

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur

Betmiga 50 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Betmiga 25 mg forðatöflur:

Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.

Betmiga 50 mg forðatöflur:

Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Betmiga 25 mg forðatöflur:

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

Betmiga 50 mg forðatöflur:

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ofvirk þvagblaðra hjá fullorðnum

Betmiga forðatöflur eru ætlaðar til meðferðar við einkennum, þ.e. bráðapörf, aukinni tíðni þvagláta og/eða bráðapvagleka sem geta komið fyrir hjá fullorðnum sjúklingum með heilkenni ofvirkar þvagblöðru.

Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum

Betmiga forðatöflur eru ætlaðar til meðferðar við ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum frá 3 ára til yngri en 18 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ofvirk þvagblaðra

Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir sjúklingar)

Ráðlagður skammtur er 50 mg einu sinni á sólarhring.

Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum

Börn frá 3 ára til yngri en 18 ára með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum geta fengið Betmiga forðatöflur eða Betmiga kyrni fyrir mixtúru, forðadreifu, eftir líkamsþyngd sjúklingsins. Gefa má forðatöflurnar sjúklingum sem vega 35 kg eða meira; kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa er ráðlögð fyrir sjúklinga sem vega minna en 35 kg. Sjúklingar sem fá 6 ml skammt af

mixtúru, dreifu geta skipt í skammt með 25 mg töflum og sjúklingar sem fá 10 ml skammt af mixtúru, dreifu geta skipt í skammt með 50 mg töflum.

Ráðlagður upphafsskammtur Betmiga forðataflna er 25 mg einu sinni á sólarhring með mat. Ef þörf krefur má auka skammtinn upp í 50 mg hámarksskammt einu sinni á sólarhring með mat eftir 4 til 8 vikur. Við langtíma meðferð skal meta reglulega hvort halda eigi meðferðinni áfram eða mögulega aðlaga skammta, í það minnsta árlega og oftár ef þess gerist þörf.

Skammtur sem gleymist

Leiðbeina skal sjúklingum um að taka alla skammta sem gleymast nema meira en 12 klukkustundir hafi liðið frá skammtinum sem gleymdist. Ef meira en 12 klukkustundir hafa liðið má sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

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

Í eftirfarandi töflu eru gefnir upp ráðlagðir skammtar fyrir fullorðna sjúklinga með ofvirka þvagblöðru með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Tafla 1: Ráðleggingar um daglega skammta fullorðinna sjúklinga með ofvirka þvagblöðru með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Breyta	Flokkun	Skammtur (mg)
Skerðing á nýrnastarfsemi ⁽¹⁾	Væg/í meðallagi*	50
	Veruleg**	25
	Nýrnasjúkdómur á lokastigi	Notkun ekki ráðlögð
Skerðing á lifrarstarfsemi ⁽²⁾	Væg*	50
	Í meðallagi**	25
	Veruleg	Notkun ekki ráðlögð

1. Væg/í meðallagi: eGFR 30 til 89 ml/mín./1,73 m²; veruleg: eGFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m²; nýrnasjúkdómur á lokastigi: eGFR < 15 ml/mín./1,73 m².

2. Væg: Child-Pugh flokkur A; í meðallagi: Child-Pugh flokkur B; veruleg: Child-Pugh flokkur C.

* Hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi eða væga skerðingu á lifrarstarfsemi sem fá samhliða meðferð með öflugum CYP3A hamlum er ráðlagður skammtur ekki meira en 25 mg.

** Notkun ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi sem fá öfluga CYP3A hemla samhliða.

Í eftirfarandi töflu eru gefnir upp ráðlagðir skammtar á sólarhring fyrir börn með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum á aldrinum 3 ára til yngri en 18 ára með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi sem vega 35 kg eða meira (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar á sólarhring fyrir börn með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum á aldrinum 3 ára til yngri en 18 ára með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi sem vega 35 kg eða meira

Breyta	Flokkun	Upphafsskammtur (mg)	Hámarksskammtur (mg)
Skerðing á nýrnastarfsemi ⁽¹⁾	Væg/í meðallagi*	25	50
	Veruleg**	25	25
	Nýrnasjúkdómur á lokastigi	Notkun ekki ráðlögð	
Skerðing á lifrarstarfsemi ⁽²⁾	Væg*	25	50
	Í meðallagi**	25	25
	Veruleg	Notkun ekki ráðlögð	

1. Væg/í meðallagi: eGFR 30 til 89 ml/mín./1,73 m²; veruleg: eGFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m²; nýrnasjúkdómur á lokastigi: eGFR < 15 ml/mín./1,73 m². Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skerta nýrnastarfsemi.

2. Væg: Child-Pugh flokkur A; í meðallagi: Child-Pugh flokkur B; veruleg: Child-Pugh flokkur C.

* Hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi eða væga skerðingu á lifrarstarfsemi sem fá samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum er ráðlagður skammtur ekki meira en upphafsskammturinn.

** Notkun ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða í meðallagi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi sem fá öfluga CYP3A hemla samhliða.

Kyn

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta með tilliti til kyns.

Börn

Ofvirk þvagblaðra

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mirabegrons hjá börnum yngri en 18 ára með ofvirka þvagblöðru. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun mirabegrons hjá börnum yngri en 3 ára.

Lyfjagiöf

Ofvirk þvagblaðra hjá fullorðnum

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

Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum

Töfluna á að taka með vökva, gleypa í heilu lagi og hana má ekki tyggja, kljúfa eða mylja. Hana skal taka inn með mat.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi

Betmiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$) eða sjúklingum á blóðskilun og notkun þess er því ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{eGFR} 15 \text{ til } 29 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$); samkvæmt rannsókn á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2) er mælt með 25 mg skammti einu sinni á sólarhring hjá þessum hópi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{eGFR} 15 \text{ til } 29 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$), sem eru á samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum, er ekki mælt með notkun þessa lyfs (sjá kafla 4.5).

Skert lifrastarfsemi

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

Hár blóðþrýstingur

Ofvirk þvagblæðra hjá fullorðnum

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

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með 2. stigs háþrýsting (slagbilsþrýsting $\geq 160 \text{ mm Hg}$ eða þanbilsþrýsting $\geq 100 \text{ mm Hg}$).

Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum

Mirabegron getur hækkað blóðþrýsting hjá börnum. Hækkun blóðþrýstings getur verið meiri hjá börnum (3 ára til yngri en 12 ára) en hjá unglingum (12 ára til yngri en 18 ára). Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og með reglulegu millibili meðan á meðferð með mirabegroni stendur.

Sjúklingar með meðfædda eða áunna QT lengingu

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

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

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro niðurstöður

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

In vivo niðurstöður

Milliverkanir við önnur lyf

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

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

Áhrif ensímhemla

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir mirabegroni (AUC) 1,8-falt þegar ketókónazól, öflugur CYP3A/P-gp hemill, var til staðar. Engin þörf er á aðlögun skammta þegar Betmiga er gefið í samsettri meðferð með CYP3A og/eða P-gp hemlum. Hins vegar er ráðlagður skammtur 25 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR 30 til 89 ml/mín./1,73 m²) eða væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) sem fá samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum svo sem ítrakónazóli, ketókónazóli, rítónavíri og claritrómycíni (sjá kafla 4.2). Ekki er mælt með notkun Betmiga hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m²) eða sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), sem eru á samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif ensímörva

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

CYP2D6 fjölbreytni

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

Áhrif mirabegrons á CYP2D6 hvarfefni

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

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

Áhrif mirabegrons á flutningsprótein

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

Aðrar milliverkanir

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

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

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Betmiga er ekki ætlað til notkunar handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun mirabegrons hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Betmiga er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

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

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi notkunar Betmiga var metið hjá 8.433 fullorðnum sjúklingum með ofvirka þvagblöðru, þar af fengu 5.648 að minnsta kosti einn skammt af mirabegroni í 2./3. stigs klínískum rannsóknum og 622 sjúklingar fengu Betmiga í að minnsta kosti 1 ár (365 daga). Í tvíblindu, 3. stigs rannsóknunum

þremur sem gerðar voru með samanburði við lyfleysu og stóðu í 12 vikur, luku 88% sjúklinganna meðferð með þessu lyfi og 4% hættu á meðferðinni vegna aukaverkana. Flestar aukaverkanir voru vægar eða miðlungsmiklar að alvarleika.

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

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfæra- sýkingar	Sýking í leggöngum Blöðrubólga			
Geðræn vandamál					Svefnleysi* Ringlunarásta nd*
Taugakerfi	Höfuðverkur* Sundl*				
Augu			Bjúgur í augnlokum		
Hjarta	Hraðtaktur	Hjartsláttar- ónot Gáttatif			
Æðar				Háþrýstings- kreppa*	
Meltingarfæri	Ógleði* Hægðatregða* Niðurgangur*	Meltingartrufl anir Magabólgur	Bjúgur í vörum		
Lifur og gall		Hækkað GGT gildi Hækkað ASAT gildi Hækkað ALAT gildi			
Húð og undirhúð		Ofsakláði Útbrot Dröfnútbrot Örðuútbrot Kláði	Hvítkorna- sundrandi æðabólga Purpuri Ofnæmis- bjúgur*		
Stoðkerfi og bandvefur		Þroti í liðum			
Nýru og þvagfæri			Þvagteppa*		
Æxlunarfæri og brjóst		Kláði á sköpum og í leggöngum			
Rannsóknar- niðurstöður		Hækkaður blóðþrýstingur			

*hefur komið fram eftir markaðssetningu

Börn

Öryggi mirabegron taflna og mixtúru, dreifu var metið hjá 86 börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 18 ára með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum í 52 vikna opinni fjölsetra skammtastillingarrannsókn með samanburði við upphafsgildi. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá börnum voru þvagfærasýking, hægðatregða og ógleði.

Ekki var tilkynnt um neinar svæsnar aukaverkanir hjá börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum.

Öryggi mirabegron taflna og mixtúru, dreifu var metið hjá 26 börnum á aldrinum 5 ára til yngri en 18 ára með ofvirka þvagblöðru í 12 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra raðbundinni (sequential) skammtastillingarrannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá börnum voru nefkoksbólga, þreyta og skapsveiflur.

Á heildina litið var öryggi hjá börnum og unglingum svipað og það sem sást hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtn

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við tíðum þvaglátum og þvagleka, ATC flokkur: G04BD12.

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

Þvagflæði (urodynamics)

Þegar karlmenn sem voru með einkenni frá neðri þvagfærum (lower urinary tract symptoms (LUTS)) og hindrun á tæmingu þvagblöðru (BOO) fengu 50 mg og 100 mg skammta af Betmiga einu sinni á sólarhring í 12 vikur komu engin áhrif á breytur þrýstingsmælinga á þvagblöðru fram og lyfið var öruggt og þoldist vel. Áhrif mirabegrons á hámarksflæðihraða og tæmivöðvaþrýsting við hámarksflæðihraða voru metin í þessari þvagflæðirannsókn sem tók til 200 karlkyns sjúklinga með einkenni frá neðri þvagfærum og hindrun á tæmingu þvagblöðru. Gjöf mirabegrons í 50 mg og 100 mg skömmtum einu sinni á sólarhring í 12 vikur hafði ekki óæskileg áhrif á hámarksflæðihraða eða tæmivöðvaþrýsting við hámarksflæðihraða. Í þessari rannsókn, sem gerð var hjá sjúklingum með einkenni frá neðri þvagfærum/hindrun á tæmingu þvagblöðru, var aðlöguð meðalbreyting frá grunnlínu og þar til meðferð var hætt, á rúmmáli (ml) þvags sem eftir var í blöðru eftir þvaglát 0,55 (10,702) hjá þeim sem fengu lyfleysu, 17,89 (10,190) hjá þeim sem fengu 50 mg af mirabegroni og 30,77 (10,598) hjá meðferðahópnum sem fékk 100 mg af mirabegroni.

