

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25 mg мирабегрон (mirabegron).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Овални, кафяви таблетки, с вдлъбнато релефно означение на логото на компанията и “325” от една и съща страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на неотложност, повишена честота на уриниране и/или инконтиненция при неотложност, които може да настъпят при възрастни пациенти със синдром на свръхактивен пикочен мехур (СПМ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст)

Препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно, със или без храна.

Специални популации

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

Betmiga не е проучван при пациенти с терминално бъбречно заболяване (GFR < 15 ml/min/1,73 m² или при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа) или тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C) и затова той не се препоръчва за употреба при тези популации пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2)

Следната таблица дава препоръки за дневно дозиране при лица с бъбречна или чернодробна недостатъчност при отсъствие и наличие на мощни инхибитори на CYP3A (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

		Мощни инхибитори на CYP3A ⁽³⁾	
		Без инхибитор	С инхибитор
Бъбречна недостатъчност ⁽¹⁾	Лека	50 mg	25 mg
	Умерена	50 mg	25 mg
	Тежка	25 mg	Не се препоръчва
Чернодробна	Лека	50 mg	25 mg

недостатъчност ⁽²⁾	Умерена	25 mg	Не се препоръчва
-------------------------------	---------	-------	------------------

1. Лека: GFR 60 до 89 ml/min/1,73 m²; умерена: GFR 30 до 59 ml/min/1,73 m²; тежка: GFR 15 до 29 ml/min/1,73 m².
2. Лека: Child-Pugh клас A; Умерена: Child-Pugh клас B.
3. Мощни инхибитори на CYP3A, вижте точка 4.5

Пол

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пола.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на мирабегрон при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се приема веднъж дневно, с течност, да се поглъща цяла и да не се дъвче, разделя или натрошава.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна недостатъчност

Betmiga не е проучван при пациенти с терминално бъбречно заболяване (GFR <15 ml/min/1,73 m² или пациенти, нуждаещи се от хемодиализа) и затова не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) данните са ограничени; при тази популация се препоръчва редукция на дозата на 25 mg въз основа на фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). Betmiga не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²), получаващи едновременно мощни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Чернодробна недостатъчност

Betmiga не е проучван при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C) и, затова, не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. Betmiga не се препоръчва за употреба при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B), получаващи едновременно мощни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Хипертония

Betmiga не е оценяван при пациенти с тежка неконтролирана хипертония (систолично артериално налягане $\geq$ 180 mm Hg и/или диастолично артериално налягане $\geq$ 110 mm Hg); затова не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. Данните са ограничени при пациенти със стадий 2 хипертония (систолично артериално налягане $\geq$ 160 mm Hg или диастолично артериално налягане $\geq$ 100 mm Hg).

Пациенти с вроден или придобит удължен QT

Betmiga, в терапевтични дози, не показва клинично значимо удължаване на QT интервала при клинични проучвания (вж. точка 5.1). Въпреки това, тъй като в тези проучвания не са включвани пациенти с известна анамнеза за удължаване на QT или пациенти, които приемат

лекарствени продукти, за които в известно, че удължават QT интервала, ефектите на мирабегрон при тези пациенти не са известни. Когато се прилага мирабегрон на тези пациенти се изисква внимание.

Пациенти с обструкция на изхода на пикочния мехур и пациенти приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за СПМ

При пациенти, приемащи мирабегрон, е съобщено за уринарна задръжка за пациенти с обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ) и за пациенти приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за лечение на СПМ, по време на постмаркетинговия опит. Контролирано клинично проучване за безопасност при пациенти с ОИПМ не показва повишена уринарна задръжка при пациенти лекувани с Betmiga; въпреки това Betmiga трябва да се прилага с внимание при пациенти с клинично значима ОИПМ. Betmiga трябва също да се прилага с внимание при пациенти, приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за лечение на СПМ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro данни

Мирабегрон се транспортира и метаболизира чрез разнообразни пътища. Мирабегрон е субстрат за цитохром Р450 (СYP) 3A4, СYP2D6, бутирилхолинестераза, уридиндифосфат-глюкоронилтрансфераза (UGT), ефлуксен транспортер Р-гликопротеин (Р-gr) и инфлуксни органични катионни транспортери (ОСТ) ОСТ1, ОСТ2, и ОСТ3. Проучвания на мирабегрон, като се използват човешки чернодробни микrozомии и рекомбинантни човешки СYP ензими показват, че мирабегрон е умерен и време-зависим инхибитор на СYP2D6 и слаб инхибитор на СYP3A. Мирабегрон инхибира Р-gr-медириания лекарствен транспорт при високи концентрации.

In vivo данни

СYP2D6 полиморфизъм

СYP2D6 генетичният полиморфизъм има минимално влияние върху средната плазмена експозиция на мирабегрон (вж. точка 5.2). Взаимодействия на мирабегрон с познати СYP2D6 инхибитори не се очакват и не са проучвани. Не е необходима корекция на дозата на мирабегрон, когато се прилага с СYP2D6 инхибитори или при пациенти, които са слаби метаболитатори на СYP2D6.

Взаимодействия лекарство-лекарство

Ефектът на едновременно приложени лекарствени продукти върху фармакокинетиката на мирабегрон и ефектът на мирабегрон върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти е изпитван в проучвания с еднократно и многократно прилагане. Повечето взаимодействия лекарство-лекарство са изпитвани, като се използва доза мирабегрон от 100 mg, приложен под формата на таблетка като перорална контролирана абсорбционна система (OCAS). Проучванията за взаимодействия на мирабегрон с метопролол и с метформин, използват мирабегрон с незабавно освобождаване (IR) 160 mg.

Клинично значими лекарствени взаимодействия между мирабегрон и лекарствени продукти, които инхибират, индуцират или са субстрат на един от СYP изоензимите или транспортерите не са очакват, освен инхибиращ ефект на мирабегрон върху метаболизма на СYP2D6 субстратите.

Ефект на ензимни инхибитори

При здрави доброволци експозицията на мирабегрон (AUC) се увеличава 1,8-пъти при наличие на мощния инхибитор на СYP3A/Р-gr кетоконазол. Не е необходима корекция на дозата, когато Betmiga се комбинира с инхибитори на СYP3A и/или Р-gr. Освен това, при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (GFR 30 до 89 ml/min/1,73 m²) или лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас А), които получават едновременно мощни СYP3A

инхибитори, като итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин, препоръчителната доза е 25 mg веднъж дневно, със или без храна (вж. точка 4.2). Betmiga не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) или при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (Child-Pugh клас B), получаващи едновременно мощни инхибитори на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ефект на ензимни индуктори

Вещества, които са индуктори на CYP3A или на P-gr, намаляват плазмените концентрации на мирабегрон. Не е необходима корекция на дозата за мирабегрон, когато се прилага с терапевтични дози рифампицин или други CYP3A или P-gr индуктори.

