhatóság, a Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q, Inkontinencia kérdőív gyermekek és serdülők számára) értékeinek változása a kiinduláshoz képest, a Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S, A beteg összbenyomása a súlyosságról) értékeinek változása a kiinduláshoz képest, a Clinician Global Impression of Change (CGI-C, Az orvos összbenyomása a változásról) értékeinek változása a kiinduláshoz képest (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: Beteg vagy orvos által kitöltött kérdőívek szerinti végpontok NDO-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

Paraméter	Gyermekek 3 és <12 év között (N = 43)* Átlag (SD)	Gyermekek és serdülők 12 és <18 év között (N = 25)* Átlag (SD)
PIN-Q pontszám†		
Kiindulás	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. hét	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Változás a kiinduláshoz képest	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95%-os konfidenciaintervallum	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
PGI-S összpontszám†		
Kiindulás	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. hét	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Változás a kiinduláshoz képest	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95%-os konfidenciaintervallum	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
CGI-C összpontszám a 24. héten, N (%)†		
Nagyon sokat javult	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Sokat javult	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimálisan javult	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Nem változott	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimálisan rosszabbodott	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Sokat rosszabbodott	0	0
Nagyon sokat rosszabbodott	0	0

* N azon betegeknek a száma, akik legalább egy dózist kaptak, és akiknél érvényes MCC-értéket mértek kiinduláskor és a 24. héten.

† Azon betegek (gyermekek/serdülők) száma, akik esetében kiinduláskor és a 24. héten egyaránt álltak rendelkezésre adatok. PIN-Q pontszám: n = 24/21, PGI-S összpontszám: n = 25/22; CGI-C összpontszám a 24. héten: n = 41/24.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az „Idiopátiás hiperaktív hólyag kezelése” indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Tabletta

Felnőttek

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

Tabletta vagy granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

Gyermekek és serdülők

A mirabegron medián $t_{\max}$ -értéke mirabegron belsőleges szuszpenzió vagy tabletta egyetlen dózisának szájon át történő, étkezést követő bevétele után 4–5 óra volt. A populációs farmakokinetikai elemzés dinamikus egyensúlyi állapotban 3–4 órás medián $t_{\max}$ -értéket jelzett előre a mirabegron belsőleges szuszpenzió vagy tabletták esetében.

A belsőleges szuszpenzió biohasznosulása alacsonyabb, mint a tablettáé. A populációs átlagexpozíció aránya (AUC_{τ}) a belsőleges szuszpenzió esetében a tablettához képest körülbelül 45%.

Az étel hatása a felszívódásra

Tabletta

Felnőttek

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

Tabletta vagy granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai modell előrejelzése szerint azoknál a betegeknél, akik étkezést követően kapnak mirabegront, a dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC_{τ} 44,7% azokhoz képest, akik éhgyomorral kapnak ugyanakkora dózist. Ez az érték megegyezik az egy dózisban alkalmazott mirabegron kapcsán lefolytatott, étkezés hatását felmérő vizsgálatokban megfigyelt AUC_{inf} -értékekkel. A gyermekek és serdülők körében végzett III. fázisú vizsgálatban a mirabegront étkezés közben vették be, és a biztonságosság és hatásosság egyaránt igazolható volt. Az adagolási ajánlások az étkezést követően várható expozíción alapulnak. Következésképpen gyermekeknél és serdülőknél a mirabegron javasolt dózisát étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás

Tabletta

Felnőttek

A mirabegron nagymértékben eloszlik a szervezetben. A dinamikus egyensúlyi állapotbeli eloszlási térfogat (V_{ss}) körülbelül 1670 l. A mirabegron (körülbelül 71%-ban) kötődik a humán plazmafehérjékhez, és közepes affinitást mutat az albumin és az α_1 -savas glikoproteinek felé. A mirabegron bejut a vörösvértestekbe. *In vitro* a vörösvértestek ^{14}C -mirabegron-koncentrációja mintegy kétszer magasabb volt a plazmában mérténél.

Tabletta vagy granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján megállapított allometrikus elvekkel összhangban a mirabegron eloszlási térfogata aránylag nagy volt, és a testtömeg növekedésével tovább nőtt. A testtömeget érintő potenciális különbségek figyelembevétele után az életkor, a nem és a betegpopuláció nem volt hatással az eloszlási térfogatra.

Biotranszformáció

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

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

Noha az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a mirabegron oxidatív metabolizmusában a CYP2D6 és CYP3A4 izoenzim is részt vesz, az *in vivo* eredmények szerint ezek szerepe a teljes elimináció tekintetében korlátozott. *In vitro* és *ex vivo* vizsgálatok szerint a mirabegron metabolizmusában a CYP3A4 és CYP2D6 mellett részt vesz a butiril-kolinészteráz, az UGT és potenciálisan az alkohol-dehidrogenáz (ADH) enzim is.

CYP2D6-polimorfizmus

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

Elimináció

Tabletta

Felnőttek

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

Tabletta vagy granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján megállapított allometrikus elvekkel összhangban a mirabegron clearance-e a testtömeg növekedésével várhatóan tovább nő. A látszólagos clearance paramétert jelentős mértékben befolyásolta a dózis, a gyógyszerforma és az étkezés relatív biohasznosulásra kifejtett hatása. A látszólagos clearance értékei kiemelkedően változóak voltak, de a testtömegbeli különbségek ellenére általában hasonlóak voltak a gyermekeknél és a serdülőknél, köszönhetően a biohasznosulásra kifejtett hatásnak.

Életkor

Tabletta

Felnőttek

Idős önkénteseknél (≥ 65 év) szájon át alkalmazott többszöri dózis után a mirabegron és metabolitjainak C_{max} és AUC-értéke hasonló volt a fiatalabb (18–45 éves) önkénteseknél mért értékekhez.