Áhrif á QT-bil

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

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

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

Áhrif á hjartsláttartíðni og blóðþrýsting hjá fullorðnum sjúklingum með ofvirka þvagblöðru

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

Áhrif á blóðþrýsting hjá börnum með ofvirkkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum
Mirabegron getur hækkað blóðþrýsting hjá börnum. Hækkun blóðþrýstings getur verið meiri hjá börnum (3 ára til yngri en 12 ára) en hjá unglingum (12 ára til yngri en 18 ára). Mæla skal blóðþrýsting áður en notkun hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferð með mirabegroni stendur.

Áhrif á augnþrýsting

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

Verkun og öryggi

Ofvirk þvagblaðra hjá fullorðnum sjúklingum

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

Samsettu aðalendapunktarnir (co-primary endpoints) voru (1) breyting frá grunnlínu að lokum meðferðar á meðalfjölda tilfella þvagleka á 24 klst. og (2) breyting frá grunnlínu að lokum meðferðar á meðalfjölda þvagláta á 24 klst. samkvæmt 3-daga dagbók yfir þvaglát. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækt meiri bata samanborið við lyfleysu fyrir báða samsettu endapunktana og einnig fyrir aukaendapunktana (sjá töflur 3 og 4).

Tafla 3: Samsettir aðalendapunktur (Co-primary) og valdir aukaendapunktur (Secondary) verkunar við lok meðferðar, samanlagðar rannsóknir hjá fullorðnum

Breyta	Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I) (samsettur aðalendapunktur)		
n	878	862
Meðalgildi við upphaf	2,73	2,71
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,10	-1,49
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS) (samsettur aðalendapunktur)		
n	1.328	1.324
Meðalgildi við upphaf	11,58	11,70
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,20	-1,75
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalrúmmál þvags (ml) í hverju þvagláti (FAS) (aukaendapunktur)		
n	1.328	1.322
Meðalgildi við upphaf	159,2	159,0
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	9,4	21,4
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalalvarleiki bráðaparfar (FAS) (aukaendapunktur)		
n	1.325	1.323
Meðalgildi við upphaf	2,39	2,42
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-0,15	-0,26
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalfjöldi tilfella bráðapvagleka á 24 klst. (FAS-I) (aukaendapunktur)		
n	858	834
Meðalgildi við upphaf	2,42	2,42
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-0,98	-1,38
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalfjöldi tilfella með 3. stigs eða 4. stigs bráðapörf á 24 klst. (FAS) (aukaendapunktur)		
n	1.324	1.320
Meðalgildi við upphaf	5,61	5,80
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,29	-1,93
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-gildi	--	< 0,001‡
Ánægja með meðferð – á verkjakvarðanum „visual analogue scale“ (FAS) (aukaendapunktur)		
n	1.195	1.189
Meðalgildi við upphaf	4,87	4,82
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	1,25	2,01
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-gildi	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

CI: Öryggisbil (Confidence Interval).

Tafla 4: Samsettir aðalendapunktur og valdir aukaendapunktur við lok meðferðar í rannsóknum 046, 047 og 074 hjá fullorðnum

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodi n ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegro n 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I) (samsettur aðalendapunktur)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Meðalgildi við upphaf	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Öryggisbil	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-gildi	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS) (samsettur aðalendapunktur)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Meðalgildi við upphaf	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Öryggisbil	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-gildi	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Meðalrúmmál þvags (ml) í hverju þvagláti (FAS) (aukaendapunktur)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Meðalgildi við upphaf	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodi n ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegro n 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
95% Öryggisbil	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-gildi	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Meðalalvarleiki bráðaparfir (FAS) (aukaendapunktur)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Meðalgildi við upphaf	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Meðalmismunu r samanborið við lyfleysu*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Öryggisbil	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-gildi	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Meðalfjöldi tilfella bráðapvagleka á 24 klst. (FAS-I) (aukaendapunktur)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Meðalgildi við upphaf	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Meðalmismunu r samanborið við lyfleysu*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Öryggisbil	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-gildi	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Meðalfjöldi tilfella með 3. stigs eða 4. stigs bráðapörf á 24 klst. (FAS) (aukaendapunktur)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Meðalgildi við upphaf	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Meðalmismunu r samanborið við lyfleysu*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Öryggisbil	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-gildi	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Ánægja með meðferð – á verkjakvarðanum „visual analogue scale“ (FAS) (aukaendapunktur)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Meðalgildi við upphaf	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodín ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Öryggisbil	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-gildi	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

Bati samkvæmt einstaklingsbundnu mati á heilsutengdum lífsgæðum

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

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

Sýnt var fram á verkun hjá sjúklingum sem höfðu fengið eða höfðu ekki fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru. Að auki hafði mirabegron verkun hjá sjúklingum sem höfðu áður hætt á andmúskarín meðferð við ofvirkri þvagblöðru vegna ófullnægjandi verkunar (sjá töflu 5).

Tafla 5: Samsettir aðalendapunktur verkunar hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru

Breyta	Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)		Rannsókn 046		
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodín ER 4 mg
Sjúklingar sem höfðu fengið fengið andmúskarínvirka meðferð					
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Meðalgildi við upphaf	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10

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

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

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

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

Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum

Verkun mirabegron taflna og mixtúru, dreifu fyrir meðferð við ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum var metin í 52 vikna opinni fjölsetra skammtastillingarrannsókn með samanburði við upphafsgildi. Sjúklingar voru með sjúkdómsgreininguna ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum með ósjálfráða samdrætti í tæmivöðva með

þrýstingsaukningu á tæmivöðva yfir 15 cm H₂O og framkvæmdu reglulega blöðrutæmingu með einnota þvaglegg. Sjúklingar sem voru ≥ 35 kg fengu töflur og sjúklingar sem voru < 35 kg (eða ≥ 35 kg en höfðu ekki þol fyrir töflum) fengu mixtúru, dreifu. Allir sjúklingar fengu mirabegron til inntöku einu sinni á dag með mat. Upphafsskammturinn var 25 mg tafla eða 3-6 ml af mixtúru, dreifu (eftir þyngd sjúklingsins). Þessi skammtur var hækkaður upp í 50 mg töflu, eða 6-11 ml af mixtúru, dreifu (eftir líkamsþyngd). Skammtastillingatímabilið var að hámarki 8 vikur með að minnsta kosti 52 vikna viðhaldsskammtatímabili.

Alls 86 sjúklingar á aldrinum 3 ára til yngri en 18 ára fengu mirabegron. Af þeim lauk 71 sjúklingur meðferð út viku 24 og 70 sjúklingar luku 52 vikum af meðferð. Alls 68 sjúklingar voru með gildar mælingar á þvagflæði til að hægt væri að meta verkun. Í rannsóknarþýðinu voru 39 (45,3%) karlkyns og 47 (54,7%) kvenkyns einstaklingar. Þegar ákjósanlegasta viðhaldsskammti hafði verið náð hjá þessu rannsóknarþýði fengu 94% sjúklinga hámarksskammt og 6% upphafsskammt.

Algengustu (hjá fleiri en 10% allra sjúklinga) undirliggjandi sjúkdómar sem tengdust ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum og unglingum sem tóku þátt í rannsókninni voru meðfædd vansköpun í miðtaugakerfi (54,5% af börnum og 48,4% af unglingum), mengis- og mænuhauull (27,3% af börnum og 19,4% af unglingum) og klofinn hryggur (10,9% af börnum og 12,9% af unglingum). Hjá unglingum voru 12,9% með mænuskaða.

Aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildi á hámarksrúmtaki þvagblöðru eftir 24 vikna meðferð með mirabegroni. Framför sást á hámarksrúmtaki þvagblöðru í öllum sjúklingahópum (sjá töflu 6).

Tafla 6: Aðalendapunktur verkunar hjá börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Breyta	Börn á aldrinum 3 til < 12 ára (N=43)* Meðaltal (staðalfrávik)	Unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára (N=25)* Meðaltal (staðalfrávik)
Hámarksrúmtak þvagblöðru (ml)		
Upphafsgildi	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Vika 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Breyting frá upphafsgildi	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% öryggisbil	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N er fjöldi sjúklinga sem tóku að minnsta kosti einn skammt og sem fengu marktæk gildi fyrir hámarksrúmtak þvagblöðru við upphafsgildi og viku 24.

Aukaendapunktur verkunar voru breyting frá upphafsgildi fyrir teygjanleika þvagblöðru, fjöldi ofvirknisamdráttá í tæmivöðva, þrýstingur á tæmivöðva við lok fyllingar þvagblöðru, rúmtak þvagblöðru fyrir fyrsta samdrátt tæmivöðva, mesta þvagrúmmál við blöðrutæmingu með þvaglegg á dag og fjöldi lekatilfella á dag eftir 24 vikna meðferð með mirabegroni (sjá töflu 7).

Tafla 7: Aukaendapunktur verkunar hjá börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Breyta	Börn á aldrinum 3 til < 12 ára (N=43)* Meðaltal (staðalfrávik)	Unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára (N=25)* Meðaltal (staðalfrávik)
Teygjanleiki þvagblöðru (ml/cm H₂O)†		
Upphafsgildi	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Vika 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Breyting frá upphafsgildi	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% öryggisbil	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Fjöldi ofvirknisamdráttá í tæmivöðva (> 15 cm H₂O)†		
Upphafsgildi	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Vika 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Breyting frá upphafsgildi	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% öryggisbil	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Þrýstingur á tæmivöðva (cm H₂O) við lok fyllingar þvagblöðru†		
Upphafsgildi	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Vika 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Breyting frá upphafsgildi	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% öryggisbil	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Rúmtak þvagblöðru fyrir fyrsta ofvirknisamdrátt í tæmivöðva (> 15 cm H₂O)†		
Upphafsgildi	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Vika 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Breyting frá upphafsgildi	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% öryggisbil	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Mesta rúmmál þvags við blöðrutæmingu með þvaglegg á dag (ml)†		
Upphafsgildi	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Vika 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Breyting frá upphafsgildi	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% öryggisbil	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Fjöldi lekatilfella á dag†		
Upphafsgildi	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Vika 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Breyting frá upphafsgildi	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% öryggisbil	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N er fjöldi sjúklinga sem tóku að minnsta kosti einn skammt og sem fengu marktæk gildi fyrir hámarksrúmtak þvagblöðru við upphafsgildi og viku 24.

† Fjöldi sjúklinga (barna/unglinga) með gögn fyrir bæði upphafsgildi og viku 24; teygjanleiki þvagblöðru: n=33/21; fjöldi ofvirknisamdráttá í tæmivöðva: n=36/22; þrýstingur á tæmivöðva við lok fyllingar þvagblöðru: n=36/22; rúmtak þvagblöðru fyrir fyrsta samdrátt í tæmivöðva: n=38/24; mesta rúmmál þvags við blöðrutæmingu með þvaglegg á dag: n=41/23; fjöldi lekatilfella á dag: n=26/21.

Endapunktur tilkynntir á spurningalista af sjúklingi eða lækni voru ásættanleiki, breyting frá upphafsgildi á PIN-Q spurningalistanum (Pediatric Incontinence Questionnaire), breyting frá upphafsgildi samkvæmt PGI-S (Patient Global Impression of Severity), og samkvæmt CGI-C (Clinician Global Impression of Change) (sjá töflu 8).

Tafla 8: Endapunktur tilkynntir af sjúklingi eða lækni á spurningalista fyrir börn með ofvirknan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Breyta	Börn á aldrinum 3 til < 12 ára (N=43)* Meðaltal (staðalfrávik)	Unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára (N=25)* Meðaltal (staðalfrávik)
Einkunn samkvæmt PIN-Q (Pediatric Incontinence Questionnaire)†		
Upphafsgildi	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Vika 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Breyting frá upphafsgildi	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% öryggisbil	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Heildareinkunn samkvæmt PGI-S (Patient Global Impression of Severity)†		
Upphafsgildi	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Vika 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Breyting frá upphafsgildi	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% öryggisbil	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Heildarmat samkvæmt CGI-C (Clinician Global Impression of Change) í viku 24, N (%)†		
Mjög mikill bati	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Mikill bati	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Lítill bati	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Engin breyting	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Lítill afturför	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Mikil afturför	0	0
Mjög mikil afturför	0	0

* N er fjöldi sjúklinga sem tóku að minnsta kosti einn skammt og sem fengu marktæk gildi fyrir hámarksrúmtak þvagblöðru við upphafsgildi og viku 24.