Ефект на мирабегрон върху CYP2D6 субстрати

При здрави доброволци, инхибиторният потенциал на мирабегрон по отношение на CYP2D6 е умерен, а CYP2D6 активността се възстановява в рамките на 15 дни след спиране на мирабегрон. Многократното прилагане на мирабегрон с незабавно освобождаване веднъж дневно води до 90% увеличение на C_{max} и 229% увеличение на AUC на единична доза метопролол. Многократното прилагане на мирабегрон веднъж дневно води до 79% увеличение на C_{max} и 241% увеличение на AUC на единична доза дезипрамин.

Препоръчва се внимание, ако мирабегрон се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс и значимо метаболизиращи от CYP2D6, като тиоридазин, тип 1C антиаритмични средства (напр. флекаинид, пропafenон) и трициклически антидепресанти (напр. имипрамин, дезипрамин). Препоръчва се също внимание, ако мирабегрон се прилага едновременно с CYP2D6 субстрати, които са с индивидуално титриране на дозата.

Ефект на мирабегрон върху транспортерите

Мирабегрон е слаб инхибитор на P-gr. Мирабегрон увеличава C_{max} и AUC на P-gr субстрата дигоксин, съответно с 29% и 27%, при здрави доброволци. При пациенти, които започват лечение с комбинация на Betmiga и дигоксин, в началото трябва да се назначи най-ниската доза дигоксин. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се проследяват и използват за титриране на дозата дигоксин, за да се получи желаните клинични ефекти. Потенциалът за инхибиране на P-gr от мирабегрон трябва да се има предвид, когато Betmiga се комбинира с чувствителни P-gr субстрати, напр. дабигатран.

Други взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия, когато мирабегрон се прилага едновременно с терапевтични дози солифенацин, тамсулозин, варфарин, метформин или комбинирани перорални лекарствени продукти за контрацепция, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел. Не се препоръчва корекция на дозата.

Увеличението на експозицията на мирабегрон поради взаимодействия лекарство-лекарство може да се свърже с увеличение на пулсовата честота.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Налични са ограничени данни за приложение на Betmiga при бременни. Проучвания с животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Betmiga не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Мирабегрон се екскретира в млякото при гризачи и затова се предполага, че е наличен в кърмата при хора (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания, за да се оцени влиянието на мирабегрон върху отделянето на кърма при хора, неговото наличие в кърмата при хора или неговите ефекти върху кърмачето.

Betmiga не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма свързани с лечението ефекти на мирабегрон върху фертилитета при животни (вж. точка 5.3). Ефектът на мирабегрон върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Betmiga не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Betmiga е оценена при 8 433 пациенти със СПМ, от които 5 648 получават поне една доза мирабегрон в клинична програма фаза 2/3, а 622 пациенти получават Betmiga за поне 1 година (365 дни). При трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, 88% от пациентите завършват лечението с Betmiga, а 4% от пациентите го преустановяват поради нежелани ефекти. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест.

Най-честите нежелани лекарствени реакции съобщавани при пациенти, лекувани с Betmiga 50 mg, по време на трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, са тахикардия и инфекции на пикочните пътища. Честотата на тахикардия е 1,2% при пациенти, получаващи Betmiga 50 mg. Тахикардията води до преустановяването му при 0,1% от пациентите, получаващи Betmiga 50 mg. Честотата на инфекции на пикочните пътища е 2,9% при пациенти, получаващи Betmiga 50 mg. Инфекциите на пикочните пътища не водят до преустановяването му при нито един от пациентите, получаващи Betmiga 50 mg. Сериозните нежелани реакции включват предсърдно мъждене (0,2%).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на 1-годишното (дългосрочно) проучване с активна контрола (мускаринов антагонист) са подобни по тип и тежест на тези, наблюдавани през трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблицата по-долу отразява нежеланите реакции, наблюдавани с мирабегрон при три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

Честотата на нежелани реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечестии ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища	Вагинална инфекция Цистит	
Нарушения на очите			Оток на клепачите
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Сърцебиене Предсърдно мъждене	
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия Гастрит	Оток на устните
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария Обрив Макулозен обрив Папулозен обрив Сърбеж	Левкоцитокластичен васкулит Пурпура Ангиедем*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Оток на става	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Вулвовагинален сърбеж	
Изследвания		Повишено артериално налягане Повишена GGT Повишена AST Повишена ALT	

*наблюдавани по време на постмаркетинговия опит

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Мирабегрон е прилаган на здрави доброволци в еднократни дози до 400 mg. Съобщените нежелани събития, при тази доза, включват сърцебиене (1 от 6 участници и повишена пулсова честота, надвишаваща 100 удара в минута (bpm) (3 от 6 участници). Многократно прилагане на мирабегрон до 300 mg дневно за 10 дни показва увеличение на пулсовата честота и систоличното артериално налягане, когато се прилага на здрави доброволци.

Лечението при предозиране трябва да е симптоматично и поддържащо. В случай на предозиране се препоръчва проследяване на пулсовата честота, артериалното налягане и ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, спазмолитици, действащи върху пикочните пътища, АТС код: G04BD12.

Механизъм на действие

Мирабегрон е мощен и селективен бета 3-адренорецепторен агонист. Мирабегрон показва релаксиране на гладката мускулатура на пикочен мехур в изолирани тъкани на плъхове и хора, повишава концентрациите на цикличен аденозин монофосфат (сАМР) в тъкан от пикочен мехур на плъх и показва отпускащ ефект по отношение на пикочния мехур при модели на функция на пикочния мехур при плъхове. Мирабегрон повишава средния отделен обем на едно уриниране и намалява честотата на непродуктивните контракции, без да повлиява налягането на отделяне или остатъчната урина при модели на свръхактивност на пикочния мехур при плъхове. При модели при маймуни, мирабегрон показва намалена честота на уриниране. Тези резултати показват, че мирабегрон подобрява функцията за съхранение на урина чрез стимулиране на бета 3-адренорецепторите в пикочния мехур.

По време на фазата на съхранение на урина, когато урината се натрупва в пикочния мехур, преобладава стимулацията на симпатиковите нерви. От нервните окончания се отделя норадреналин, водещ предимно до активиране на бета-адренорецепторите в мускулатурата на пикочния мехур и следва отпускане на гладката мускулатура на пикочния мехур. По време на фазата на отделяне на урина, пикочният мехур е предимно под контрола на парасимпатиковата нервна система. Ацетилхолинът, освободен от тазовите нервни окончания, стимулира холинергичните M2 и M3 рецептори, включително контракциите на пикочния мехур. Активирането на M2 пътя също инхибира бета 3-адренорецепторно индуцираното повишение на сАМР. Следователно бета 3-адренорецепторното стимулиране не трябва да повлиява на процеса на отделяне. Това е потвърдено при плъхове с парциална уретрална обструкция, където мирабегрон намалява честотата на непродуктивните контракции без да се засяга отделения обем на едно уриниране, налягането на отделяне или обема на остатъчната урина.