Tabletta vagy granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

Gyermekek és serdülők

A 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb betegek körében a testtömeg-különbségek figyelembevétele után az életkor várhatóan nem befolyásolja a mirabegron fő farmakokinetikai paramétereit. A kort figyelembe vevő modellek esetében nem figyelték meg a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó farmakokinetikai modellek jelentős javulását, ami azt jelzi, hogy a testtömegbeli különbségek figyelembevétele elegendő a mirabegron farmakokinetikájának korkülönbségből eredő eltéréseinek magyarázatához.

Nem

Tabletta

Felnőttek

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

Tabletta vagy granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

Gyermekek és serdülők

A nem nincs jelentős befolyással a mirabegron farmakokinetikájára a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében.

Rassz

A rassz felnőtteknél nem befolyásolja a mirabegron farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (eGFR-MDRD 60–89 ml/perc/1,73 m²) egyszeri 100 mg mirabegron alkalmazását követően a mirabegron átlagos C_{max}-értéke 6%-kal, átlagos AUC-értéke pedig 31%-kal nőtt a normál veseműködésű felnőtt önkénteseknél észlelthez képest. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (eGFR-MDRD 30–59 ml/perc/1,73 m²) a C_{max}-érték 23%-kal, az AUC-érték pedig 66%-kal nőtt. Súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (eGFR-MDRD 15–29 ml/perc/1,73 m²) az átlagos C_{max}-érték 92%-kal, az átlagos AUC-érték pedig 118%-kal magasabb volt. A mirabegront végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél (eGFR <15 ml/perc/1,73 m²) vagy haemodialysisre szoruló betegeknél nem vizsgálták.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (Child–Pugh A stádium) egyszeri 100 mg mirabegron alkalmazását követően a mirabegron átlagos C_{max}-értéke 9%-kal, átlagos AUC-értéke pedig 19%-kal nőtt a normál májműködésű felnőtt önkénteseknél mérthez képest. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt önkénteseknél (Child–Pugh B stádium) az átlagos C_{max}-érték 175%-kal, az átlagos AUC-érték pedig 65%-kal magasabb volt. A mirabegront súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A preklinikai vizsgálatokban azonosított, a toxicitás által érintett célszervek megfeleltek a klinikai megfigyeléseknek. A májenzimszintek átmeneti emelkedését és a hepatocyták elváltozásait (necrosis és a glikogénrészecskék számának csökkenése) észlelték patkányoknál, továbbá a plazma leptinszintjének csökkenését figyelték meg. A szívfrekvencia emelkedését figyelték meg patkányoknál, nyulaknál, kutyáknál és majmoknál. Genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokban nem igazoltak *in vivo* genetikai toxicitást, illetve daganatkeltő hatást.

A mirabegron nem volt észlelhető hatással a gonadotrop vagy a nemi szteroidhormonok szintjére. Nem észleltek továbbá a termékenységre gyakorolt hatást szubletális dózisoknál (az ekvivalens humán dózis meghaladta az emberek számára javasolt maximális dózis „maximum human recommended dose (MHRD)” 19-szeresét). Nyulakkal végzett embryonalis-foetalis fejlődési vizsgálatokban főként a szív elváltozásait (aortatágulat, szívmegegyobbodás) észlelték, az emberek számára javasolt maximális dózis 36-szorosát meghaladó szisztémás expozíció mellett. Ezenkívül tüdőelváltozásokat (a járulékos tüdőleány hiánya) és a beágyazódást követő magzatelhalás gyakoriságának növekedését figyelték meg nyulaknál, az emberek számára javasolt maximális dózis 14-szeresét meghaladó szisztémás expozíció mellett, míg patkányoknál a csontképződésre gyakorolt hatásokat észleltek (hullámos bordák, késleltetett csontosodás, a csontos sternetrák, metacarpusok vagy metatarsusok számának csökkenése), az emberek számára javasolt maximális dózis 22-szeresét meghaladó szisztémás expozíció mellett. A megfigyelt embryonalis toxicitás az anyaállat számára is toxicitást okozó dózisok mellett jelentkezett. A nyulaknál megfigyelt cardiovascularis malformációk kialakulása a béta-1-adrenoreceptor aktivációja által mediált folyamatnak bizonyult.

A fiatal patkányoknál megfigyelt teljes biztonságossági profil összehasonlítható volt a felnőtt állatoknál megfigyelttel.

A fiatal patkányokkal végzett, ismételt dózisu biztonságossági vizsgálatokban nem igazoltak hatást a fizikai fejlődésre vagy szexuális érése. Az elválasztástól a szexuális éréseig alkalmazott mirabegron nem volt hatással a párzási képességre, a termékenységre vagy az embryofoetális fejlődésre. A mirabegron alkalmazása fiatal patkányoknál fokozta a lipolízist és az ételfogyasztást.

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-polisztirolszulfonát
hígított sósav
xantán gumi
hidroxipropil-metilcellulóz
mannit (E421)
magnézium-sztearát
aceszulfám-kálium
metil-parahidroxibenzoát (E218)
etil-parahidroxibenzoát (E214)
szimetikon
víztartalmú kolloid szilícium-dioxid

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan tartály

3 év

Elkészítés után

Az elkészített szuszpenzió 25 °C alatti hőmérsékleten tárolandó, a szuszpenzió elkészítését követően legfeljebb 28 napig. Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt a szuszpenzió elkészítéséig tárolja a bontatlan tasakban.