† Fjöldi sjúklinga (barna/unglinga) með gögn fyrir bæði upphafsgildi og viku 24. Einkunn samkvæmt PIN-Q: n=24/21, heildareinkunn samkvæmt PGI-S: n =25/22; heildarmat samkvæmt CGI-C í viku 24: n=41/24.

Börn

Ofvirk þvagblaðra

Verkun mirabegron taflna og mixtúru, dreifu var metin í 12 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra raðbundinni (sequential) skammtastillingarrannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum við meðferð á ofvirkri þvagblöðru hjá börnum (5 ára til yngri en 18 ára). Sjúklingar ≥ 35 kg fengu töflur og sjúklingar < 35 kg (eða ≥ 35 kg sem ekki gátu kyngt töflum) fengu mixtúru, dreifu. Allir sjúklingar fengu mirabegron til inntöku einu sinni á dag með mat. Upphafsskammturinn var 25 mg tafla eða 3-6 ml af mixtúru, dreifu (eftir þyngd sjúklingsins). Þessi skammtur var hækkaður upp í 50 mg töflu, eða 6-11 ml af mixtúru, dreifu (eftir þyngd sjúklingsins). Skammtastilling upp að hærri skammti var gerð eftir 4 vikna meðferð, nema rannsakandi ákvæði annað.

Alls 23 börn (á aldrinum 5 ára til yngri en 12 ára) og 3 unglingar (á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára) fengu rannsóknarlyfið: 13 þátttakendur fengu lyfleysu og 13 þátttakendur fengu mirabegron. Tíu af 12 þátttakendum í lyfleysuhópnum og 9 af 11 þátttakendum í mirabegron hópnum luku 12 vikna rannsókninni.

Aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildum á meðalfjölda þvagláta á 24 klukkustundum eftir 12 vikna meðferð og var eingöngu metinn hjá börnum (á aldrinum 5 ára til yngri en 12 ára). Vegna fárra þátttakenda var ekki hægt að meta endapunkta verkunar á viðeigandi hátt og niðurstöðurnar voru ófullnægjandi.

Aðlöguð meðalbreyting minnstu kvaðrata (SEM) frá upphafsgildum til viku 12 / lok meðferðar fyrir tíðni þvagláta á 24 klukkustundum var -3,84 (0,89) hjá börnum sem fengu lyfleysu og -1,62 (0,89) hjá börnum sem fengu mirabegron. Meðalbreyting minnstu kvaðrata (SEM) milli meðferðarhópa (lyfleysa mínus mirabegron) var ekki tölfræðilega marktæk: 2,22 (1,34) (90% CI: -0,15; 4,59; P = 0,121).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Betmiga hjá öllum undirhópum barna til meðferðar við ofvirkri þvagblöðru af óþekktum orsökum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Fullorðnir

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

Börn

Miðgildi T_{max} fyrir mirabegron eftir gjöf staks skammts af mirabegron töflum eða mixtúru, dreifu til inntöku eftir máltíð var 4-5 klukkustundir. Þýðisgreining á lyfjahvörfum spáði fyrir um að miðgildi T_{max} fyrir mirabegron töflur eða mixtúru, dreifu við jafnvægi væri 3-4 klukkustundir.

Aðgengi mixtúru, dreifu er minna en aðgengi töflunnar. Hlutfall meðalútsetningar mixtúru, dreifu miðað við töflu hjá þýðinu (AUC_{tau}) er um það bil 45%.

Áhrif matar á frásög

Fullorðnir

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

Börn

Lyfjahvarfalíkan fyrir þýðið spáði fyrir um að sjúklingar sem fá mirabegron eftir máltíð hafi 44,7% af AUC_{tau} við jafnvægi miðað við jafn stóran skammt gefinn á fastandi maga. Þetta gildi er í samræmi við AUC_{inf} niðurstöður sem hafa sést í rannsóknum á stökum skömmtum og áhrifum matar fyrir mirabegron. Í 3. stigs rannsókninni á börnum var mirabegron gefið með mat og var það virkt og öruggt. Ráðleggingar um skammta eru byggðar á áætlaðri útsetningu eftir máltíð. Þar af leiðandi skulu börn taka ráðlagða skammta af mirabegroni með mat.

Dreifing

Fullorðnir

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

Börn

Dreifingarúmmál mirabegrons var tiltölulega mikið og jókst samhliða aukinni líkamspýngd með breytilegum vaxtarhraða í samræmi við lyfjahvarfagreiningu á þýðinu. Aldur, kyn og sjúklingahópur höfðu engin áhrif á dreifingarrúmmál eftir að tekið hafði verið tillit til mögulegs mismunar á líkamspýngd.

Umbrot

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

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er ólíklegt að mirabegron hamli umbrotum lyfja sem gefin eru samtímis og umbrotna fyrir tilstilli eftirfarandi cýtókróm P450 ensíma: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1 vegna þess að mirabegron hamlaði ekki virkni þessara ensíma við klínískt mikilvæga þéttni. Mirabegron örvaði ekki CYP1A2 eða CYP3A. Ekki er búist við að mirabegron valdi klínískt mikilvægri hömlun á OCT-miðluðum flutningi lyfja.

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

CYP2D6 fjölbreytni

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

Brothvarf

Fullorðnir

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

Börn

Áætlað er að úthreinsun mirabegrons aukist með breytilegum vaxtarhraða samhliða aukinni líkamspýngd í samræmi við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Úthreinsunarbreytan varð fyrir marktægum áhrifum af skammti, lyfjaformi og styrkleika og af áhrifum matar á afstætt aðgengi. Gildi fyrir úthreinsun voru mjög breytileg en almennt svipuð milli barna og unglinga þrátt fyrir mismunandi líkamspýngd vegna þessara áhrifa á aðgengi.

Aldur

Fullorðnir

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

Börn

Ekki var spáð fyrir um að aldur sjúklinga frá 3 ára aldri til yngri en 18 ára hefði nokkur áhrif á lykilbreytur lyfjahvarfa mirabegrons að teknu tilliti til mismunandi líkamsþyngdar. Líkön þar sem aldur var tekinn með í reikninginn skiluðu ekki marktækri framför hvað varðar lyfjahvarfalíkan fyrir börn, sem gefur til kynna að nægilegt hafi verið að taka tillit til líkamsþyngdar til að bregðast við mun á lyfjahvörfum mirabegrons vegna aldurs.

Kyn

Fullorðnir

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

Börn

Kyn hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf mirabegrons hjá börnum frá 3 ára til yngri en 18 ára.

Kynþáttur

Kynþáttur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf mirabegrons hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum greindust marklífæri eiturverkana í samræmi við það sem fram hefur komið við klínískar athuganir. Tímabundin hækkun lifrarensíma og breytingar á lifrarfrumum (drep og fækkun glýkógenagna) sáust hjá rottum og lækkuð gildi leptíns sáust í plasma. Aukin hjartsláttartíðni kom fram hjá rottum, kaninum, hundum og öpum. Rannsóknir á eiturverkunum á erfðafni og

krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki sýnt neina tilhneigingu til eiturvekana á erfðaeftni eða krabbameinsvaldandi áhrifa *in vivo*.

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

Heildaröryggi hjá ungum rottum var sambærilegt því sem sást hjá fullvöxnum dýrum. Hjá ungum rottum sem fengu mirabegron til inntöku í 13 vikur kom fram hækkun lifrarensíma með aukinni þyngd lifrar án vefjameinafræðilegra einkenna við altæka útsetningu sem var um það bil 12-falt meiri en áætluð altæk útsetning hjá börnum. Rannsóknir á öryggi með endurteknum skömmtum sem gerðar voru á ungum rottum sýndu engin áhrif á líkamlegan þroska eða kynþroska. Gjöf mirabegrons frá afvenslun til kynþroska hafði engin áhrif á getu til þörunar, frjósemi eða þroska fósturvísis og fósturs. Gjöf mirabegrons jók fituleysingu og fæðuneyslu og dró úr þyngdaraukningu hjá ungum rottum.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Makrógól 8.000 og 2.000.000
Hýdroxýpropýlsellulósi
Bútýlhýdroxútólúen
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Betmiga 25 mg forðatöflur

Hýprómellósi 2.910, 6 mPa.s
Makrógól 8.000
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

Betmiga 50 mg forðatöflur

Hýprómellósi 2.910, 6 mPa.s
Makrógól 8.000
Gult járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/809/001 – 006

EU/1/12/809/008 – 013

EU/1/12/809/015 – 018

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20 desember 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

1. HEITI LYFS

Betmiga 8 mg/ml kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt glas inniheldur 8,3 g af mirabegron kyrni fyrir mixtúru, forðadreifu (830 mg af mirabegroni).

Eftir blöndun inniheldur eitt glas 105 ml af mixtúru, dreifu. Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 8 mg af mirabegroni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 0,5 mg af etýlparahýdroxýbensóati (E214).

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 1,4 mg af metýlparahýdroxýbensóati (E218).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa.

Gulhvítt kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Betmiga kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa er ætlað til meðferðar við ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum frá 3 ára til yngri en 18 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Börn frá 3 ára til yngri en 18 ára með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum geta fengið Betmiga kyrni fyrir mixtúru, forðadreifu eða Betmiga forðatöflur eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

Ráðlagður skammtur af Betmiga kyrni fyrir mixtúru, forðadreifu er ákvarðaður út frá þyngd sjúklings og skal gefinn einu sinni á sólarhring með mat. Hefja skal meðferð með ráðlögðum upphafsskammti. Eftir það má auka skammtinn í minnsta virka skammt. Ekki skal gefa meira en hámarksskammt. Sjúklingar sem ná 35 kg eða meira meðan á meðferð stendur geta skipt úr mixtúru, dreifu í töfluform ef þeir geta gleypst töflur. Sjúklingar sem fá 6 ml skammt af mixtúru, dreifu geta skipt í skammt með 25 mg töflum og sjúklingar sem fá 10 ml skammt af mixtúru, dreifu geta skipt í skammt með 50 mg töflum. Við langtíameðferð skal meta reglulega hvort halda eigi meðferðinni áfram eða mögulega aðlaga skammta, í það minnsta árlega og oftár ef þess gerist þörf.

Í eftirfarandi töflu eru upplýsingar um skammta af mixtúru, dreifu eftir þyngdarbilum.

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar á sólarhring fyrir mixtúru, dreifu handa börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum á aldrinum frá 3 ára fram að 18 ára, eftir þyngd sjúklings

Líkamsþyngd (kg)	Upphafsskammtur (ml)	Hámarksskammtur (ml)
11 til < 22	3	6
22 til < 35	4	8
≥ 35	6	10

Skammtur sem gleymist

Leiðbeina skal sjúklingum um að taka alla skammta sem gleymast nema meira en 12 klukkustundir hafi liðið frá skammtinum sem gleymdist. Ef meira en 12 klukkustundir hafa liðið má sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

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

Í eftirfarandi töflu eru gefnir upp ráðlagðir skammtar á sólarhring fyrir börn með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum á aldrinum frá 3 ára fram að 18 ára, með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, byggt á líkamsþyngd (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar á sólarhring fyrir mixtúru, dreifu handa börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum á aldrinum frá 3 ára fram að 18 ára, með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, eftir þyngd sjúklings

Breyta	Flokkun	Líkamsþyngd (kg)	Upphafsskammtur (ml)	Hámarksskammtur (ml)
Skerðing á nýrnastarfsemi ⁽¹⁾	Væg/i meðallagi*	11 til < 22	3	6
		22 til < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Veruleg**	11 til < 22	3	3
		22 til < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Nýrnasjúkdómur á lokastigi (ESRD)	Ekki ráðlagt		
Skerðing á lifrarstarfsemi ⁽²⁾	Væg*	11 til < 22	3	6
		22 til < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Í meðallagi**	11 til < 22	3	3
		22 til < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Veruleg	Ekki ráðlagt		

1. Væg/í meðallagi: eGFR 30 til 89 ml/mín./1,73 m²; veruleg: eGFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m²; nýrnasjúkdómur á lokastigi: eGFR < 15 ml/mín./1,73 m². Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skerta nýrnastarfsemi.
 2. Væg: Child-Pugh flokkur A; í meðallagi: Child-Pugh flokkur B; veruleg: Child-Pugh flokkur C.
- * Hjá sjúklingum með væga til í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi eða væga skerðingu á lifrastarfsemi sem fá samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum er ráðlagður skammtur ekki meira en upphafsskammturinn.
- ** Notkun ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða í meðallagi mikla skerðingu á lifrastarfsemi sem fá öfluga CYP3A hemla samhliða.