Фармакодинамични ефекти

Уродинамика

Betmiga при дози от 50 mg и 100 mg веднъж дневно за 12 седмици при мъже със симптоми от страна на долните пикочни пътища (СДПП) и обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ) не показва ефект по отношение на параметрите при цистометрия и е безопасен, и с добра поносимост. Ефектите на мирабегрон върху максималната скорост на потока и детрузорното налягане при максимална скорост на потока са оценени в това уродинамично проучване, включващо 200 пациенти от мъжки пол със СДПП и ОИПМ. Приложението на мирабегрон в дози от 50 mg и 100 mg веднъж дневно за 12 седмици не повлиява негативно максималната скорост на потока или детрузорното налягане при максимална скорост на потока. В това проучване с пациенти мъже със СДПП/ОИПМ, адаптираната средна (SE) промяна от изходно ниво до края на лечението по отношението на остатъчния обем след отделяне (ml) е 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) за групите на лечение с плацебо, мирабегрон 50 mg и мирабегрон 100 mg.

Ефект върху QT интервала

Betmiga в дози от 50 mg или 100 mg няма ефект по отношение на QT интервала, индивидуално коригиран за сърдечна честота (QTcI интервал), когато се оценява по пол или в групата като цяло.

QT проучване за лекарство-индуцирани ефекти върху сърдечната реполяризация (Thorough QT (TQT) study) (n = 164 здрави мъже и n = 153 здрави жени доброволци на средна възраст

33 години) оценява ефекта от многократно перорално прилагане на мирабегрон в показаната доза (50 mg веднъж дневно) и две супратерапевтични дози (100 и 200 mg веднъж дневно), върху QTcI интервала. Двете супратерапевтични дози представляват съответно приблизително 2,6- и 6,5-пъти експозицията на терапевтичната доза. Еднократна доза 400 mg моксифлоксацин е използвана като положителна контрола. Всяко дозово ниво на мирабегрон и моксифлоксацин е оценявано в отделно рамо на лечение, включващо плацебо-контрола (паралелен кръстосан дизайн). Както за мъжете, така и за жените, приели мирабегрон 50 mg и 100 mg, горната граница на едностранния 95%-ен доверителен интервал не надвишава 10 msec във всяка времева точка за най-голямата, отнесена към времето средна разлика спрямо плацебо по отношение на QTcI интервала. При жени, приели мирабегрон в доза 50 mg, средната разлика спрямо плацебо по отношение на QTcI интервала на 5-ия час след приема е 3,67 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI 5,72 msec). При мъже, разликата е 2,89 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI 4,90 msec). При доза мирабегрон 200 mg, QTcI интервалът не надвишава 10 msec във всяка времева точка при мъже, докато при жените горната граница на 95%-ния доверителен интервал надвишава 10 msec между 0,5–6-я час, с максимална разлика от плацебо на 5-ия час, когато средният ефект е 10,42 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI 13,44 msec). Резултатите за QTcF и QTcIf са в съответствие с QTcI.

В това ТОТ проучване, мирабегрон повишава дозозависимо сърдечната честота на ЕКГ в изпитвания дозов диапазон от 50 mg до 200 mg. Максималната средна разлика спрямо плацебо в сърдечната честота е в рамките на 6,7 bpm с мирабегрон 50 mg до 17,3 bpm с мирабегрон 200 mg при здрави лица.

Ефект върху пулсовата честота и кръвното налягане при пациенти с СПМ

При пациенти с СПМ (средна възраст 59 години), в хода на три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, получаващи Betmiga 50 mg веднъж дневно, е наблюдавано повишение в средната разлика спрямо плацебо от приблизително 1 bpm за пулсова честота и приблизително 1 mm Hg или по-малко за систолично артериално налягане/диастолично артериално налягане (SBP/DBP). Промените в пулсовата честота и артериалното налягане са обратими след спиране на лечението.

Ефект върху вътреочното налягане (ВОН)

Мирабегрон 100 mg веднъж дневно не повишава ВОН при здрави лица след 56 дни лечение. При фаза 1 проучване за оценяване на ефекта на Betmiga върху ВОН чрез апланационна тонометрия по Goldmann при 310 здрави лица, доза мирабегрон 100 mg показва не по-малка ефикасност спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка за разлика между лечението по отношение на средна промяна от изходно ниво до ден 56 в средното ВОН на лицата; горната граница на двустранния 95%-ен CI за разлика между лечението, мирабегрон 100 mg и плацебо, е 0,3 mm Hg.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Betmiga е оценена в три фаза 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания за лечение на свръхактивен пикочен мехур със симптоми на неотложност и често уриниране, със или без инконтиненция. Включени са пациенти, жени (72%) и мъже (28%), на средна възраст 59 години (между 18 – 95 години). Популацията в проучването се състои от приблизително 48% пациенти без предходно антиму斯卡риново лечение, както и приблизително 52% пациенти, лекувани преди това с антиму斯卡ринови лекарствени продукти. В едно проучване 495 пациенти са получили активна контрола (толтередин с удължено освобождаване).

Комбинираните първични крайни точки за ефикасност са (1) промяна от изходно ниво до края на лечението в средния брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа и (2) промяна от изходно ниво до края на лечението в средния брой уринирания за 24 часа въз основа на 3-дневен дневник за уриниране. Мирабегрон показва статистически значимо по-голямо подобрене в сравнение с плацебо за двете комбинирани първични крайни точки, както и по отношение на вторичните крайни точки (вж. Таблицы 1 и 2).

Таблица 1: Комбинирани първични и избрани вторични крайни точки за ефикасност в края на лечението от сборни проучвания

Параметър	Сборни проучвания (046, 047, 074)	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Комбинирана първична)		
n	878	862
Средно изходно ниво	2,73	2,71
Средна промяна от изходното ниво†	-1,10	-1,49
Средна разлика спрямо плацебо† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-стойност	--	<0,001#
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS) (Комбинирана първична)		
n	1 328	1 324
Средно изходно ниво	11,58	11,70
Средна промяна от изходното ниво †	-1,20	-1,75
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-стойност	--	<0,001#
Среден обем отделена урина (ml) на уриниране (FAS) (Вторична)		
n	1 328	1 322
Средно изходно ниво	159,2	159,0
Средна промяна от изходното ниво †	9,4	21,4
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-стойност	--	<0,001#
Средно ниво на неотложност (FAS) (Вторична)		
n	1 325	1 323
Средно изходно ниво	2,39	2,42
Средна промяна от изходното ниво †	-0,15	-0,26
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-стойност	--	<0,001#
Среден брой на епизоди на инконтиненция при неотложност за 24 часа (FAS-I) (Вторична)		
n	858	834
Средно изходно ниво	2,42	2,42
Средна промяна от изходното ниво †	-0,98	-1,38
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-стойност	--	<0,001#
Среден брой на епизоди с неотложност степени 3 или 4 за 24 часа (FAS) (Вторична)		
n	1 324	1 320
Средно изходно ниво	5,61	5,80
Средна промяна от изходното ниво †	-1,29	-1,93
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-стойност	--	<0,001#
Удовлетвореност от лечението – визуална аналогова скала (FAS) (Вторична)		
n	1 195	1 189
Средно изходно ниво	4,87	4,82
Средна промяна от изходното ниво †	1,25	2,01
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-стойност	--	<0,001*

Сборните проучвания се състоят от проучвания 046 (Европа/Австралия), 047 (Северна Америка [NA]) и 074 (Европа/NA).

† Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол и проучване.

* Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 без мултиплицитно адаптиране.

Статистически значимо, превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

FAS: група за пълен анализ, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарствата в двойносляпото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

CI: доверителен интервал

Таблица 2: Комбинирани първични и избрани вторични крайни точки за ефикасност в края на лечението за проучвания 046, 047 и 074

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Комбинирана първична)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Средно изходно ниво	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Средна промяна от изходното ниво †	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Доверителен Интервал	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p- стойност	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS) (Комбинирана първична)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Средно изходно ниво	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Средна промяна от изходното ниво †	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Доверителен Интервал	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p- стойност	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Среден обем отделена урина (ml) на уриниране (FAS) (Вторична)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Средно	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
изходно ниво							
Средна промяна от изходното ниво †	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Средна разлика спрямо плацебо †	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% Доверителен Интервал	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p- стойност	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Средно ниво на неотложност (FAS) (Вторична)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Средно изходно ниво	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Средна промяна от изходното ниво †	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Доверителен Интервал	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p- стойност	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Среден брой на епизоди на инконтиненция при неотложност за 24 часа (FAS-I) (Вторична)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Средно изходно ниво	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Средна промяна от изходното ниво †	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Доверителен Интервал	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p- стойност	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Среден брой на епизоди с неотложност степени 3 или 4 за 24 часа (FAS) (Вторична)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Средно изходно ниво	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Средна промяна от изходното	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
ниво †							
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Доверителен Интервал	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p- стойност	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Удовлетвореност от лечението – визуална аналогова скала (FAS) (Вторична)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Средно изходно ниво	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Средна промяна от изходното ниво †	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Средна разлика спрямо плацебо †	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Доверителен Интервал	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p- стойност	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол и географски регион.

* Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 без мултиплицитно адаптиране.

Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

‡ Статистически незначимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

FAS: група за пълен анализ, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарствата в двойно слепото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

Betmiga 50 mg веднъж дневно е ефективен в първата измерена времева точка на седмица 4 и ефикасността се запазва през 12-седмичния период на лечение. Рандомизирано, с активна контрола, дългосрочно проучване показва, че ефикасността се запазва в продължение на едногодишен период на лечение.

Субективно подобрение при измерване на качество на живот, свързано със здравето

При три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, лечението на симптомите на СПМ с мирабегрон веднъж дневно води до статистически значимо подобрение в сравнение с плацебо по отношение на следните показатели за качество на живот, свързано със здравето: удовлетвореност от лечението и притеснителна симптоматика.

Ефикасност при пациенти със или без предхождащо антимускариново лечение на СПМ

Доказана е ефикасност при пациенти със или без предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ. Освен това мирабегрон показва ефикасност при пациенти, които преди са спрели антиму斯卡риновото лечение на СПМ поради недостатъчен ефект (виж Таблица 3).

Таблица 3: Комбинирани първични крайни точки за ефикасност при пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ

Параметър	Сборни проучвания (046, 047, 074)		Проучване 046		
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg
Пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ					
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Средно изходно ниво	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Средна промяна от изходното ниво †	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% Доверителен Интервал	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Средно изходно ниво	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Средна промяна от изходното ниво †	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% Доверителен Интервал	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ, което е спряно поради недостатъчен ефект					
Среден брой на епизоди на инконтиненция за 24 часа (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Средно изходно ниво	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Средна промяна от изходното ниво †	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% Доверителен Интервал	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS)					
n	466	464	155	160	155
Средно изходно ниво	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Средна промяна от изходното ниво †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% Доверителен Интервал	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Сборните проучвания се състоят от проучвания 046 (Европа / Австралия), 047 (Северна Америка [NA]) и 074 (Европа / NA).

† Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол, проучване, субгрупа и субгрупа по взаимодействие на лечението при сборни проучвания и средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол, географски регион, субгрупа и субгрупа по взаимодействие на лечението при проучване 046.

FAS: група за пълен анализ, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарствата в двойно слепото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vemiga в една или повече подгрупи на педиатричната популация при “Лечение на идиопатичен свръхактивен пикочен мехур” и “Лечение на неврогенна детрузорна свръхактивност” (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на мирабегрон при здрави доброволци мирабегрон се абсорбира и достига пикови плазмени концентрации (C_{max}) между 3 и 4 часа. Абсолютната бионаличност се увеличава от 29% при доза от 25 mg до 35% при доза от 50 mg. В дозовия диапазон средните C_{max} и AUC се увеличават повече от дозопропорционално. В цялата популация мъже и жени, при 2-кратно увеличение на дозата от 50 mg до 100 mg мирабегрон, C_{max} и AUC_{tau} се повишават съответно с приблизително 2,9- и 2,6-пъти, докато при 4-кратно повишение при доза от 50 mg до 200 mg мирабегрон, C_{max} и AUC_{tau} се повишават с приблизително 8,4 и 6,5 пъти.

Концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 7 дни при еднократно дневно приложение на мирабегрон. След еднократно дневно приложение, плазмената експозиция на мирабегрон в стационарно състояние е приблизително два пъти по-висока от тази, наблюдавана след прилагане на едноразова доза.

Ефект на храната върху абсорбцията

Едновременното приложение на таблетка 50 mg с богата на мазнини храна намалява C_{max} и AUC на мирабегрон съответно с 45% и 17%. Храна, бедна на мазнини, намалява C_{max} и AUC на мирабегрон съответно с 75% и 51%. При фаза 3 проучвания, мирабегрон е приложен със или без храна и е показал както безопасност, така и ефикасност. Следователно, мирабегрон може да се приема със или без храна в препоръчителната доза.

Разпределение

Мирабегрон се разпределя екстензивно. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е приблизително 1 670 l. Мирабегрон се свързва (приблизително 71%) с плазмените протеини при хора и показва умерен афинитет към албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Мирабегрон се разпределя в еритроцитите. *In vitro* концентрациите на ^{14}C -мирабегрон в еритроцитите са около 2-пъти по-високи отколкото в плазмата.