A gyógyszer elkészítés utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz kétféle kiszerelésben kapható, és mindkettő több, az elkészítéshez szükséges komponensből áll. Az egyik kiszerelés tartalma:

- A dobozban: tasak, 5 ml-es szájfecskendő, adapter és betegtájékoztató
- A tasakban: mérőpohár, borostyánszínű poli(etilén-tereftalát) (PET) tartály (118 ml) polipropilén (PP) csavaros kupakkal, nedvességmegkötő

A másik kiszerelés tartalma:

- A dobozban: tasak, 5 ml-es szájfecskendő, adapter és betegtájékoztató
- A tasakban: borostyánszínű poli(etilén-tereftalát) (PET) tartály (118 ml) polipropilén (PP) csavaros kupakkal, nedvességmegkötő

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A mérőpohár 10 ml-es beosztással van ellátva (maximális űrtartalom: 60 ml), míg a szájfecskendő 0,1 és 0,5 ml-es beosztással (maximális űrtartalom: 5 ml).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A szájfecskendőt és az adaptert tiszta és száraz körülmények között, fénytől és hőtől védve tárolja.

A granulátum alkalmazás előtti szuszpendálásához használja a mérőpoharat (ha kapott hozzá) (az elkészítésre vonatkozó utasítások alább olvashatók). 100 ml vízzel történő szuszpendálást követően a belsőleges szuszpenzió halvány barnássárga színű.

A granulátum szuszpendálását követően minden alkalmazás előtt rázza erőteljesen a tartályt 1 percen át. A helyes dózis kiméréséhez és bevételéhez a Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz dobozában található szájfecskendő használandó az adapterrel együtt.

Utasítások az elkészítéshez

1. Nyissa ki a dobozt, és vegye ki belőle a tasakot, a szájfecskendőt és az adaptert. A tartályt az elkészítésig tárolja a bontatlan tasakban.
2. Amikor készen áll az elkészítésre, bontsa ki a tasakot, és vegye ki belőle a tartályt és a mérőpoharat.
3. Az üres tasakot és a nedvességmegkötőt dobja ki. Ne nyelje le a nedvességmegkötőt!
4. Kopogtassa meg néhány alkalommal a lezárt tartály tetejét a granulátum fellazításához.
5. Helyezze a tartályt egy egyenes felületre, és távolítsa el a kupakot.
6. Mérjen ki összesen 100 ml vizet, majd öntse bele a tartályba. Ha kapott mérőpoharat, annak használatával előbb mérjen ki 50 ml vizet, majd öntse bele a tartályba. Ezután ismét mérjen ki 50 ml vizet az adagoló pohárral, és azt is öntse a tartályba.
7. Helyezze vissza a kupakot a tartályra. Azonnal kezdje el erőteljesen rázni 1 percen át, majd hagyja állni 10–30 percig. Ezután ismét rázza erőteljesen 1 percen át.
8. Jegyezze fel a tartály címkéjére az elkészítéstől számított 28. nap dátumát.
9. Helyezze a tartályt egy egyenes felületre, és távolítsa el a kupakot.
10. Erőteljesen nyomja be az adaptert a tartályba.
11. Biztosítsa, hogy az adapter teteje egy vonalban legyen a tartály tetejével. Az adaptert a tartályban kell tartani a 28 napos felhasználhatósági időtartam végéig.
12. Helyezze vissza a kupakot a tartályra.

A szájfecskendő tisztítása

Használat után meleg vízzel tisztítsa meg a szájfecskendőt.

A szájfecskendő a felbontástól számítva a 28 napos felhasználhatósági időtartam végéig használható (lásd 6.3 pont).

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. A fel nem használt gyógyszert az elkészítéstől számított 28 nap után dobja ki.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

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

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

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

Betmiga 25 mg retard tabletta
mirabegron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg mirabegront tartalmaz tablettánként

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

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

betmiga 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Betmiga 50 mg retard tabletta
mirabegron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg mirabegront tartalmaz tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

betmiga 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Betmiga 25 mg retard tabletta
mirabegron

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas Pharma Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Betmiga 50 mg retard tabletta
mirabegron

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Astellas Pharma Europe B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Betmiga 8 mg/ml granulátum retard felsőleges szuszpenzióhoz
mirabegron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

830 mg mirabegront tartalmaz tartályonként.
Elkészítés után 105 ml felsőleges szuszpenziót tartalmaz tartályonként. A felsőleges szuszpenzió 8 mg mirabegront tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

(E214) és (E218) segédanyagokat tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum retard felsőleges szuszpenzióhoz.
1 tartály 8,3 g granulátumot tartalmaz.
1 tartály és 1 mérőpohár tasakban, 5 ml-es szájfecskendő, 1 adapter
105 ml

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra 100 ml vízben való szuszpendálást követően.
Minden alkalmazás előtt 1 percig erőteljesen felrázandó.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített szuszpenzió az elkészítést követően legfeljebb 28 napig, 25 °C alatti hőmérsékleten tárolandó. Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt az elkészítésig tárolja a bontatlan tasakban.

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

A fel nem használt gyógyszert 28 nap után dobja ki!

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

betmiga 8 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TASAK****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Betmiga 8 mg/ml granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz
mirabegron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz.

1 tartály
105 ml

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt!

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A tartályt az elkészítésig tartsa a bontatlan tasakban.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Betmiga 8 mg/ml granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz
mirabegron

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

830 mg mirabegront tartalmaz tartályonként.
Elkészítés után 105 ml belsőleges szuszpenziót tartalmaz tartályonként. A belsőleges szuszpenzió 8 mg mirabegront tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Etil-parahidroxibenzoátot (E214) és metil-parahidroxibenzoátot (E218) tartalmaz.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz.

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra 100 ml vízben való szuszpendálást követően.
Minden alkalmazás előtt 1 percig erőteljesen felrázandó.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az elkészített szuszpenzió az elkészítést követően legfeljebb 28 napig, 25 °C alatti hőmérsékleten tárolandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A következő dátum után megsemmisítendő: _____

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt az elkészítésig tárolja bontatlan tasakban.

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

A fel nem használt gyógyszert 28 nap után dobja ki!