Kyn

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta með tilliti til kyns.

Börn

Ofvirk þvagblöðra

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun mirabegrons hjá börnum yngri en 18 ára með ofvirka þvagblöðru. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun mirabegrons hjá börnum yngri en 3 ára.

Lyfjagiöf

Mirabegron kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa er til inntöku og taka skal lyfið einu sinni á sólarhring með mat.

Blanda skal kyrnið með 100 ml af vatni áður en það er gefið. Ef mæliglas fylgir skal nota það til að mæla vatnsmagnið fyrir blöndunina. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf. Eftir blöndun er tilbúna mixtúran örlítið brúngul að lit.

Nota skal munngjafarsprautuna og millistykkið sem fylgir með Betmiga kyrni fyrir mixtúru, forðadreifu til að mæla og gefa réttan skammt.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrarstarfsemi

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

Háþrýstingur

Mirabegron getur hækkað blóðþrýsting hjá börnum. Hækkun blóðþrýstings getur verið meiri hjá börnum (3 ára til yngri en 12 ára) en hjá unglingum (12 ára til yngri en 18 ára). Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og með reglulegu millibili meðan á meðferð með mirabegroni stendur.

Sjúklingar með meðfædda eða áunna QT lengingu

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

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

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

Hjálparefni

Mirabegron kynni fyrir mixtúru, forðadreifa inniheldur etýlparahýdroxýbensóat (E214) og metýlparahýdroxýbensóat (E218). Þetta getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 10 ml af mixtúru, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro niðurstöður

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

In vivo niðurstöður

Milliverkanir við önnur lyf

Áhrif lyfja sem gefin eru samhliða á lyfjahvörf mirabegróns og áhrif mirabegróns á lyfjahvörf annarra lyfja voru athuguð í rannsóknum þar sem gefnir voru stakir og endurteknir skammtar. Í flestum tilvikum voru milliverkanir rannsakaðar með því að nota 100 mg skammt af mirabegroni í OCAS (oral

controlled absorption system) töflum. Í rannsóknum á milliverkunum mirabegrons við metoprolol og metformin var notað mirabegron með tafarlausa losun (immediate-release (IR)) 160 mg.

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

Áhrif ensímhemla

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir mirabegroni (AUC) 1,8-falt þegar ketókónazól, öflugur CYP3A/P-gp hemill, var til staðar. Engin þörf er á aðlögun skammta þegar mirabegron er gefið í samsettri meðferð með CYP3A og/eða P-gp hemlum. Hins vegar er ráðlagður skammtur ekki meiri en upphafsskammtur hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR 30 til 89 ml/mín./1,73 m²) eða væga skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur A) sem fá samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum svo sem ítrakónazóli, ketókónazóli, rítónavíri og claritrómycíni (sjá kafla 4.2). Ekki er mælt með notkun mirabegrons hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m²) eða sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur B), sem eru á samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif ensímörva

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

CYP2D6 fjölbreytni

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

Áhrif mirabegrons á CYP2D6 hvarfefni

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

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

Áhrif mirabegrons á flutningsprótein

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

Aðrar milliverkanir

Engar klínískt mikilvægar milliverkanir komu fram þegar mirabegron var gefið samhliða meðferðarskömmum af solifenacíni, tamsulosíni, warfaríni, metformíni eða samsettum getnaðarvarnartöflum til inntöku sem innihalda etínylestradíol og levonorgestrel. Ekki er mælt með aðlögun skammta.

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

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Betmiga kyni fyrir mixtúru, forðadreifa er ekki ætlað til notkunar handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun mirabegrons hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Betmiga kyni fyrir mixtúru, forðadreifa er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Brjóstgjöf

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

Konur sem hafa börn á brjósti eiga ekki að nota Betmiga kyni fyrir mixtúru, forðadreifu.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Betmiga kyni fyrir mixtúru, forðadreifa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

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

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

Tafla yfir aukaverkanir

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

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

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfæra-sýkingar	Sýking í leggöngum Blöðrubólga			
Geðræn vandamál					Svefnleysi* Ringlunarástand*
Taugakerfi	Höfuðverkur* Sundl*				
Augu			Bjúgur í augnlokum		
Hjarta	Hraðtaktur	Hjartsláttar-ónot Gáttatif			
Æðar				Háþrýstingskreppa*	
Meltingarfæri	Ógleði* Hægðatregða* Niðurgangur*	Meltingartruflanir Magabólgur	Bjúgur í vörum		
Lifur og gall		Hækkað GGT gildi Hækkað ASAT gildi Hækkað ALAT gildi			
Húð og undirhúð		Ofsakláði Útbrot Dröfnútbrot Örðuútbrot Kláði	Hvítkornasundrandi æðabólga Purpuri Ofnæmisbjúgur*		
Stoðkerfi og bandvefur		Þroti í liðum			

Nýru og þvagfæri			Þvagteppa*		
Æxlunarfæri og brjóst		Kláði á sköpum og í leggöngum			
Rannsóknaniðurstöður		Hækkaður blóðþrýstingur			

*hefur komið fram eftir markaðssetningu

Börn

Öryggi mirabegron mixtúru, dreifu og taflna var metið hjá 86 börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 18 ára með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum í 52 vikna opinni fjölsetra skammtastillingarrannsókn með samanburði við upphafsgildi. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá börnum voru þvagfærasýking, hægðatregða og ógleði.

Ekki var tilkynnt um neinar svæsnar aukaverkanir hjá börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum.

Öryggi mirabegron taflna og mixtúru, dreifu var metið hjá 26 börnum á aldrinum 5 ára til yngri en 18 ára með ofvirka þvagblöðru í 12 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra raðbundinni (sequential) skammtastillingarrannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá börnum voru nefkoksbólga, þreyta og skapsveiflur.

Á heildina litið var öryggi hjá börnum og unglingum svipað og það sem sást hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtnun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við tíðum þvaglátum og þvagleka, ATC-flokkur: G04BD12.

Verkunarháttur

Mirabegron er öflugur sértækur beta 3-adrenvirkur viðtakaörvi. Mirabegron olli slökun á sléttum vöðvum í þvagblöðru hjá rottum og í einangruðum vefjum úr mönnum, jók þétni cAMP í þvagblöðruvef hjá rottum og hafði slakandi áhrif á blöðru í starfrænum líkönum af þvagblöðru hjá

rottum. Mirabegron jók meðalrúmmál þvags í hverju þvagláti og lækkaði tíðni samdráttá án þvagláts, án þess að hafa áhrif á þvaglátsþrýsting eða þvagdreggjar, í rottulíkönunum af ofvirkri blöðru. Í apalíkani fækkaði mirabegron þvaglátum. Þessar niðurstöður sýna að mirabegron eykur getu þvagblöðrunnar til að halda þvagi með því að örva beta 3-adrenvirkra viðtaka í þvagblöðrunni.

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

Lyfhrif

Þvagflæði (urodynamics)

Þegar karlmenn sem voru með einkenni frá neðri þvagfærum (lower urinary tract symptoms (LUTS)) og hindrun á tæmingu þvagblöðru (BOO) fengu 50 mg og 100 mg skammta af mirabegroni einu sinni á sólarhring í 12 vikur komu engin áhrif á breytur þrýstingsmælinga á þvagblöðru fram og lyfið var öruggt og þoldist vel. Áhrif mirabegróns á hámarksflæðihraða og tæmivöðvaþrýsting við hámarksflæðihraða voru metin í þessari þvagflæðirannsókn sem tók til 200 karlkyns sjúklinga með einkenni frá neðri þvagfærum og hindrun á tæmingu þvagblöðru. Gjöf mirabegróns í 50 mg og 100 mg skömmtum einu sinni á sólarhring í 12 vikur hafði ekki óæskileg áhrif á hámarksflæðihraða eða tæmivöðvaþrýsting við hámarksflæðihraða. Í þessari rannsókn, sem gerð var hjá sjúklingum með einkenni frá neðri þvagfærum/hindrun á tæmingu þvagblöðru, var aðlöguð meðalbreyting frá grunnlínu og þar til meðferð var hætt, á rúmmáli (ml) þvags sem eftir var í blöðru eftir þvaglát 0,55 (10,702) hjá þeim sem fengu lyfleysu, 17,89 (10,190) hjá þeim sem fengu 50 mg af mirabegroni og 30,77 (10,598) hjá meðferðahópnum sem fékk 100 mg af mirabegroni.

Áhrif á QT-bil

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

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

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

Áhrif á hjartsláttartíðni og blóðþrýsting hjá fullorðnum sjúklingum með ofvirka þvagblöðru

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

Áhrif á blóðþrýsting hjá börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum
Mirabegron getur hækkað blóðþrýsting hjá börnum. Hækkun blóðþrýstings getur verið meiri hjá börnum (3 ára til yngri en 12 ára) en hjá unglingum (12 ára til yngri en 18 ára). Mæla skal blóðþrýsting áður en notkun hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferð með mirabegroni stendur.

Áhrif á augnþrýsting

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

Verkun og öryggi

Ofvirk þvagblaðra hjá fullorðnum sjúklingum

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

Samsettu aðalendapunktarnir (co-primary endpoints) voru (1) breyting frá grunnlínu að lokum meðferðar á meðalfjölda tilfella þvagleka á 24 klst. og (2) breyting frá grunnlínu að lokum meðferðar á meðalfjölda þvagláta á 24 klst. samkvæmt 3-daga dagbók yfir þvaglát. Sýnt var fram á tölfræðilega marktækt meiri bata samanborið við lyfleysu fyrir báða samsettu endapunktana og einnig fyrir aukaendapunktana (sjá töflur 3 og 4).

Tafla 3: Samsettir aðalendapunktur (Co-primary) og valdir aukaendapunktur (Secondary) verkunar við lok meðferðar, samanlagðar rannsóknir hjá fullorðnum

Breyta	Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I) (samsettur aðalendapunktur)		
n	878	862
Meðalgildi við upphaf	2,73	2,71
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,10	-1,49
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS) (samsettur aðalendapunktur)		
n	1.328	1.324
Meðalgildi við upphaf	11,58	11,70
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,20	-1,75
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalrúmmál þvags (ml) í hverju þvagláti (FAS) (aukaendapunktur)		
n	1.328	1.322
Meðalgildi við upphaf	159,2	159,0
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	9,4	21,4
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalalvarleiki bráðaparfur (FAS) (aukaendapunktur)		
n	1.325	1.323
Meðalgildi við upphaf	2,39	2,42
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-0,15	-0,26
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalfjöldi tilfella bráðapvagleka á 24 klst. (FAS-I) (aukaendapunktur)		
n	858	834
Meðalgildi við upphaf	2,42	2,42
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-0,98	-1,38
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-gildi	--	< 0,001‡
Meðalfjöldi tilfella með 3. stigs eða 4. stigs bráðapörf á 24 klst. (FAS) (aukaendapunktur)		
n	1.324	1.320
Meðalgildi við upphaf	5,61	5,80
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,29	-1,93
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-gildi	--	< 0,001‡
Ánægja með meðferð – á verkjakvarðanum „visual analogue scale“ (FAS) (aukaendapunktur)		
n	1.195	1.189
Meðalgildi við upphaf	4,87	4,82
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	1,25	2,01
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu* (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-gildi	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

CI: Öryggisbil (Confidence Interval).