Биотрансформация

Мирабегрон се метаболизира чрез разнообразни пътища, включително деалкилиране, окисляване, (директно) глюкурониране и амидна хидролиза. Мирабегрон е главният циркулиращ компонент след еднократна доза ^{14}C -мирабегрон. В човешка плазма се наблюдават два главни метаболита; и двата са фаза 2 глюкурониди, представляващи 16% и 11% от общата експозиция. Тези метаболити не са фармакологично активни.

Въз основа на *in vitro* проучванията, мирабегрон е малко вероятно да инхибира метаболизма на едновременно приложени лекарствени продукти, метаболизиращи от следните цитохром Р450 ензими: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1, тъй като мирабегрон не инхибира активността на тези ензими при клинично значими концентрации. Мирабегрон не индуцира CYP1A2 или CYP3A. Мирабегрон се прогнозира, че не предизвиква клинично значимо инхибиране на ОСТ-медирания лекарствен транспорт.

Въпреки че *in vitro* проучванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в оксидативния метаболизъм на мирабегрон, *in vivo* резултатите показват, че тези изоензими играят ограничена роля в цялостното елиминиране. *In vitro* и *ex vivo* проучвания са показали включването на бутирилхолинестеразата, UGT и вероятно алкохолдехидрогеназата (ADH) в метаболизирането на мирабегрон, в допълнение на CYP3A4 и CYP2D6.

CYP2D6 полиморфизъм

При здрави лица, които са генотипно лоши метаболизатори на CYP2D6 субстрати (използвани като сурогат за CYP2D6 инхибиране), средните C_{max} и AUC_{inf} на еднократна доза от 160 mg мирабегрон във форма с незабавно освобождаване (IR) са 14% и 19% по-високи отколкото при екстензивните метаболизатори, което показва, че CYP2D6 генетичният полиморфизъм има минимално влияние върху средната плазмена експозиция на мирабегрон. Взаимодействия на мирабегрон с известни CYP2D6 инхибитори не се очакват и не са проучвани. Не е необходимо адаптиране на дозата мирабегрон, когато се прилага с CYP2D6 инхибитори или при пациенти, които са слаби метаболизатори на CYP2D6.

Елиминиране

Общият телесен клирънс (CL_{tot}) от плазма е приблизително 57 l/h. Терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 50 часа. Бъбречният клирънс е приблизително 13 l/h, което съответства на около 25% от CL_{tot} . Бъбречното елиминиране на мирабегрон е главно чрез активна тубулна секреция заедно с гломерулната филтрация. Бъбречната екскреция на непроменен мирабегрон е дозозависима и е в границите от приблизително 6,0% след дневна доза от 25 mg до 12,2% след дневна доза от 100 mg. След приложение на 160 mg ^{14}C -мирабегрон на здрави доброволци, приблизително 55% от радиоактивния маркер се възстановяват в урината, а 3% в изпражненията. Непромененият мирабегрон представлява 45% от радиоактивността в урината, което показва наличието на метаболити. Непромененият мирабегрон представлява по-голямата част от радиоактивността във фекаса.

Възраст

C_{max} и AUC на мирабегрон и неговите метаболити след многократни перорални дози при доброволци в старческа възраст (≥ 65 години) са подобни на тези при млади доброволци (18-45 години).

Пол

C_{max} и AUC са приблизително 40% до 50% по-високи при жени отколкото при мъже. Половите различия в C_{max} и AUC се приписват на разлики в телесното тегло и бионаличността.

Раса

Фармакокинетиката на мирабегрон не се повлиява от расата.

Бъбречно увреждане

След приложение на еднократна доза от 100 mg Betmiga при доброволци с леко бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 60 до 89 ml/min/1,73 m²), средните C_{max} и AUC на мирабегрон се повишават с 6% и 31% в сравнение с доброволци с нормална бъбречна функция. При

доброволци с умерено бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 30 до 59 ml/min/1,73 m²), C_{max} и AUC се увеличават съответно с 23% и 66%. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 15 до 29 ml/min/1,73 m²), средните стойности на C_{max} и AUC са 92% и 118% по-високи. Мирабегрон не е проучван при пациенти с терминално бъбречно заболяване (GFR < 15 ml/min/1,73 m² или при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа).

Чернодробно увреждане

След приложение на еднократна доза от 100 mg Betmiga на доброволци с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A), средните C_{max} и AUC на мирабегрон се увеличават с 9% и 19%, в сравнение с доброволци с нормална чернодробна функция. При доброволци с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), средните стойности на C_{max} и AUC са 175% и 65% по-високи. Мирабегрон не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания са определили таргетни органи за токсичност, които са в съответствие с клиничните наблюдения. Преходно повишение на чернодробните ензими и промени в хепатоцитите (некроза и намаление на гликогенните частици) са наблюдавани при плъхове. Повишение в сърдечната честота се наблюдава при плъхове, зайци, кучета и маймуни. Проучванията за генотоксичност и карциногенност не показват генотоксичен или карциногенен потенциал *in vivo*.

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при сублетални дози (еквивалентната доза при хора е 19-пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора (MHRD)). Основните находки при проучвания на ембриофеталното развитие при зайци включват малформации на сърцето (дилатирана аорта, кардиомегалия) при системна експозиция, 36-пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD. В допълнение, малформации на белия дроб (липсващ акцесорен лоб на белия дроб) и повишена постимплантационна загуба са наблюдавани при зайци при системна експозиция 14 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD, докато при плъхове са забелязани обратими ефекти върху осификацията (плаващи ребра, забавена осификация, намален брой на осифицираните стернални сегменти, метакрпални или метатарзални кости) при системна експозиция 22 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD. Наблюдаваната ембриофетална токсичност настъпва при дози, свързвани с токсичност за майката. Доказано е, че кардиоваскуларните малформации, наблюдавани при зайци, са медирирани чрез активиране на бета 1-адренорецепторите.

Фармакокинетичните проучвания, проведени с радиомаркиран мирабегрон, показват, че основното съединение и/или неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове при нива, които са приблизително 1,7 пъти по-високи от плазмените нива 4 часа след приложение (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Макроголи

Хидроксипропилцелулоза

Бутилхидрокситолуен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Макрогол

Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след отваряне на бутилката: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Alu-Alu блистери в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 или 200 таблетки.
HDPE бутилки със защитени от деца полипропиленови (PP) капачки и сушител от силикагел, съдържащи 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/809/001 – 007
EU/1/12/809/015
EU/1/12/809/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg мирабегрон (mirabegron).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Овални, жълти таблетки, с вдлъбнато релефно означение на логото на компанията и “355” от една и съща страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на неотложност, повишена честота на уриниране и/или инконтиненция при неотложност, които може да настъпят при възрастни пациенти със синдром на свръхактивен пикочен мехур (СПМ).

Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст)

Препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно, със или без храна.