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Betmiga 25 mg retard tabletta **Betmiga 50 mg retard tabletta** mirabegron

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

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

A Betmiga az alábbiak kezelésére javallt:

- a hólyagtúlműködés tüneteinek kezelésére felnőtteknél; a tünetek a következők lehetnek: hirtelen jelentkező hólyagürítési kényszer (más néven sürgető vizelési kényszer); a szokásosnál gyakrabban jelentkező hólyagürítési szükséglet (más néven gyakori vizelési inger); a hólyagürítési-idő szabályozás képességének hiánya (más néven késztetési inkontinencia).
- az idegi eredetű hólyagizom-túlműködésnek nevezett betegség kezelésére a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél. Az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés egy olyan betegség, melyben veleszületett betegség vagy a hólyagot irányító idegek sérülése következtében akaratlan hólyag-összehúzódásokra kerül sor. Ha nem kezelik, az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés károsíthatja a húgyhólyagot és/vagy a veséket. A Betmiga növeli azt a vizeletmennyiséget, amelyet a húgyhólyagja tárolni képes, illetve csökkenti a vizeletszivargást.

2. Tudnivalók a Betmiga szedése előtt

Ne szedje a Betmiga-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Betmiga szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnek vizeletürítési problémái vannak vagy a vizeletsugár gyenge, illetve ha hólyagtúlműködés vagy az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés miatt antikolinerg gyógyszert szed.
- ha Önnek vese- vagy májproblémái vannak. Lehet, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell az adagját, vagy azt mondhatja Önnek, hogy ne szedje a Betmiga-t, különösen, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, mint például az itakonazol, ketokonazol (gombás fertőzések), ritonavir (HIV/AIDS) vagy klaritromicin (bakteriális fertőzések). Tájékoztassa kezelőorvosát, hogy jelenleg milyen gyógyszereket szed.
- ha Önnek például a QT-szakasz megnyúlásként ismert EKG (szív elektromos tevékenységének vizsgálata) rendellenessége van, vagy bármilyen olyan gyógyszert szed, amelyről ismert, hogy ezt okozhatja, mint például
 - o a szívritmuszavarra szedett gyógyszerek, például kinidin, szotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid és amiodaron;
 - o az allergiás rinitiszre szedett gyógyszerek;
 - o az antipszichotikus gyógyszerek (mentális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek), például tioridazin, mezoridazin, haloperidol és klórpromazin;
 - o a fertőzés elleni gyógyszerek, például pentamidin, moxifloxacin, eritromicin és klaritromicin.

A Betmiga vérnyomás-emelkedést okozhat, illetve ha kórelőzményében magasvérnyomás-betegség szerepel, azt tovább súlyosbíthatja. Amíg ezt a gyógyszert szedi, javasolt, hogy kezelőorvosa ellenőrizze vérnyomását.

Gyermekek és serdülők

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert hólyagtúlműködés kezelésére gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében, mert a Betmiga biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták.

A Betmiga nem alkalmazható 3 év alatti gyermekeknél az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Betmiga

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

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

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

Terhesség és szoptatás

Ha terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, nem szedheti a Betmiga-t.

Ha szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Valószínű, hogy a gyógyszer bekerül az anyatejbe. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy a Betmiga-t szedi, vagy szoptat. Mindkettőt nem szabad tennie.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nincs arra vonatkozó információ, hogy ez a gyógyszer befolyásolja-e a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell szedni a Betmiga-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Alkalmazás hólyagtúlműködésben szenvedő felnőtteknél

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

Alkalmazás idegi eredetű hólyagizom-túlműködésben szenvedő (3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és serdülőknél

A gyógyszert naponta egyszer, szájon át kell bevenni. A gyógyszert folyadékkal kell bevenni, és a tablettát egészben kell lenyelni. Ne törje össze, illetve ne rágja szét a tablettát. A Betmiga-t étkezés közben kell bevenni. Kezelőorvosa elmondja majd, hogy Önnek/gyermekének milyen adagot kell bevennie. Kezelőorvosa az egyes betegek számára megfelelő adagot a testtömegük alapján számolja ki. Fontos, hogy figyelmesen kövesse az utasításait.

Ha az előírtnál több Betmiga-t vett be

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

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

Ha elfelejtette bevenni a Betmiga-t

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

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

Ha idő előtt abbahagyja a Betmiga szedését

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

Ne hagyja abba a Betmiga szedését anélkül, hogy először beszélne kezelőorvosával, mivel a hólyagtúlműködés vagy az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés tünetei visszatérhetnek.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

A súlyosabb mellékhatások közé tartozhat a szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció). Ez nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), azonban **ha jelentkezik ez a mellékhatás, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és kérjen sürgős orvosi segítséget.**

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

Az egyéb mellékhatások az alábbiak lehetnek:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- húgyúti fertőzés;
- fejfájás;
- szédülés;
- megnövekedett pulzusszám (tahikardia);
- hányinger;
- székrekedés;
- hasmenés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hüvelyi fertőzés;
- húgyhólyagfertőzés (cisztitisz);
- szívdobogásérzés (palpitáció);
- szívritmuszavarok (pitvarfibrilláció);
- emésztési zavar (diszpepszia);
- gyomorfertőzés (gasztritisz);
- viszketés, bőrkiütés vagy csalánkiütés (urtikária, kiütés, makuláris és papuláris kiütés, pruritusz);
- ízületi duzzanat;
- a szeméremtest vagy hüvely viszketése (vulvovaginalis viszketés);
- vérnyomás-emelkedés;
- májenzimszintek (GGT, GOT és GPT) megemelkedése.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szemhéjduzzanat (szemhéjödéma);
- ajakduzzanat (ajaködéma);
- főként a bőrben futó kis véregek gyulladása (leukocitoklasztikus vaszkulitisz);
- apró lila foltok a bőrön (purpura);
- folyadékgyülem, mely a bőr mélyebb rétegeinek duzzanatát okozhatja, ami a test bármely részén előfordulhat, beleértve az arcot, a nyelvet és a torkot, és emiatt légzési nehézséggel járhat (angioödéma);
- a húgyhólyag teljes kiürítésének képtelensége (vizeletelakadás).