Tafla 4: Samsettir aðalendapunktur og valdir aukaendapunktur við lok meðferðar í rannsóknum 046, 047 og 074 hjá fullorðnum

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodi n ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegro n 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I) (samsettur aðalendapunktur)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Meðalgildi við upphaf	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Öryggisbil	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-gildi	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS) (samsettur aðalendapunktur)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Meðalgildi við upphaf	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Öryggisbil	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-gildi	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Meðalrúmmál þvags (ml) í hverju þvagláti (FAS) (aukaendapunktur)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Meðalgildi við upphaf	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodi n ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegro n 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
95% Öryggisbil	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-gildi	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Meðalalvarleiki bráðaparfir (FAS) (aukaendapunktur)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Meðalgildi við upphaf	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Meðalmismunu r samanborið við lyfleysu*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Öryggisbil	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-gildi	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Meðalfjöldi tilfella bráðapvagleka á 24 klst. (FAS-I) (aukaendapunktur)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Meðalgildi við upphaf	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Meðalmismunu r samanborið við lyfleysu*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Öryggisbil	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-gildi	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Meðalfjöldi tilfella með 3. stigs eða 4. stigs bráðapörf á 24 klst. (FAS) (aukaendapunktur)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Meðalgildi við upphaf	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Meðalmismunu r samanborið við lyfleysu*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Öryggisbil	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-gildi	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Ánægja með meðferð – á verkjakvarðanum „visual analogue scale“ (FAS) (aukaendapunktur)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Meðalgildi við upphaf	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodín ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Öryggisbil	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-gildi	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

Bati samkvæmt einstaklingsbundnu mati á heilsutengdum lífsgæðum

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

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

Sýnt var fram á verkun hjá sjúklingum sem höfðu fengið eða höfðu ekki fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru. Að auki hafði mirabegron verkun hjá sjúklingum sem höfðu áður hætt á andmúskarín meðferð við ofvirkri þvagblöðru vegna ófullnægjandi verkunar (sjá töflu 5).

Tafla 5: Samsettir aðalendapunktur verkunar hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru

Breyta	Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)		Rannsókn 046		
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodín ER 4 mg
Sjúklingar sem höfðu fengið fengið andmúskarínvirka meðferð					
Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Meðalgildi við upphaf	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Meðalbreyting frá upphafsgildi*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10

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

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

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

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

Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum

Verkun mirabegron mixtúru, dreifu og taflna fyrir meðferð við ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum var metin í 52 vikna opinni fjölsetra skammtastillingarrannsókn með samanburði við upphafsgildi. Sjúklingar voru með sjúkdómsgreininguna ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum með ósjálfráða samdrætti í tæmivöðva með

þrýstingsaukningu á tæmivöðva yfir 15 cm H₂O og framkvæmdu reglulega blöðrutæmingu með einnota þvaglegg. Sjúklingar sem voru ≥ 35 kg fengu töflur og sjúklingar sem voru < 35 kg (eða ≥ 35 kg en höfðu ekki þol fyrir töflum) fengu mixtúru, dreifu. Allir sjúklingar fengu mirabegron til inntöku einu sinni á dag með mat. Upphafsskammturinn var 25 mg tafla eða 3-6 ml af mixtúru, dreifu (eftir þyngd sjúklingsins). Þessi skammtur var hækkaður upp í 50 mg töflu, eða 6-11 ml af mixtúru, dreifu (eftir líkamsþyngd). Skammtastillingatímabilið var að hámarki 8 vikur með að minnsta kosti 52 vikna viðhaldsskammtatímabili.

Alls 86 sjúklingar á aldrinum 3 ára til yngri en 18 ára fengu mirabegron. Af þeim lauk 71 sjúklingur meðferð út viku 24 og 70 sjúklingar luku 52 vikum af meðferð. Alls 68 sjúklingar voru með gildar mælingar á þvagflæði til að hægt væri að meta verkun. Í rannsóknarþýðinu voru 39 (45,3%) karlkyns og 47 (54,7%) kvenkyns einstaklingar. Þegar ákjósanlegasta viðhaldsskammti hafði verið náð hjá þessu rannsóknarþýði fengu 94% sjúklinga hámarksskammt og 6% upphafsskammt.

Algengustu (hjá fleiri en 10% allra sjúklinga) undirliggjandi sjúkdómar sem tengdust ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum og unglingum sem tóku þátt í rannsókninni voru meðfædd vansköpun í miðtaugakerfi (54,5% af börnum og 48,4% af unglingum), mengis- og mænuhauull (27,3% af börnum og 19,4% af unglingum) og klofinn hryggur (10,9% af börnum og 12,9% af unglingum). Hjá unglingum voru 12,9% með mænuskaða.

Aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildi á hámarksrúmtaki þvagblöðru eftir 24 vikna meðferð með mirabegroni. Framför sást á hámarksrúmtaki þvagblöðru í öllum sjúklingahópum (sjá töflu 6).

Tafla 6: Aðalendapunktur verkunar hjá börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Breyta	Börn á aldrinum 3 til < 12 ára (N=43)* Meðaltal (staðalfrávik)	Unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára (N=25)* Meðaltal (staðalfrávik)
Hámarksrúmtak þvagblöðru (ml)		
Upphafsgildi	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Vika 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Breyting frá upphafsgildi	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% öryggisbil	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N er fjöldi sjúklinga sem tóku að minnsta kosti einn skammt og sem fengu marktæk gildi fyrir hámarksrúmtak þvagblöðru við upphafsgildi og viku 24.

Aukaendapunktur verkunar voru breyting frá upphafsgildi fyrir teygjanleika þvagblöðru, fjöldi ofvirknisamdráttá í tæmivöðva, þrýstingur á tæmivöðva við lok fyllingar þvagblöðru, rúmtak þvagblöðru fyrir fyrsta samdrátt tæmivöðva, mesta þvagrúmmál við blöðrutæmingu með þvaglegg á dag og fjöldi lekatilfella á dag eftir 24 vikna meðferð með mirabegroni (sjá töflu 7).

Tafla 7: Aukaendapunktur verkunar hjá börnum með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Breyta	Börn á aldrinum 3 til < 12 ára (N=43)* Meðaltal (staðalfrávik)	Unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára (N=25)* Meðaltal (staðalfrávik)
Teygjanleiki þvagblöðru (ml/cm H₂O)†		
Upphafsgildi	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Vika 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Breyting frá upphafsgildi	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% öryggisbil	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Fjöldi ofvirknisamdráttá í tæmivöðva (> 15 cm H₂O)†		
Upphafsgildi	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Vika 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Breyting frá upphafsgildi	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% öryggisbil	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Þrýstingur á tæmivöðva (cm H₂O) við lok fyllingar þvagblöðru†		
Upphafsgildi	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Vika 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Breyting frá upphafsgildi	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% öryggisbil	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Rúmtak þvagblöðru fyrir fyrsta ofvirknisamdrátt í tæmivöðva (> 15 cm H₂O)†		
Upphafsgildi	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Vika 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Breyting frá upphafsgildi	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% öryggisbil	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Mesta rúmmál þvags við blöðrutæmingu með þvaglegg á dag (ml)†		
Upphafsgildi	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Vika 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Breyting frá upphafsgildi	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% öryggisbil	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Fjöldi lekatilfella á dag†		
Upphafsgildi	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Vika 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Breyting frá upphafsgildi	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% öryggisbil	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N er fjöldi sjúklinga sem tóku að minnsta kosti einn skammt og sem fengu marktæk gildi fyrir hámarksrúmtak þvagblöðru við upphafsgildi og viku 24.

† Fjöldi sjúklinga (barna/unglinga) með gögn fyrir bæði upphafsgildi og viku 24; teygjanleiki þvagblöðru: n=33/21; fjöldi ofvirknisamdráttá í tæmivöðva: n=36/22; þrýstingur á tæmivöðva við lok fyllingar þvagblöðru: n=36/22; rúmtak þvagblöðru fyrir fyrsta samdrátt í tæmivöðva: n=38/24; mesta rúmmál þvags við blöðrutæmingu með þvaglegg á dag: n=41/23; fjöldi lekatilfella á dag: n=26/21.

Endapunktur tilkynntir á spurningalista af sjúklingi eða lækni voru ásættanleiki, breyting frá upphafsgildi á PIN-Q spurningalistanum (Pediatric Incontinence Questionnaire), breyting frá upphafsgildi samkvæmt PGI-S (Patient Global Impression of Severity), og samkvæmt CGI-C (Clinician Global Impression of Change) (sjá töflu 8).

Tafla 8: Endapunktur tilkynntir af sjúklingi eða lækni á spurningalista fyrir börn með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Breyta	Börn á aldrinum 3 til < 12 ára (N=43)* Meðaltal (staðalfrávik)	Unglingar á aldrinum 12 til < 18 ára (N=25)* Meðaltal (staðalfrávik)
Einkunn samkvæmt PIN-Q (Pediatric Incontinence Questionnaire)†		
Upphafsgildi	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Vika 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Breyting frá upphafsgildi	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% öryggisbil	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Heildareinkunn samkvæmt PGI-S (Patient Global Impression of Severity)†		
Upphafsgildi	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Vika 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Breyting frá upphafsgildi	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% öryggisbil	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Heildarmat samkvæmt CGI-C (Clinician Global Impression of Change) í viku 24, N (%)†		
Mjög mikill bati	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Mikill bati	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Lítill bati	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Engin breyting	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Lítill afturför	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Mikil afturför	0	0
Mjög mikil afturför	0	0

* N er fjöldi sjúklinga sem tóku að minnsta kosti einn skammt og sem fengu marktæk gildi fyrir hámarksrúmtak þvagblöðru við upphafsgildi og viku 24.

† Fjöldi sjúklinga (barna/unglinga) með gögn fyrir bæði upphafsgildi og viku 24. Einkunn samkvæmt PIN-Q: n=24/21, heildareinkunn samkvæmt PGI-S: n =25/22; heildarmat samkvæmt CGI-C í viku 24: n=41/24.

Börn

Ofvirk þvagblæðra

Verkun mirabegron taflna og mixtúru, dreifu var metin í 12 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra raðbundinni (sequential) skammtastillingarrannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum við meðferð á ofvirkri þvagblöðru hjá börnum (5 ára til yngri en 18 ára). Sjúklingar ≥ 35 kg fengu töflur og sjúklingar < 35 kg (eða ≥ 35 kg sem ekki gátu kyngt töflum) fengu mixtúru, dreifu. Allir sjúklingar fengu mirabegron til inntöku einu sinni á dag með mat. Upphafsskammturinn var 25 mg tafla eða 3-6 ml af mixtúru, dreifu (eftir þyngd sjúklingsins). Þessi skammtur var hækkaður upp í 50 mg töflu, eða 6-11 ml af mixtúru, dreifu (eftir þyngd sjúklingsins). Skammtastilling upp að hærri skammti var gerð eftir 4 vikna meðferð, nema rannsakandi ákvæði annað.

Alls 23 börn (á aldrinum 5 ára til yngri en 12 ára) og 3 unglíngar (á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára) fengu rannsóknarlyfið: 13 þátttakendur fengu lyfleysu og 13 þátttakendur fengu mirabegron. Tíu af 12 þátttakendum í lyfleysuhópnum og 9 af 11 þátttakendum í mirabegron hópnum luku 12 vikna rannsókninni.

Aðalendapunktur verkunar var breyting frá upphafsgildum á meðalfjölda þvagláta á 24 klukkustundum eftir 12 vikna meðferð og var eingöngu metinn hjá börnum (á aldrinum 5 ára til yngri en 12 ára). Vegna fárra þátttakenda var ekki hægt að meta endapunkta verkunar á viðeigandi hátt og niðurstöðurnar voru ófullnægjandi.