Специални популации

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

Betmiga не е проучван при пациенти с терминално бъбречно заболяване (GFR < 15 ml/min/1,73 m² или при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа) или тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C) и затова той не се препоръчва за употреба при тези популации пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2)

Следната таблица дава препоръки за дневно дозиране при лица с бъбречна или чернодробна недостатъчност при отсъствие и наличие на мощни инхибитори на CYP3A (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

		Мощни инхибитори на CYP3A ⁽³⁾	
		Без инхибитор	С инхибитор
Бъбречна недостатъчност ⁽¹⁾	Лека	50 mg	25 mg
	Умерена	50 mg	25 mg
	Тежка	25 mg	Не се препоръчва
Чернодробна	Лека	50 mg	25 mg

недостатъчност ⁽²⁾	Умерена	25 mg	Не се препоръчва
1. Лека: GFR 60 до 89 ml/min/1,73 m ² ; умерена: GFR 30 до 59 ml/min/1,73 m ² ; тежка: GFR 15 до 29 ml/min/1,73 m ² . 2. Лека: Child-Pugh клас A; Умерена: Child-Pugh клас B. 3. Мощни инхибитори на CYP3A, вижте точка 4.5			

Пол

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пола.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на мирабегрон при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетката трябва да се приема веднъж дневно, с течност, да се поглъща цяла и да не се дъвче, разделя или натрошава.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна недостатъчност

Betmiga не е проучван при пациенти с терминално бъбречно заболяване (GFR <15 ml/min/1,73 m² или пациенти, нуждаещи се от хемодиализа) и затова не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) данните са ограничени; при тази популация се препоръчва редукция на дозата на 25 mg въз основа на фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). Betmiga не се препоръчва за употреба при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²), получаващи едновременно мощни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Чернодробна недостатъчност

Betmiga не е проучван при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C) и, затова, не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. Betmiga не се препоръчва за употреба при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh B), получаващи едновременно мощни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Хипертония

Betmiga не е оценяван при пациенти с тежка неконтролирана хипертония (систолично артериално налягане ≥ 180 mm Hg и/или диастолично артериално налягане ≥ 110 mm Hg); затова не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. Данните са ограничени при пациенти със стадий 2 хипертония (систолично артериално налягане ≥ 160 mm Hg или диастолично артериално налягане ≥ 100 mm Hg).

Пациенти с вроден или придобит удължен QT

Betmiga, в терапевтични дози, не показва клинично значимо удължаване на QT интервала при клинични проучвания (вж. точка 5.1). Въпреки това, тъй като в тези проучвания не са включвани пациенти с известна анамнеза за удължаване на QT или пациенти, които приемат

лекарствени продукти, за които в известно, че удължават QT интервала, ефектите на мирабегрон при тези пациенти не са известни. Когато се прилага мирабегрон на тези пациенти се изисква внимание.

Пациенти с обструкция на изхода на пикочния мехур и пациенти приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за СПМ

При пациенти приемащи мирабегрон е съобщено за уринарна задръжка за пациенти с обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ) и за пациенти приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за лечение на СПМ по време на постмаркетинговия опит. Контролирано клинично проучване за безопасност при пациенти с ОИПМ не показва повишена уринарна задръжка при пациенти лекувани с Betmiga; въпреки това Betmiga трябва да се прилага с внимание при пациенти с клинично значима ОИПМ. Betmiga трябва също да се прилага с внимание при пациенти, приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за лечение на СПМ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro данни

Мирабегрон се транспортира и метаболизира чрез разнообразни пътища. Мирабегрон е субстрат за цитохром Р450 (СYP) 3A4, СYP2D6, бутирилхолинестераза, уридиндифосфат-глюкоронилтрансфераза (UGT), ефлуксен транспортер Р-гликопротеин (Р-gr) и инфлуксни органични катионни транспортери (ОСТ) ОСТ1, ОСТ2, и ОСТ3. Проучвания на мирабегрон, като се използват човешки чернодробни микросоми и рекомбинантни човешки СYP ензими показват, че мирабегрон е умерен и време-зависим инхибитор на СYP2D6 и слаб инхибитор на СYP3A. Мирабегрон инхибира Р-gr-медириания лекарствен транспорт при високи концентрации.

In vivo данни

СYP2D6 полиморфизъм

СYP2D6 генетичният полиморфизъм има минимално влияние върху средната плазмена експозиция на мирабегрон (вж. точка 5.2). Взаимодействия на мирабегрон с познати СYP2D6 инхибитори не се очакват и не са проучвани. Не е необходима корекция на дозата на мирабегрон, когато се прилага с СYP2D6 инхибитори или при пациенти, които са слаби метаболитори на СYP2D6.

Взаимодействия лекарство-лекарство

Ефектът на едновременно приложени лекарствени продукти върху фармакокинетиката на мирабегрон и ефектът на мирабегрон върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти е изпитван в проучвания с еднократно и многократно прилагане. Повечето взаимодействия лекарство-лекарство са изпитвани, като се използва доза мирабегрон от 100 mg, приложен под формата на таблетка като перорална контролирана абсорбционна система (ОСАС). Проучванията за взаимодействия на мирабегрон с метопролол и с метформин, използват мирабегрон с незабавно освобождаване (IR) 160 mg.

Клинично значими лекарствени взаимодействия между мирабегрон и лекарствени продукти, които инхибират, индуцират или са субстрат на един от СYP изоензимите или транспортерите не са очакват, освен инхибиращ ефект на мирабегрон върху метаболизма на СYP2D6 субстратите.

Ефект на ензимни инхибитори

При здрави доброволци експозицията на мирабегрон (AUC) се увеличава 1,8-пъти при наличие на мощния инхибитор на СYP3A/Р-gr кетоконазол. Не е необходима корекция на дозата, когато Betmiga се комбинира с инхибитори на СYP3A и/или Р-gr. Освен това, при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (GFR 30 до 89 ml/min/1,73 m²) или лека чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас А), които получават едновременно мощни СYP3A

инхибитори, като итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин, препоръчителната доза е 25 mg веднъж дневно, със или без храна (вж. точка 4.2). Betmiga не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) или при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (Child-Pugh клас B), получаващи едновременно мощни инхибитори на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ефект на ензимни индуктори

Вещества, които са индуктори на CYP3A или на P-gr, намаляват плазмените концентрации на мирабегрон. Не е необходима корекция на дозата за мирабегрон, когато се прилага с терапевтични дози рифампицин или други CYP3A или P-gr индуктори.

Ефект на мирабегрон върху CYP2D6 субстрати

При здрави доброволци, инхибиторният потенциал на мирабегрон по отношение на CYP2D6 е умерен, а CYP2D6 активността се възстановява в рамките на 15 дни след спиране на мирабегрон. Многократното прилагане на мирабегрон с незабавно освобождаване веднъж дневно води до 90% увеличение на C_{max} и 229% увеличение на AUC на единична доза метопролол. Многократното прилагане на мирабегрон веднъж дневно води до 79% увеличение на C_{max} и 241% увеличение на AUC на единична доза дезипрамин.