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- súlyos magas vérnyomás (hipertenzív krízis)

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

- álmatlanság;
- zavartság

A Betmiga fokozhatja a vizeletelakadás esélyét, ha Ön húgyhólyagkimenet-elzáródásban szenved vagy a hólyagtúlműködés miatt más gyógyszert szed. Amennyiben vizeletelakadást észlel, azonnal értesítse a kezelőorvosát.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Betmiga-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Betmiga?

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

Milyen a Betmiga külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

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

A Betmiga 10 db, 20 db, 30 db, 50 db, 60 db, 90 db, 100 db vagy 200 db tablettát tartalmazó Alu-Alu buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel

Hollandia

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Betmiga 8 mg/ml granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz mirabegron

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

A Betmiga mirabegron nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez egy hólyagizom-lazító (úgynevezett béta-3-adrenoceptor agonista), amely csökkenti az idegi eredetű hólyagizom-túlműködést.

A Betmiga az idegi eredetű hólyagizom-túlműködésnek nevezett betegség kezelésére javallt a 3. életévét betöltött és 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél. Az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés egy olyan betegség, melyben veleszületett betegség vagy a hólyagot irányító idegek sérülése következtében akaratlan hólyag-összehúzódnásokra kerül sor. Ha nem kezelik, az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés károsíthatja a húgyhólyagot és/vagy a veséket. A Betmiga növeli azt a vizeletmennyiséget, amelyet a húgyhólyagja tárolni képes, illetve csökkenti a vizeletszivárgást.

2. Tudnivalók a Betmiga szedése előtt

Ne szedje a Betmiga-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Betmiga szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnél vizeletürítési problémái vannak vagy a vizeletsugár gyenge, illetve ha az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés miatt antikolinerg gyógyszert szed;
- ha Önnél vese- vagy májproblémái vannak. Lehet, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell az adagját, vagy azt mondhatja Önnek, hogy ne szedje a Betmiga-t, különösen, ha olyan egyéb gyógyszereket szed, mint például az itraconazol, ketokonazol (gombás fertőzések), ritonavir (HIV/AIDS) vagy klaritromicin (bakteriális fertőzések). Tájékoztassa kezelőorvosát, hogy jelenleg milyen gyógyszereket szed.
- ha Önnél például a QT-szakasz megnyúlásként ismert EKG (szív elektromos tevékenységének vizsgálata) rendellenessége van, vagy bármilyen olyan gyógyszert szed, amelyről ismert, hogy ezt okozhatja, mint például:

- a szívritmuszavarra szedett gyógyszerek, például kinidin, szotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid és amiodaron;
- az allergiás rinitiszre szedett gyógyszerek;
- az antipszichotikus gyógyszerek (mentális betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek), például tioridazin, mezoridazin, haloperidol és klórpromazin;
- a fertőzés elleni gyógyszerek, például pentamidin, moxifloxacin, eritromicin és klaritromicin.

A Betmiga vérnyomás-emelkedést okozhat, illetve ha kórelőzményében magasvérnyomás-betegség szerepel, azt tovább súlyosbíthatja. Amíg ezt a gyógyszert szedi, javasolt, hogy kezelőorvosa ellenőrizze vérnyomását.

Gyermekek és serdülők

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert hólyagtúlműködés kezelésére gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében, mert a Betmiga biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban még nem igazolták.

A Betmiga nem alkalmazható 3 év alatti gyermekeknél az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Betmiga

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

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

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

Terhesség és szoptatás

Ha terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, nem szedheti a Betmiga-t.

Ha szoptat, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen a kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Valószínű, hogy a gyógyszer bekerül az anyatejbe. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy a Betmiga-t szedi, vagy szoptat. Mindkettőt nem szabad tennie.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Betmiga etil-parahidroxibenzoátot (E214), metil-parahidroxibenzoátot (E218) és nátriumot tartalmaz

Allergiás reakciókat okozhat (amelyek esetleg csak később jelentkeznek).

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 10 ml belsőleges szuszpenzióban, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Betmiga-t?

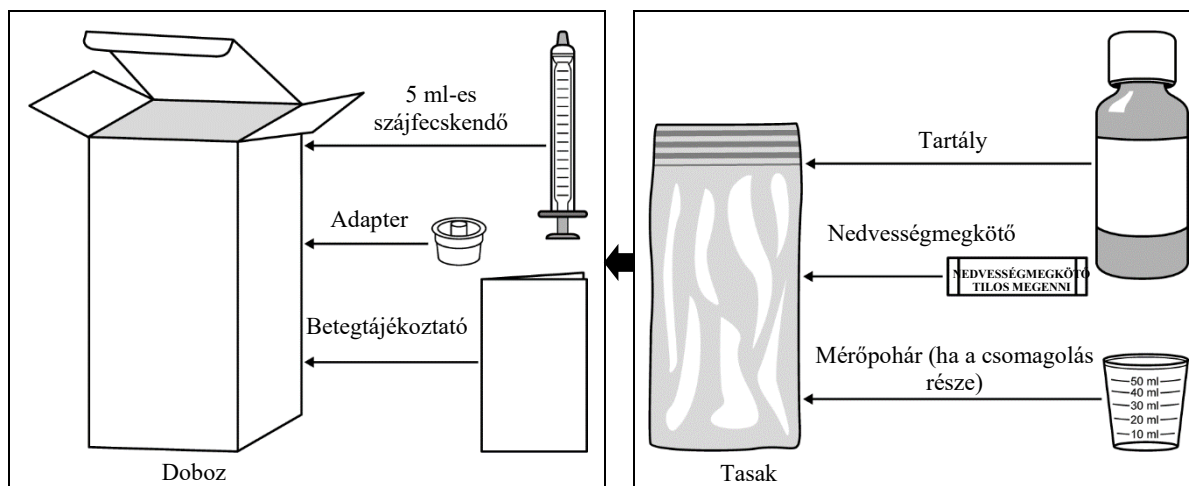
A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszert naponta egyszer, szájon át vegye be. A Betmiga-t étkezés közben kell bevenni. Kezelőorvosa elmondja majd, hogy Önnek/gyermekének milyen adagot kell bevennie. Kezelőorvosa az egyes betegek számára megfelelő adagot a testtömegük alapján számolja ki. Fontos, hogy figyelmesen kövesse az utasításait.