Aðlöguð meðalbreyting minnstu kvaðrata (SEM) frá upphafsgildum til viku 12 / lok meðferðar fyrir tíðni þvagláta á 24 klukkustundum var -3,84 (0,89) hjá börnum sem fengu lyfleysu og -1,62 (0,89) hjá börnum sem fengu mirabegron. Meðalbreyting minnstu kvaðrata (SEM) milli meðferðarhópa (lyfleysa mínus mirabegron) var ekki tölfræðilega marktæk: 2,22 (1,34) (90% CI: -0,15; 4,59; P = 0,121).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Betmiga kygni fyrir mixtúru, forðadreifu hjá öllum undirhópum barna til „meðferðar við ofvirkri þvagrblöðru af óþekktum orsökum“ (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Töflur

Fullorðnir

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

Töflur eða mixtúrukyrni, dreifa

Börn

Miðgildi T_{max} fyrir mirabegron eftir gjöf staks skammts af mirabegron mixtúru, dreifu eða töflum til inntöku eftir máltíð var 4-5 klukkustundir. Þýðisgreining á lyfjahvörfum spáði fyrir um að miðgildi T_{max} fyrir mirabegron mixtúru, dreifu eða töflur við jafnvægi væri 3-4 klukkustundir.

Aðgengi mixtúru, dreifu er minna en aðgengi töflunnar. Hlutfall meðalútsetningar mixtúru, dreifu miðað við töflu hjá þýðinu (AUC_{tau}) er um það bil 45%.

Áhrif matar á frásög

Töflur

Fullorðnir

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

Töflur eða mixtúrukyrni, dreifa

Börn

Lyfjavarfalíkan fyrir þýðið spáði fyrir um að sjúklingar sem fá mirabegron eftir máltíð hafi 44,7% af AUC_{tau} við jafnvægi miðað við jafn stóran skammt gefinn á fastandi maga. Þetta gildi er í samræmi við AUC_{inf} niðurstöður sem hafa sést í rannsóknum á stökum skömmtum og áhrifum matar fyrir mirabegron. Í 3. stigs rannsókninni á börnum var mirabegron gefið með mat og var það virkt og öruggt. Ráðleggingar um skammta eru byggðar á áætlaðri útsetningu eftir máltíð. Þar af leiðandi skulu börn taka ráðlagða skammta af mirabegroni með mat.

Dreifing

Töflur

Fullorðnir

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

Töflur eða mixtúrukyrni, dreifa

Börn

Dreifingarúmmál mirabegrons var tiltölulega mikið og jókst samhliða aukinni líkamsþyngd með breytilegum vaxtarhraða í samræmi við lyfjahvarfagreiningu á þýðinu. Aldur, kyn og sjúklingahópur höfðu engin áhrif á dreifingarrúmmál eftir að tekið hafði verið tillit til mögulegs mismunar á líkamsþyngd.

Umbrot

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

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er ólíklegt að mirabegron hamli umbrotum lyfja sem gefin eru samtímis og umbrotna fyrir tilstilli eftirfarandi cytókróm P450 ensíma: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1 vegna þess að mirabegron hamlaði ekki virkni þessara ensíma við klínískt mikilvæga þéttni. Mirabegron örvaði ekki CYP1A2 eða CYP3A. Ekki er búist við að mirabegron valdi klínískt mikilvægri hömlun á OCT-miðluðum flutningi lyfja.

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

CYP2D6 fjölbreytni

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

Brothvarf

Töflur

Fullorðnir

Heildarúthreinsun úr plasma er um það bil 57 l/klst. Endanlegur helmingunartími brothvarfs ($t_{1/2}$) er u.þ.b. 50 klst. Úthreinsun um nýru er u.þ.b. 13 l/klst., sem samsvarar nánast 25% af heildarúthreinsun. Brothvarf mirabegrons um nýru verður aðallega með virkri pípluseytingu ásamt gauksúni.

Útskilnaður óbreytts mirabegrons í þvagi er skammtaháður og er á bilinu um það bil 6,0% eftir 25 mg skammt einu sinni á sólarhring til 12,2% eftir 100 mg skammt einu sinni á sólarhring. Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum voru gefin 160 mg af ^{14}C -mirabegroni, komu um það bil 55% af geislamerkingunni fram í þvagi og 34% í hægðum. Óbreytt mirabegron olli 45% af geislavirkninni í þvagi, sem sýnir að umbrotsefni voru til staðar. Í hægðum var meirihluti geislavirkinnar frá óbreyttu mirabegroni.

Töflur eða mixtúrukyrni, dreifa

Börn

Áætlað er að úthreinsun mirabegrons aukist með breytilegum vaxtarhraða samhliða aukinni líkamsþyngd í samræmi við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Úthreinsunarbreytan varð fyrir marktækum áhrifum af skammti, lyfjaformi og styrkleika og af áhrifum matar á afstætt aðgengi. Gildi fyrir úthreinsun voru mjög breytileg en almennt svipuð milli barna og unglunga þrátt fyrir mismunandi líkamsþyngd vegna þessara áhrifa á aðgengi.

Aldur

Töflur

Fullorðnir

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

Töflur eða mixtúrukyrni, dreifa

Börn

Ekki var spáð fyrir um að aldur sjúklinga frá 3 ára aldri til yngri en 18 ára hefði nokkur áhrif á lykilbreytur lyfjahvarfa mirabegrons að teknu tilliti til mismunandi líkamsþyngdar. Líkön þar sem aldur var tekinn með í reikninginn skiluðu ekki marktækri framför hvað varðar lyfjahvarfalíkan fyrir börn, sem gefur til kynna að nægilegt hafi verið að taka tillit til líkamsþyngdar til að bregðast við mun á lyfjahvörfum mirabegrons vegna aldurs.

Kyn

Töflur

Fullorðnir

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

Töflur eða mixtúrukyrni, dreifa

Börn

Kyn hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf mirabegrons hjá börnum frá 3 ára til yngri en 18 ára.

Kynþáttur

Kynþáttur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf mirabegrons hjá fullorðnum.

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Heildaröryggi hjá ungum rottum var sambærilegt því sem sást hjá fullvöxnum dýrum. Hjá ungum rottum sem fengu mirabegron til inntöku í 13 vikur kom fram hækkun lifrarensíma með aukinni þyngd lifrar án vefjameinafræðilegra einkenna við altæka útsetningu sem var um það bil 12-falt meiri en áætluð altæk útsetning hjá börnum. Rannsóknir á öryggi með endurteknum skömmtum sem gerðar voru á ungum rottum sýndu engin áhrif á líkamlegan þroska eða kynþroska. Gjöf mirabegrons frá afvenslun til kynþroska hafði engin áhrif á getu til þörunar, frjósemi eða þroska fósturvísis og fósturs. Gjöf mirabegrons jók fituleysingu og fæðuneyslu og dró úr þyngdaraukningu hjá ungum rottum.

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumpólýstýrensúlfónat
Saltsýra, þynnt
Xantangúmmí
Hýprómellósi
Mannitól (E421)
Magnesíumsterat
Kalíumasesúlfam
Metýlparahýdroxýbensóat (E218)
Etýlparahýdroxýbensóat (E214)
Símetíkón
Kísilkvoða, vötnuð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnað glas

3 ár.

Eftir blöndun

Geymið blönduðu mixtúruna við lægri hita en 25 °C í allt að 28 sólarhringa eftir að hún er blönduð. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið glasið í óopnuðum pokanum fram að blöndun til varnar gegn raka.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tvær pakkningagerðir eru til af Betmiga kynri fyrir mixtúru, forðadreifu og eru þær báðar afgreiddar sem nokkrir hlutir sem notaðir eru til blöndunar. Önnur pakkningin inniheldur:

- Í öskjunni: poki, 5 ml munngjafarsprauta, millistykki og fylgiseðill
- Í pokanum: mæliglas, gulbrúnt pólýetýlenterepalat (PET) glas (118 ml) með pólýprópýlen (PP) skrúfloki og þurrkefni

Hin pakkningin inniheldur:

- Í öskjunni: poki, 5 ml munngjafarsprauta, millistykki og fylgiseðill
- Í pokanum: gulbrúnt pólýetýlenterepalat (PET) glas (118 ml) með pólýprópýlen (PP) skrúfloki og þurrkefni

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Mæliglasið er kvarðað með 10 ml (hámark 60 ml) og munngjafarsprautan með 0,1 ml og 0,5 ml (hámark 5 ml).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Geymið munngjafarsprautuna og millistykkið á hreinum og þurrum stað og verjið gegn sólarljósi og hita.

Notið mæliglasið (ef það fylgir) til að blanda kynnið fyrir lyfjagjöf (sjá leiðbeiningar um blöndun hér fyrir neðan). Eftir blöndun með 100 ml af vatni er mixtúran, dreifan ljósgulbrún að lit.

Eftir að kynnið er uppleyst skal hrista glasið kröftuglega í um það bil 1 mínútu fyrir hverja notkun. Nota verður munngjafarsprautuna sem fylgir með Betmiga kynni fyrir mixtúru, forðadreifu með millistykki til að mæla og gefa réttan skammt.

Leiðbeiningar um blöndun

1. Opnið öskjuna og fjarlægið pokann, sprautuna og millistykkið. Geymið glasið í óopnuðum poka fram að blöndun.
2. Þegar blöndun á að eiga sér stað skal opna pokann og fjarlægja glasið og mæliglasið.
3. Fleygið tóma pokanum og þurrkefninu. Ekki má gleypa þurrkefnið.
4. Sláið létt efst á lokaða glasið nokkrum sinnum til að losa um kynnið.
5. Setjið glasið á sléttan flöt og fjarlægið lokið.
6. Mælið 100 ml af vatni og hellið því í glasið. Ef mæliglas fylgir með skal nota mæliglasið til að mæla fyrst 50 ml af vatni og hella því í glasið. Notið mæliglasið til að mæla aftur 50 ml af vatni og hellið því í glasið.
7. Setjið lokið á glasið. Hristið strax kröftuglega í 1 mínútu og látið glasið svo standa í 10 til 30 mínútur. Hristið aftur kröftuglega í eina mínútu.
8. Skráið 28 sólarhringa frá blöndunardegi á merkimiðann á glasinu.
9. Setjið glasið á sléttan flöt og fjarlægið lokið.
10. Stingið millistykkinu ákveðið í hálsinn á glasinu.
11. Gangið úr skugga um að efsti hluti millistykkisins sé jafn efsta hlutanum á hálsi glassins. Millistykkið á að vera í hálsi glassins þar til 28 sólarhringa hámarksgeymslutíma lýkur.
12. Setjið lokið aftur á glasið.

Hreinsun munngjafarsprautunnar

Hreinsið munngjafarsprautuna með volgu vatni eftir notkun.

Nota má munngjafarsprautuna þar til 28 sólarhringa geymslutímabili frá fyrstu opnun lýkur (sjá kafla 6.3).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur. Fleygið því lyfi sem eftir er 28 sólarhringum eftir blöndun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

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

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

betmiga 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Betmiga 50 mg forðatöflur
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

betmiga 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur
mirabegron

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNNA
--

1. HEITI LYFS

Betmiga 50 mg forðatöflur
mirabegron

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Betmiga 8 mg/ml kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Eitt glas inniheldur 830 mg af mirabegroni.
Eftir blöndun inniheldur eitt glas 105 ml af mixtúru, dreifu. Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 8 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur (E214) og (E218).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa.
1 glas inniheldur 8,3 g af kyrni.
1 glas og 1 mæliglas í poka, 5 ml munngjafarsprauta, 1 millistykki
105 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun með 100 ml af vatni.
Hristið kröftuglega í 1 mínútu fyrir hverja notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymið blönduðu dreifuna við lægri hita en 25 °C í allt að 28 sólarhringa eftir blöndun.
Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið í óopnuðum poka til varnar gegn raka fram að blöndun.

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

Fargið ónotuðu lyfi eftir 28 sólarhringa.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

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

betmiga 8 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

POKI

1. HEITI LYFS

Betmiga 8 mg/ml kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa.

1 glas

105 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má gleypa þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið í óopnuðum poka fram að blöndun.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS

1. HEITI LYFS

Betmiga 8 mg/ml kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa
mirabegron

2. VIRK(T) EFNI

Eitt glas inniheldur 830 mg af mirabegroni.
Eftir blöndun inniheldur eitt glas 105 ml af mixtúru, dreifu. Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 8 mg af mirabegroni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur etýlparahýdroxýbensóat (E214) og metýlparahýdroxýbensóat (E218).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun með 100 ml af vatni.
Hristið kröftuglega í 1 mínútu fyrir hverja notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymið blönduðu dreifuna við lægri hita en 25 °C í allt að 28 sólarhringa eftir blöndun. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Fargið eftir: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið í óopnuðum poka til varnar gegn raka fram að blöndun.