Препоръчва се внимание, ако мирабегрон се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс и значимо метаболизирани от CYP2D6, като тиоридазин, тип 1C антиаритмични средства (напр. флекаинид, пропafenон) и трициклически антидепресанти (напр. имипрамин, дезипрамин). Препоръчва се също внимание, ако мирабегрон се прилага едновременно с CYP2D6 субстрати, които са с индивидуално титриране на дозата.

Ефект на мирабегрон върху транспортерите

Мирабегрон е слаб инхибитор на P-gr. Мирабегрон увеличава C_{max} и AUC на P-gr субстрата дигоксин, съответно с 29% и 27%, при здрави доброволци. При пациенти, които започват лечение с комбинация на Betmiga и дигоксин, в началото трябва да се назначи най-ниската доза дигоксин. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се проследяват и използват за титриране на дозата дигоксин, за да се получи желания клиничен ефект. Потенциалът за инхибиране на P-gr от мирабегрон трябва да се има предвид, когато Betmiga се комбинира с чувствителни P-gr субстрати, напр. дабигатран.

Други взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия, когато мирабегрон се прилага едновременно с терапевтични дози солифенацин, тамсулозин, варфарин, метформин или комбинирани перорални лекарствени продукти за контрацепция, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел. Не се препоръчва корекция на дозата.

Увеличението на експозицията на мирабегрон поради взаимодействия лекарство-лекарство може да се свърже с увеличение на пулсовата честота.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Налични са ограничени данни за приложение на Betmiga при бременни. Проучвания с животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Betmiga не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Мирабегрон се екскретира в млякото при гризачи и затова се предполага, че е наличен в кърмата при хора (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания, за да се оцени влиянието на мирабегрон върху отделянето на кърма при хора, неговото наличие в кърмата при хора или неговите ефекти върху кърмачето.

Betmiga не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Няма свързани с лечението ефекти на мирабегрон върху фертилитета при животни (вж. точка 5.3). Ефектът на мирабегрон върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Betmiga не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Betmiga е оценена при 8 433 пациенти със СПМ, от които 5 648 получават поне една доза мирабегрон в клинична програма фаза 2/3, а 622 пациенти получават Betmiga за поне 1 година (365 дни). При трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, 88% от пациентите завършват лечението с Betmiga, а 4% от пациентите го преустановяват поради нежелани ефекти. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест.

Най-честите нежелани лекарствени реакции съобщавани при пациенти, лекувани с Betmiga 50 mg, по време на трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, са тахикардия и инфекции на пикочните пътища. Честотата на тахикардия е 1,2% при пациенти, получаващи Betmiga 50 mg. Тахикардията води до преустановяването му при 0,1% от пациентите, получаващи Betmiga 50 mg. Честотата на инфекции на пикочните пътища е 2,9% при пациенти, получаващи Betmiga 50 mg. Инфекциите на пикочните пътища не водят до преустановяването му при нито един от пациентите, получаващи Betmiga 50 mg. Сериозните нежелани реакции включват предсърдно мъждене (0,2%).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на 1-годишното (дългосрочно) проучване с активна контрола (мускаринов антагонист) са подобни по тип и тежест на тези, наблюдавани през трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблицата по-долу отразява нежеланите реакции, наблюдавани с мирабегрон при три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

Честотата на нежелани реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечестии ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища	Вагинална инфекция Цистит	
Нарушения на очите			Оток на клепачите
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Сърцебиене Предсърдно мъждене	
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия Гастрит	Оток на устните
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария Обрив Макулозен обрив Папулозен обрив Сърбеж	Левкоцитокластичен васкулит Пурпура Ангиедем*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Оток на става	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Вулвовагинален сърбеж	
Изследвания		Повишено артериално налягане Повишена GGT Повишена AST Повишена ALT	

*наблюдавани по време на постмаркетинговия опит

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Мирабегрон е прилаган на здрави доброволци в еднократни дози до 400 mg. Съобщените нежелани събития, при тази доза, включват сърцебиене (1 от 6 участници и повишена пулсова честота, надвишаваща 100 удара в минута (bpm) (3 от 6 участници). Многократно прилагане на мирабегрон до 300 mg дневно за 10 дни показва увеличение на пулсовата честота и систоличното артериално налягане, когато се прилага на здрави доброволци.

Лечението при предозиране трябва да е симптоматично и поддържащо. В случай на предозиране се препоръчва проследяване на пулсовата честота, артериалното налягане и ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, спазмолитици, действащи върху пикочните пътища, АТС код: G04BD12.

Механизъм на действие

Мирабегрон е мощен и селективен бета 3-адренорецепторен агонист. Мирабегрон показва релаксиране на гладката мускулатура на пикочен мехур в изолирани тъкани на плъхове и хора, повишава концентрациите на цикличен аденозин монофосфат (сАМР) в тъкан от пикочен мехур на плъх и показва отпускащ ефект по отношение на пикочния мехур при модели на функция на пикочния мехур при плъхове. Мирабегрон повишава средния отделен обем на едно уриниране и намалява честотата на непродуктивните контракции, без да повлиява налягането на отделяне или остатъчната урина при модели на свръхактивност на пикочния мехур при плъхове. При модели при маймуни, мирабегрон показва намалена честота на уриниране. Тези резултати показват, че мирабегрон подобрява функцията за съхранение на урина чрез стимулиране на бета 3-адренорецепторите в пикочния мехур.

По време на фазата на съхранение на урина, когато урината се натрупва в пикочния мехур, преобладава стимулацията на симпатиковите нерви. От нервните окончания се отделя норадреналин, водещ предимно до активиране на бета-адренорецепторите в мускулатурата на пикочния мехур и следва отпускане на гладката мускулатура на пикочния мехур. По време на фазата на отделяне на урина, пикочният мехур е предимно под контрола на парасимпатиковата нервна система. Ацетилхолинът, освободен от тазовите нервни окончания, стимулира холинергичните M2 и M3 рецептори, включително контракциите на пикочния мехур. Активирането на M2 пътя също инхибира бета 3-адренорецепторно идуцираното повишение на сАМР. Следователно бета 3-адренорецепторното стимулиране не трябва да повлиява на процеса на отделяне. Това е потвърдено при плъхове с парциална уретрална обструкция, където мирабегрон намалява честотата на непродуктивните контракции без да се засяга отделения обем на едно уриниране, налягането на отделяне или обема на остатъчната урина.