Hogyan kell bevenni a Betmiga-t a szájfecskendő segítségével?

Az elkészítést a gyógyszerésznek kell végeznie, kivéve, ha erre nincs lehetőség. Abban az esetben, ha az elkészítés a gyógyszerész által nem lehetséges, használja a kapott mérőpoharat az elkészítéshez szükséges vízmennyiség kiméréséhez.

A helyes adag kiméréséhez használja a Betmiga granulátum retard belsőleges szuszpenzióhoz dobozában található szájfecskendőt és adaptert. Ha naponta 5 ml-nél nagyobb adagot kell bevennie, a szájfecskendőt kétszer kell használnia a teljes adag bevételéhez. A csomagolás tartalma a következő:



Megjegyzés: A mérőpohár (ha a csomagolás része), a tartály és a nedvességmegkötő a tasakban található. A tasak a szájfecskendővel, az adapterrel és a betegtájékoztatóval együtt a dobozban található.

Előkészületek a (mérőpoharat is tartalmazó) Betmiga retard granulátum belsőleges szuszpenzióhoz első alkalmazása előtt

Megjegyzés: Ha a gyógyszerész már elkészítette a szuszpenziót, kérjük, hagyja ki ezeket a lépéseket, és folytassa a következő („Minden egyes szájon át történő alkalmazás előtt”) résszel.

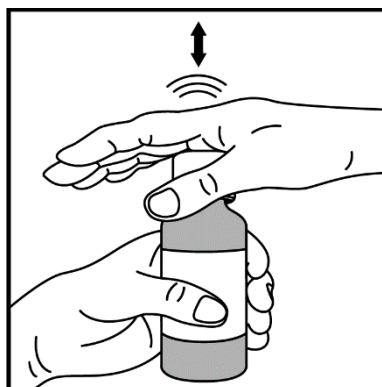
- 1.
- Nyissa ki a dobozt, és vegye ki belőle a tasakot, a szájfecskendőt és az adaptert.
 - Az elkészítésig a tartályt tárolja a bontatlan tasakban.
 - Bontsa fel a tasakot és vegye ki belőle a tartályt és a mérőpoharat.



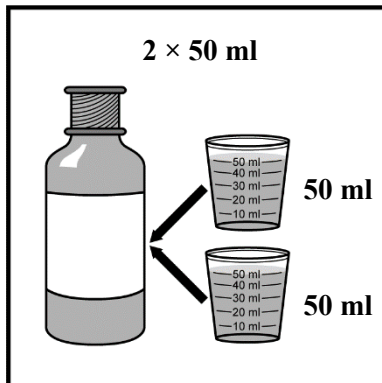
- 2.
- Az üres tasakot és a nedvességmegkötőt dobja ki. Ne nyelje le a nedvességmegkötőt!



- 3.
- Kopogtassa meg néhány alkalommal a lezárt tartály tetejét a granulátum fellazításához.
 - Helyezze a tartályt egy egyenes felületre, és távolítsa el a kupakot.



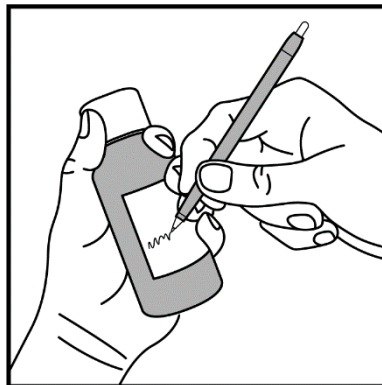
- 4.
- A mérőpohár használatával mérjen ki 50 ml vizet, és öntse bele a tartályba.
 - Ezután ismét mérjen ki 50 ml vizet a mérőpohárral, és öntse azt is a tartályba, így összesen 100 ml víz lesz hozzáadva.



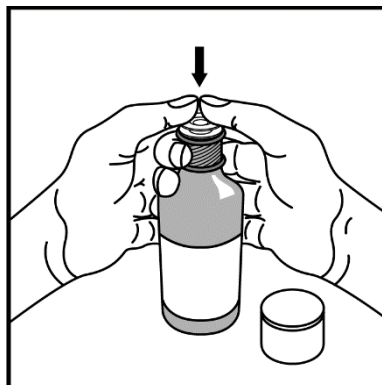
- 5.
- Helyezze vissza a kupakot a tartályra.
 - Azonnal kezdje el erőteljesen rázni 1 percen át, majd hagyja állni 10–30 percig.
 - Ezután ismét rázza erőteljesen 1 percen át.



- 6.
- Jegyezze fel a tartály címkéjére az elkészítéstől számított 28. nap dátumát.



- 7.
- Helyezze a tartályt egy egyenes felületre, és távolítsa el a kupakot.
 - Erőteljesen nyomja be az adaptert a tartályba.
 - Biztosítsa, hogy az adapter teteje egy vonalban legyen a tartály tetejével. Az adaptert a tartályban kell tartani a 28 napos felhasználhatósági időtartam végéig.
 - Helyezze vissza a kupakot a tartályra.