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

Fargið ónotuðu lyfi eftir 28 sólarhringa.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

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

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Betmiga 25 mg forðatöflur
Betmiga 50 mg forðatöflur
mirabegron

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Betmiga og við hverju það er notað

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

Betmiga er notað til að:

- meðhöndla einkenni ofvirkrar þvagblöðru hjá fullorðnum. Þessi einkenni eru: skyndileg þörf fyrir að tæma þvagblöðruna (kallast bráðaþörf), þörf fyrir að tæma þvagblöðruna oftar en venjulega (kallast aukin tíðni þvagláta), að geta ekki stjórnað því hvenær þvagblaðran er tæmd (kallast bráðaþvagleki).
- meðhöndla sjúkdóm sem nefnist ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum frá 3 ára til yngri en 18 ára. Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum er sjúkdómur sem einkennist af ósjálfráðum samdrætti í þvagblöðru. Sjúkdómurinn er meðfæddur eða verður vegna skaða á taugum sem stjórna blöðrunni. Ef ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum er ekki meðhöndlaður getur það skemmt blöðruna og/eða nýru. Betmiga er notað til að auka það magn af þvagi sem blaðran getur geymt og minnka þvagleka.

2. Áður en byrjað er að nota Betmiga

Ekki má nota Betmiga

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- ef þú átt í vandræðum með að tæma þvagblöðruna eða ef þvagbunan er kraftlaus eða ef þú tekur önnur lyf við ofvirkri þvagblöðru eða ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum, eins og andkólinvirk lyf.
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóma. Læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn eða gæti sagt þér að nota ekki Betmiga, sérstaklega ef þú tekur önnur lyf svo sem ítrakónazól, ketókónazól (sveppasýkingar), rítónavír (HIV/alnæmi) eða claritrómycín (bakteríusýkingar). Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð.
- ef þú ert með ágalla í hjartalínuriti, sem kallast QT lenging, eða þú tekur lyf sem vitað er að geta valdið slíku svo sem:
 - o lyf við óeðlilegum hjartslætti svo sem kinidin, sotalol, procainamid, ibulitid, flecainid, dofetilid, og amiodaron
 - o lyf við ofnæmisbólgu í nefi
 - o lyf við geðrofi (geðlyf) svo sem thioridazin, mesoridazin, haloperidol og chlorpromazin
 - o sýklalyf svo sem pentamidin, moxifloxacin, erythromycin, og claritrómycín.

Betmiga getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi eða leitt til versnunar á háþrýstingi sem er þegar til staðar. Mælt er með því að læknirinn fylgist með blóðþrýstingi meðan á notkun lyfsins stendur.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára til meðferðar við ofvirkri þvagblöðru vegna þess að öryggi og verkun Betmiga í þessum aldurshópi hefur ekki verið staðfest.

Ekki skal nota Betmiga fyrir börn yngri en 3 ára til meðferðar við ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum.

Notkun annarra lyfja samhliða Betmiga

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

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

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

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Akstur og notkun véla

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

3. Hvernig nota á Betmiga

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

Notkun handa fullorðnum með ofvirka þvagblöðru

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

Notkun handa börnum og unglingum (frá 3 ára til yngri en 18 ára) með ofvirkan tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum

Lyfið á að taka inn einu sinni á dag. Lyfið þarf að taka með vökva og töfluna á að gleypa heila. Töfluna má ekki mylja eða tyggja. Betmiga þarf að taka inn með mat. Lækinn mun segja þér hvaða skammt þú/barnið þitt á að taka. Lækinn mun reikna réttan skammt fyrir sjúkling miðað við líkamspýngd viðkomandi. Farðu nákvæmlega eftir leiðbeiningum læknisins.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

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

Ef gleymist að nota Betmiga

Ef þú gleymir að taka lyfið skaltu taka skammtinn sem gleymdist strax og þú manst eftir því. Ef minna en 12 klst. eru fram að næsta skammti samkvæmt áætlun, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taktu lyfið næst á venjulegum tíma.

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

Ef hætt er að nota Betmiga

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

Ekki hætta að taka Betmiga án þess að tala við lækinn fyrst, vegna þess að einkenni ofvirkar þvagblöðru eða ofvirkis tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum gætu komið aftur fram.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

Aðrar aukaverkanir eru:

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

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

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

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

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

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

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Mjög hár blóðþrýstingur (háþrýstingskreppa)

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

- Svefnleysi
- Ringlun

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Betmiga

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Betmiga inniheldur

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

Lýsing á útliti Betmiga og pakkningastærðir

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

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

Betmiga er afgreitt í ál-ál þynnum í öskjum sem innihalda 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eða 200 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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: + 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.
TaaniTel: + 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
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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Betmiga 8 mg/ml kyrni fyrir mixtúru, forðadreifa mirabegron

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

1. Upplýsingar um Betmiga og við hverju það er notað

Betmiga inniheldur virka efnið mirabegron. Það slakar á vöðvum í þvagblöðru (svokallaður beta 3-adrenvirkur örvi), sem dregur úr ofvirkni tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum.

Betmiga er notað til að meðhöndla sjúkdóm sem nefnist ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum hjá börnum frá 3 ára til yngri en 18 ára. Ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum er sjúkdómur sem einkennist af ósjálfráðum samdrætti í þvagblöðru. Sjúkdómurinn er meðfæddur eða verður vegna skaða á taugum sem stjórna blöðrunni. Ef ofvirkur tæmivöðvi þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum er ekki meðhöndlaður getur það skemmt blöðruna og/eða nýru. Betmiga er notað til að auka það magn af þvagi sem blaðran getur geymt og minnka þvagleka.

2. Áður en byrjað er að nota Betmiga

Ekki má nota Betmiga

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

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

- ef þú átt í vandræðum með að tæma þvagblöðruna eða ef þvagbunan er kraftlaus eða ef þú tekur önnur lyf við ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum, eins og andkólnvirk lyf.
- ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóma. Læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn eða gæti sagt þér að nota ekki Betmiga, sérstaklega ef þú tekur önnur lyf svo sem ítrakónazól,

ketókónazól (sveppasýkingar), rítónavír (HIV/alnæmi) eða claritromycín (bakteríusýkingar).
Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð.

- ef þú ert með ágalla í hjartalínuriti, sem kallast QT lenging, eða þú tekur lyf sem vitað er að geta valdið slíku svo sem:
 - o lyf við óeðlilegum hjartslætti svo sem kinidin, sotalol, procainamid, ibulitid, flecainid, dofetilid, og amiodaron
 - o lyf við ofnæmisbólgu í nefi
 - o lyf við geðrofi (geðlyf) svo sem thioridazin, mesoridazin, haloperidol og chlorpromazin
 - o sýklalyf svo sem pentamidin, moxifloxacin, erythromycin, og claritromycín.

Betmiga getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi eða leitt til versunar á háþrýstingi sem er þegar til staðar. Mælt er með því að lækinn fylgist með blóðþrýstingi meðan á notkun lyfsins stendur.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára til meðferðar við ofvirkri þvagblöðru vegna þess að öryggi og verkun Betmiga í þessum aldurshópi hefur ekki verið staðfest.

Ekki skal nota Betmiga fyrir börn yngri en 3 ára til meðferðar við ofvirkum tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum.

Notkun annarra lyfja samhliða Betmiga

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

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

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

Meðganga og brjóstgjöf

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

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

Akstur og notkun véla

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

Betmiga inniheldur etýlparahýdroxýbensóat (E214), metýlparahýdroxýbensóat (E218) og natríum

Geta valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 10 ml af mixtúru, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Betmiga

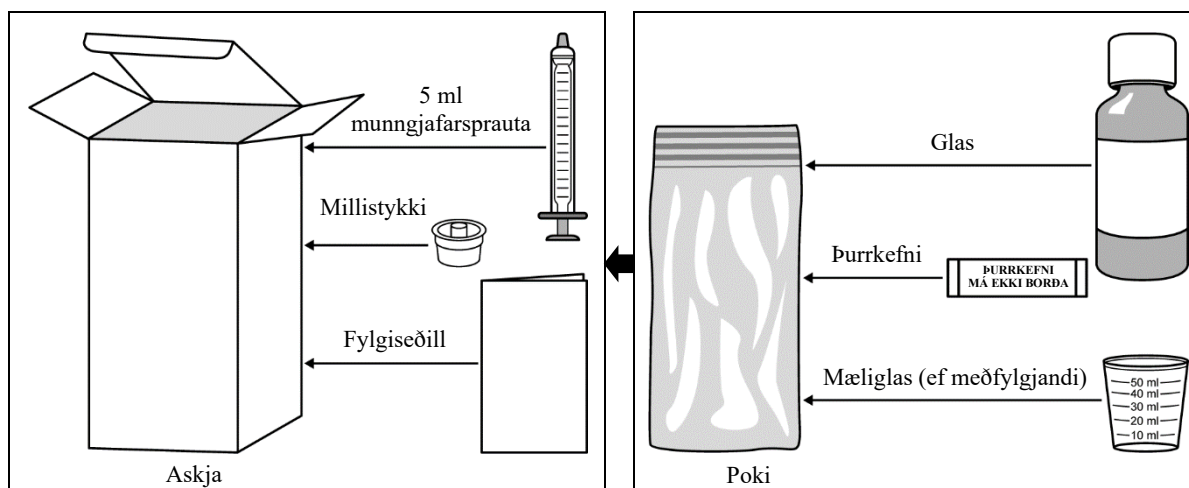
Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Takið lyfið inn einu sinni á sólarhring. Betmiga þarf að taka inn með mat. Læknirinn lætur vita hvaða skammt þú eða barnið þitt á að taka. Læknirinn mun reikna út réttan skammt fyrir sjúkling út frá líkamsþyngd hans. Þú ættir að fylgja leiðbeiningum hans ítarlega.

Hvernig taka á Betmiga með munngjafarsprautu

Lyfjafræðingur á að sjá um blöndun nema í þeim tilvikum þar sem ekki er mögulegt að lyfjafræðingur geri það. Í þeim tilvikum þar sem lyfjafræðingur getur ekki séð um blöndun skal nota mæliglasið sem fylgir með til að mæla vatnsmagnið sem er notað í blöndunina.

Notið munngjafarsprautu og millistykkið sem fylgir með Betmiga kyrni fyrir mixtúru, forðadreifu til að mæla réttan skammt. Ef þú þarft að taka skammt sem er stærri en 5 ml á sólarhring þarftu að nota munngjafarsprautuna tvisvar til að mæla rétt skammtamagn. Pakkningin inniheldur eftirfarandi hluti:



Athugið: Pokinn inniheldur mæliglas (ef meðfylgjandi), glas og þurrkefni. Pokinn er í öskjunni ásamt munngjafarsprautunni, millistykkinu og fylgiseðlinum.

Undirbúningur fyrir fyrstu notkun á glasi af Betmiga kyrni fyrir mixtúru, forðadreifu (með mæliglasi)

Athugið: Ef lyfjafræðingur hefur þegar framkvæmt blöndunina skal sleppa þessum kafla og halda áfram í kaflann (Fyrir hverja inntöku) hér að neðan.

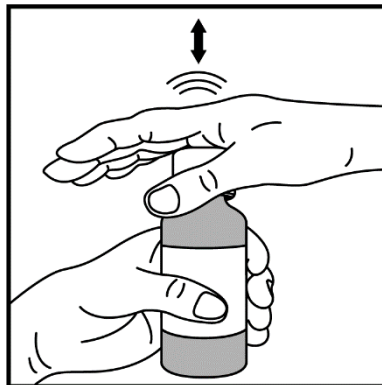
- Opnið öskjuna og fjarlægið pokann, sprautuna og millistykkið.
 - Geymið glasið í óopnuðum poka fram að blöndun.
 - Opnið pokann og fjarlægið glasið og mæliglasið.



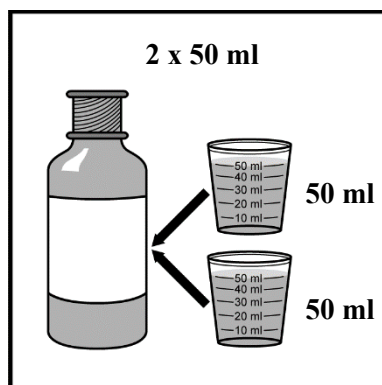
2. • Fleygið tóma pokanum og þurrkefninu. Ekki má gleypa þurrkefnið.



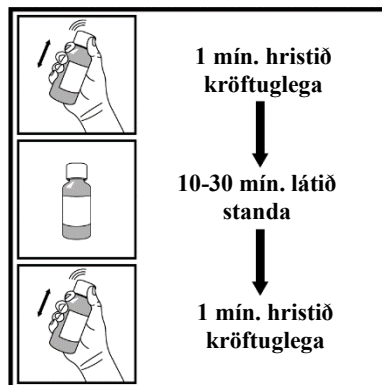
3. • Sláðið létt efst á lokaða glasið nokkrum sinnum til að losa um kygnið.
• Setjið glasið á sléttan flöt og fjarlægjið lokið.



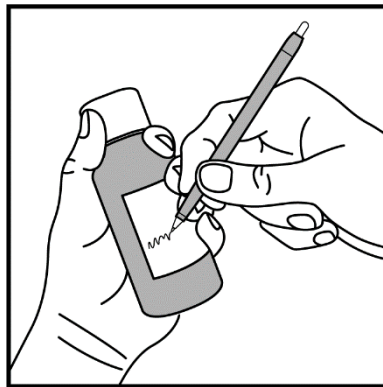
4. • Mælið 50 ml af vatni með mæliglasinu og hellið því í glasið.
• Notið mæliglasið til að mæla aftur 50 ml af vatni og hellið því í glasið þannig að alls 100 ml af vatni sé bætt við.



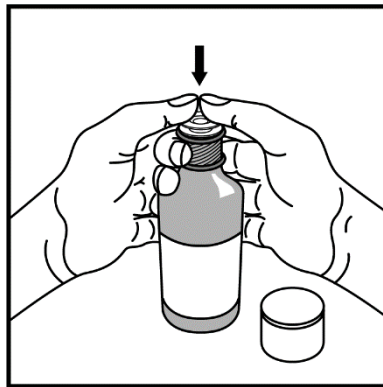
5. • Setjið lokið á glasið.
• Hristið strax kröftuglega í 1 mínútu og látið glasið svo standa í 10 til 30 mínútur.
• Hristið aftur kröftuglega í eina mínútu.



6. • Skráið 28 sólarhringa frá blöndunardegi á merkimiðann á glasinu.



7. • Setjið glasið á sléttan flöt og fjarlægið lokið.
• Stingið millistykkinu ákveðið í hálsinn á glasinu.
• Gangið úr skugga um að efsti hluti millistykkisins sé jafn efsta hlutanum á hálsi glassins. Millistykkið á að vera í hálsi glassins þar til 28 sólarhringa hámarksgeymslutíma lýkur.
• Setjið lokið á glasið.



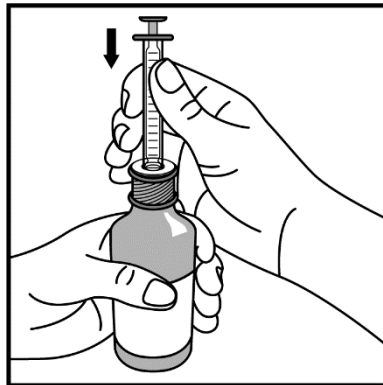
Fyrir hverja inntöku

Athugið: Hristið glasið kröftuglega í um það bil 1 mínútu hvern dag til að tryggja að kygnið sé uppleyst.

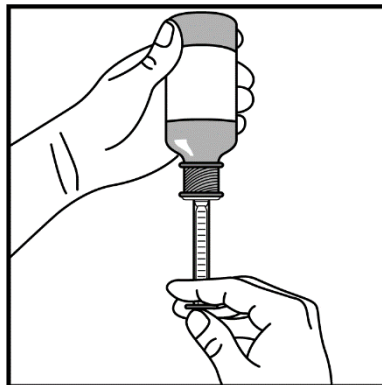
1. • Hristið glasið kröftuglega í um það bil 1 mínútu.
• Látið standa þar til froða á yfirborði mixtúrunnar er horfin (um það bil 1 til 2 mínútur).



2. • Takið lokið af glasinu.
• Stingið oddinum á munngjafarsprautunni í miðopið á millistykki glassins þar til hann er tryggilega festur.
• Ekki skal draga stimpilinn aftur á bak.

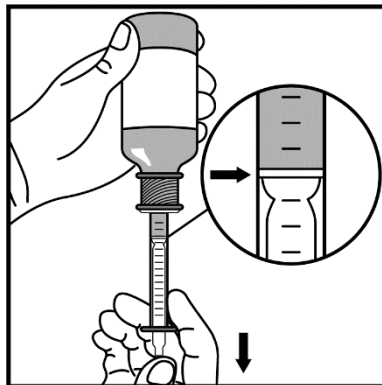


3. • Hvolfið glasinu og sprautunni varlega.

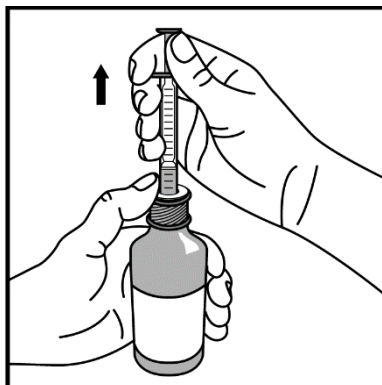


4. • Togið stimpil sprautunnar rólega til baka til þess að draga upp það magn sem læknirinn hefur sagt fyrir um úr öfugu glasinu. Taka þarf lyfið inn innan 1 klukkustundar eftir að það er sett í sprautuna.
- Ef læknir hefur ávísað meira en 5 ml þarf að nota sprautuna tvisvar.

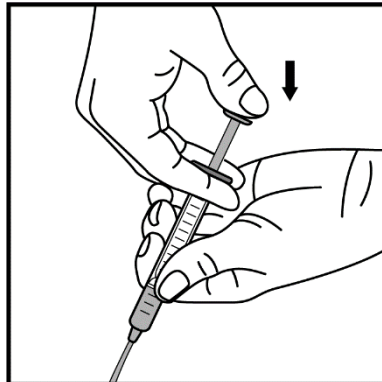
Ef skammturinn er til dæmis 8 ml skal draga upp 5 ml fyrst og gefa lyfið, draga síðan upp 3 ml og gefa lyfið aftur.



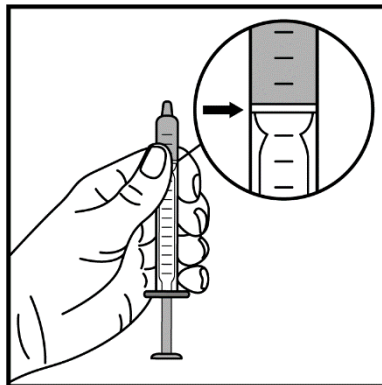
5. • Látið sprautuna vera á sínum stað og snúið glasinu upprétt og tryggð að stimpill sprautunnar hreyfist ekki.
- Losið sprautuna varlega frá millistykkinu.
 - Lokið glasinu með lokinu eftir notkun.



6. • Fjarlægið umframmagn ef of mikið af lyfinu hefur verið dregið út fyrir slysi.



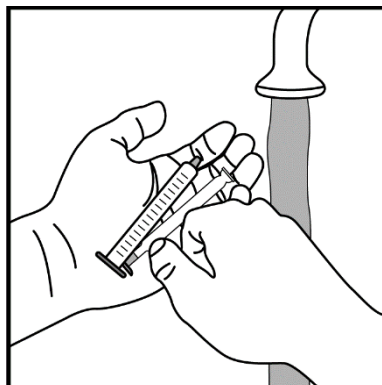
7. • Staðfestið að rétt magn hafi verið mælt.



8. • Setjið sprautuna í munninn og ýtið stimplinum varlega niður til að gefa lyfið.



9. • Takið sprautuna í sundur og skolið með volgu vatni.
• Látið hana þorna áður en hún er notuð aftur.



Þessu lyfi má ekki blanda saman við önnur lyf.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafir þú tekið of stóran skammt af Betmiga, eða ef einhver annar tekur Betmiga inn fyrir slysni, skal strax hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða sjúkrahús til að fá ráðleggingar.

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

Ef gleymist að nota Betmiga

Ef þú gleymdir að taka lyfið þitt skaltu taka skammtinn sem gleymdist nema ef meira en 12 klukkustundir hafa liðið frá því skammturinn gleymdist. Ef meira en 12 klst. hafa liðið skaltu sleppa skammtinum og halda áfram að taka lyfið á venjulegum tíma.

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

Ef hætt er að nota Betmiga

Ekki hætta meðferð með Betmiga ef þú finnur ekki fyrir áhrifum strax. Þvagblaðran gæti þurft svolitinn tíma til að aðlagast. Haltu áfram að taka lyfið. Ekki hætta að taka lyfið þegar ástand þvagblöðrunnar lagast. Ef meðferð er hætt gæti það leitt til þess að einkenni ofvirks tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum komi aftur fram.

Ekki hætta að taka Betmiga án þess að tala við lækinn fyrst, vegna þess að einkenni ofvirks tæmivöðva þvagblöðru af taugafræðilegum orsökum gætu komið aftur fram.

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

Aðrar aukaverkanir eru:

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

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

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

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

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

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

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Mjög hár blóðþrýstingur (háþrýstingskreppa)

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

- Svefnleysi
- Ringlun

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

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Betmiga

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið glasið í óopnuðum poka til varnar gegn raka fram að blöndun.

Geymið munngjafarsprautuna á hreinum og þurrum stað og verjið gegn sólarljósi og hita.

Geymið blönduðu mixtúruna við lægri hita en 25 °C í allt að 28 sólarhringa eftir að hún var blönduð. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Fleygið því lyfi sem eftir er 28 sólarhringum eftir blöndun.

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Betmiga inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mirabegron. Eitt glas af kyni fyrir mixtúru, forðadreifu inniheldur 830 mg af mirabegroni. Eftir blöndun inniheldur eitt glas 105 ml af mixtúru, dreifu. Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 8 mg af mirabegroni.
- Önnur innihaldsefni eru metýlparahýdroxýbensóat (E218), etýlparahýdroxýbensóat (E214), natriumpólýstýrensúlfónat, þynnt saltsýra, xantangúmmí, hýprómellósi, mannítól (E421), magnesíumsterat, kalíumasesúlfam, símetíkón, vötnuð kísilkvoða. Sjá kafla 2 „Betmiga inniheldur etýlparahýdroxýbensóat (E214), metýlparahýdroxýbensóat (E218) og natríum“.

Lýsing á útliti Betmiga og pakkningastærðir

Betmiga kyni fyrir mixtúru, forðadreifa er gulhvítt kyni. Eftir blöndun er tilbúna mixtúran, dreifan ljósgulbrún að lit.

Tvær pakkningastærðir eru til af Betmiga kynri fyrir mixtúru, forðadreifu og eru þær báðar afgreiddar sem nokkrir hlutir sem notaðir eru til blöndunar. Önnur pakkningin inniheldur:

- Í öskjunni: poki, 5 ml munngjafarsprauta, millistykki og fylgiseðill
- Í pokanum: mæliglas, gulbrúnt pólýetýlenterépalat (PET) glas (118 ml) með pólýprópýlen (PP) skrufloki og þurrkefni

Hin pakkningin inniheldur:

- Í öskjunni: poki, 5 ml munngjafarsprauta, millistykki og fylgiseðill
- Í pokanum: gulbrúnt pólýetýlenterépalat (PET) glas (118 ml) með pólýprópýlen (PP) skrufloki og þurrkefni

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

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
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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>