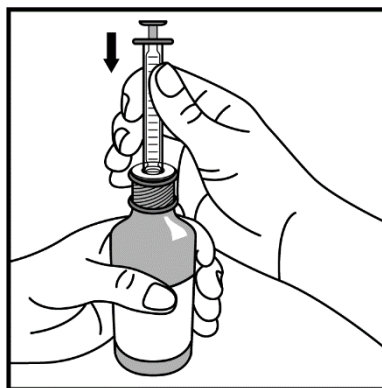
Minden egyes szájon át történő alkalmazás előtt

Megjegyzés: Minden nap rázza fel a tartályt erőteljesen 1 percen át, hogy a szemcsék szuszpendálva legyenek.

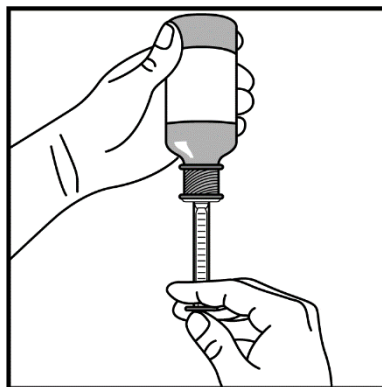
- 1.
- Rázza a tartályt erőteljesen 1 percen át.
 - Hagyja állni, amíg a szuszpenzió tetején keletkező hab el nem tűnik (körülbelül 1–2 perc).



- 2.
- Távolítsa el a tartály kupakját.
 - Nyomja be a szájfecskendő végét a tartályban lévő adapter közepén található nyílásába, amíg az szorosan bele nem illeszkedik.
 - Ne húzza vissza a fecskendő dugattyúját.

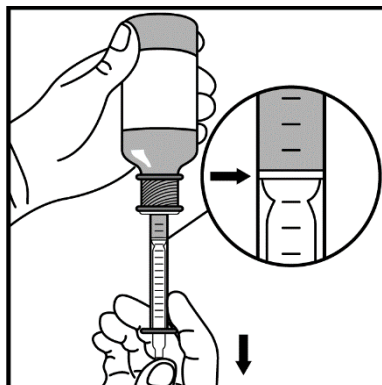


- 3.
- Óvatosan fordítsa a tartályt és a fecskendőt fejjel lefelé.

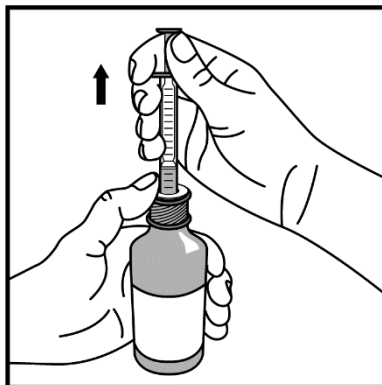


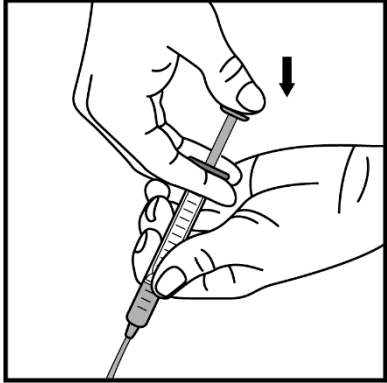
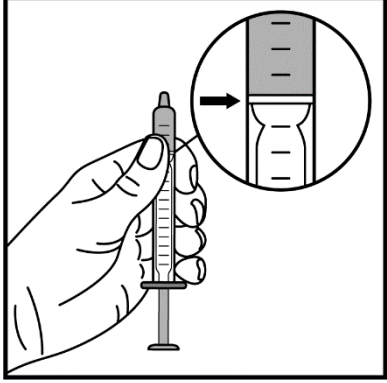
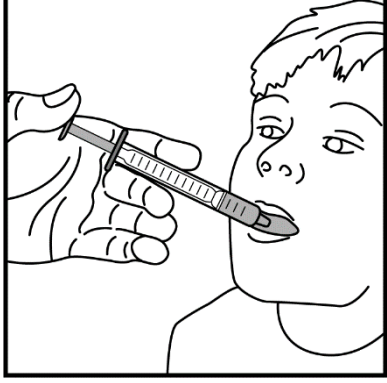
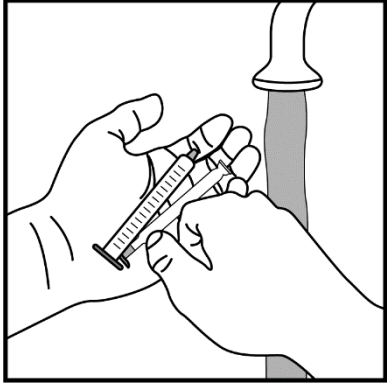
- 4.
- A tartályt fejjel lefelé tartva lassan húzza kifelé a fecskendő dugattyúját a kezelőorvosa által felírt mennyiség leszívásához. A gyógyszert a fecskendőbe történő felszívást követően 1 órán belül be kell venni.
 - Ha kezelőorvosa 5 ml-nél nagyobb adagot írt elő, a fecskendőt kétszer kell használnia.

Ha az adagja például 8 ml, előbb szívjon fel 5 ml gyógyszert, vegye be, utána pedig szívjon fel tovább 3 ml-t, és azt is vegye be.



- 5.
- Hagyja a fecskendőt a helyén, majd fordítsa vissza a tartályt egyenes állásba úgy, hogy közben a fecskendő dugattyúja ne mozduljon meg.
 - Óvatosan vegye ki a fecskendőt az adapterből.
 - A gyógyszer bevétele után zárja vissza a tartályt a kupakkal.



6. • Ha véletlenül túl sok gyógyszert szívott fel, távolítsa el a felesleget.	
7. • Ellenőrizze, hogy megfelelő adagot mért-e ki.	
8. • Helyezze a fecskendőt a szájba, majd óvatosan nyomja le a dugattyút a gyógyszer beadásához.	
9. • Szedje szét a fecskendőt, és öblítse át meleg vízzel. • Az ismételt használat előtt hagyja megszáradni.	

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Ha az előírtnál több Betmiga-t vett be

Ha az előírtnál több Betmiga-t vett be vagy valaki más véletlenül bevette az Önnek felírt Betmiga-t, azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a kórházhoz tanácsért.

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

Ha elfelejtette bevenni a Betmiga-t

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, azonnal vegye be a kihagyott adagot, kivéve, ha több mint 12 óra eltelt a kihagyott adag óta. Ha több mint 12 óra telt el, hagyja ki az adagot, és a szokásos időben vegye be a következő adagot.

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

Ha idő előtt abbahagyja a Betmiga szedését

Ne hagyja abba a Betmiga-kezelést, ha nem észlel azonnali hatást. Hólyagjának esetleg szüksége lehet némi időre az alkalmazkodáshoz. Folytatnia kell gyógyszerének a szedését. Ne hagyja abba a szedését, akkor sem, ha hólyagja állapota javul. A kezelés abbahagyása az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés visszatérését okozhatja.

Ne hagyja abba a Betmiga szedését anélkül, hogy először beszélne kezelőorvosával, mivel az idegi eredetű hólyagizom-túlműködés visszatérhet.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

A súlyosabb mellékhatások közé tartozhat a szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció). Ez nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), azonban **ha jelentkezik ez a mellékhatás, azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és kérjen sürgős orvosi segítséget.**

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

Az egyéb mellékhatások az alábbiak lehetnek:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- húgyúti fertőzés;
- fejfájás;
- szédülés;
- megnövekedett pulzusszám (tahikardia);
- hányinger;
- székrekedés;
- hasmenés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hüvelyi fertőzés;
- húgyhólyagfertőzés (cisztitisz);
- szívdobogásérzés (palpitáció);
- szívritmuszavarok (pitvarfibrilláció);
- emésztési zavar (diszpepszia);
- gyomorfertőzés (gasztritisz);
- viszketés, bőrkiütés vagy csalánkiütés (urtikária, kiütés, makuláris és papuláris kiütés, pruritusz);
- ízületi duzzanatot;
- a szeméremtest vagy hüvely viszketése (vulvovaginalis viszketés);

- vérnyomás-emelkedés;
- májenzimszintek (GGT, GOT és GPT) megemelkedése.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szemhéjduzzanat (szemhéjödéma);
- ajakduzzanat (ajaködéma);
- főként a bőrben futó kis vérerek gyulladása (leukocitoklasztikus vaszkulitisz);
- apró lila foltok a bőrön (purpura);
- folyadékgyülem, mely a bőr mélyebb rétegeinek duzzanatát okozhatja, ami a test bármely részén előfordulhat, beleértve az arcot, a nyelvet és a torkot, és emiatt légzési nehézséggel járhat (angioödéma);
- a húgyhólyag teljes kiürítésének képtelensége (vizeletelakadás).

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- súlyos magas vérnyomás (hipertenzív krízis)

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

- álmatlanság;
- zavartság

A Betmiga fokozhatja a vizeletelakadás esélyét, ha Ön húgyhólyagkimenet-elzáródásban szenved vagy a hólyagtúlműködés miatt más gyógyszert szed. Amennyiben vizeletelakadást észlel, azonnal értesítse a kezelőorvosát.

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Betmiga-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt az elkészítésig tárolja a bontatlan tasakban.

A szájfecskendőt tiszta és száraz körülmények között, fénytől és hőtől védve tárolja.

Az elkészített szuszpenzió 25 °C alatti hőmérsékleten tárolandó, a szuszpenzió elkészítését követően legfeljebb 28 napig. Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! A fel nem használt gyógyszert az elkészítéstől számított 28 nap után dobja ki.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Betmiga?

- A készítmény hatóanyaga a mirabegron. A granulátum retard felsőleges szuszpenzióhoz 830 mg mirabegront tartalmaz tartályonként. Elkészítés után 105 ml felsőleges szuszpenziót tartalmaz tartályonként. A felsőleges szuszpenzió 8 mg mirabegront tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: metil-parahidroxibenzoát (E218); etil-parahidroxibenzoát (E214); nátrium-polisztirolszulfonát; hígított sósav; xantán gumi; hidroxipropil-metilcellulóz; mannit (E421); magnézium-sztearát; aceszulfám-kálium; szimetikon; víztartalmú koloid szilícium-dioxid. Lásd 2. pont „A Betmiga etil-parahidroxibenzoátot (E214), metil-parahidroxibenzoátot (E218) és nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Betmiga külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Betmiga granulátum retard felsőleges szuszpenzióhoz egy sárgásfehér granulátum. Elkészítést követően a felsőleges szuszpenzió halvány barnássárga színű.

A Betmiga granulátum retard felsőleges szuszpenzióhoz kétféle kiszerezésben kapható, és mindkettő több, az elkészítéshez szükséges komponensből áll. Az egyik kiszerezés tartalma:

- A dobozban: tasak, 5 ml-es szájfecskendő, adapter és betegtájékoztató
- A tasakban: mérőpohár, borostyánszínű poli(etilén-tereftalát) (PET) tartály (118 ml) polipropilén (PP) csavaros kupakkal, nedvességmegkötő

A másik kiszerezés tartalma:

- A dobozban: tasak, 5 ml-es szájfecskendő, adapter és betegtájékoztató
- A tasakban: borostyánszínű poli(etilén-tereftalát) (PET) tartály (118 ml) polipropilén (PP) csavaros kupakkal, nedvességmegkötő

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Hollandia

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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 4401300

România

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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