Фармакодинамични ефекти

Уродинамика

Betmiga при дози от 50 mg и 100 mg веднъж дневно за 12 седмици при мъже със симптоми от страна на долните пикочни пътища (СДПП) и обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ) не показва ефект по отношение на параметрите при цистометрия и е безопасен, и с добра поносимост. Ефектите на мирабегрон върху максималната скорост на потока и детрузорното налягане при максимална скорост на потока са оценени в това уродинамично проучване, включващо 200 пациенти от мъжки пол със СДПП и ОИПМ. Приложението на мирабегрон в дози от 50 mg и 100 mg веднъж дневно за 12 седмици не повлиява негативно максималната скорост на потока или детрузорното налягане при максимална скорост на потока. В това проучване с пациенти мъже със СДПП/ОИПМ, адаптираната средна (SE) промяна от изходно ниво до края на лечението по отношението на остатъчния обем след отделяне (ml) е 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) за групите на лечение с плацебо, мирабегрон 50 mg и мирабегрон 100 mg.

Ефект върху QT интервала

Betmiga в дози от 50 mg или 100 mg няма ефект по отношение на QT интервала, индивидуално коригиран за сърдечна честота (QTcI интервал), когато се оценява по пол или в групата като цяло.

QT проучване за лекарство-индуцирани ефекти върху сърдечната реполяризация (Thorough QT (TQT) study) (n = 164 здрави мъже и n = 153 здрави жени доброволци на средна възраст

33 години) оценява ефекта от многократно перорално прилагане на мирабегрон в показаната доза (50 mg веднъж дневно) и две супратерапевтични дози (100 и 200 mg веднъж дневно), върху QTcI интервала. Двете супратерапевтични дози представляват съответно приблизително 2,6- и 6,5-пъти експозицията на терапевтичната доза. Еднократна доза 400 mg моксифлоксацин е използвана като положителна контрола. Всяко дозово ниво на мирабегрон и моксифлоксацин е оценявано в отделно рамо на лечение, включващо плацебо-контрола (паралелен кръстосан дизайн). Както за мъжете, така и за жените, приели мирабегрон 50 mg и 100 mg, горната граница на едностранния 95%-ен доверителен интервал не надвишава 10 msec във всяка времева точка за най-голямата, отнесена към времето средна разлика спрямо плацебо по отношение на QTcI интервала. При жени, приели мирабегрон в доза 50 mg, средната разлика спрямо плацебо по отношение на QTcI интервала на 5-ия час след приема е 3,67 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI 5,72 msec). При мъже, разликата е 2,89 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI 4,90 msec). При доза мирабегрон 200 mg, QTcI интервалът не надвишава 10 msec във всяка времева точка при мъже, докато при жените горната граница на 95%-ния доверителен интервал надвишава 10 msec между 0,5–6-я час, с максимална разлика от плацебо на 5-ия час, когато средният ефект е 10,42 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI 13,44 msec). Резултатите за QTcF и QTcIf са в съответствие с QTcI.

В това TOT проучване, мирабегрон повишава дозозависимо сърдечната честота на ЕКГ в изпитвания дозов диапазон от 50 mg до 200 mg. Максималната средна разлика спрямо плацебо в сърдечната честота е в рамките на 6,7 bpm с мирабегрон 50 mg до 17,3 bpm с мирабегрон 200 mg при здрави лица.

Ефект върху пулсовата честота и кръвното налягане при пациенти с СПМ

При пациенти с СПМ (средна възраст 59 години), в хода на три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, получаващи Betmiga 50 mg веднъж дневно, е наблюдавано повишение в средната разлика спрямо плацебо от приблизително 1 bpm за пулсова честота и приблизително 1 mm Hg или по-малко за систолично артериално налягане/диастолично артериално налягане (SBP/DBP). Промените в пулсовата честота и артериалното налягане са обратими след спиране на лечението.

Ефект върху вътреочното налягане (ВОН)

Мирабегрон 100 mg веднъж дневно не повишава ВОН при здрави лица след 56 дни лечение. При фаза 1 проучване за оценяване на ефекта на мирабегрон върху ВОН чрез апланационна тонометрия по Goldmann при 310 здрави лица, доза Betmiga 100 mg показва не по-малка ефикасност спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка за разлика между лечението по отношение на средна промяна от изходно ниво до ден 56 в средното ВОН на лицата; горната граница на двустранния 95%-ен CI за разлика между лечението, мирабегрон 100 mg и плацебо, е 0,3 mm Hg.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Betmiga е оценена в три фаза 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания за лечение на свръхактивен пикочен мехур със симптоми на неотложност и често уриниране, със или без инконтиненция. Включени са пациенти, жени (72%) и мъже (28%), на средна възраст 59 години (между 18 – 95 години). Популацията в проучването се състои от приблизително 48% пациенти без предходно антиму斯卡риново лечение, както и приблизително 52% пациенти, лекувани преди това с антиму斯卡ринови лекарствени продукти. В едно проучване 495 пациенти са получили активна контрола (толтередин с удължено освобождаване).

Комбинираните първични крайни точки за ефикасност са (1) промяна от изходно ниво до края на лечението в средния брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа и (2) промяна от изходно ниво до края на лечението в средния брой уринирания за 24 часа въз основа на 3-дневен дневник за уриниране. Мирабегрон показва статистически значимо по-голямо подобрене в сравнение с плацебо за двете комбинирани първични крайни точки, както и по отношение на вторичните крайни точки (вж. Таблицы 1 и 2).

Таблица 1: Комбинирани първични и избрани вторични крайни точки за ефикасност в края на лечението от сборни проучвания

Параметър	Сборни проучвания (046, 047, 074)	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Комбинирана първична)		
n	878	862
Средно изходно ниво	2,73	2,71
Средна промяна от изходното ниво†	-1,10	-1,49
Средна разлика спрямо плацебо† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-стойност	--	<0,001#
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS) (Комбинирана първична)		
n	1 328	1 324
Средно изходно ниво	11,58	11,70
Средна промяна от изходното ниво †	-1,20	-1,75
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-стойност	--	<0,001#
Среден обем отделена урина (ml) на уриниране (FAS) (Вторична)		
n	1 328	1 322
Средно изходно ниво	159,2	159,0
Средна промяна от изходното ниво †	9,4	21,4
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-стойност	--	<0,001#
Средно ниво на неотложност (FAS) (Вторична)		
n	1 325	1 323
Средно изходно ниво	2,39	2,42
Средна промяна от изходното ниво †	-0,15	-0,26
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-стойност	--	<0,001#
Среден брой на епизоди на инконтиненция при неотложност за 24 часа (FAS-I) (Вторична)		
n	858	834
Средно изходно ниво	2,42	2,42
Средна промяна от изходното ниво †	-0,98	-1,38
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-стойност	--	<0,001#
Среден брой на епизоди с неотложност степени 3 или 4 за 24 часа (FAS) (Вторична)		
n	1 324	1 320
Средно изходно ниво	5,61	5,80
Средна промяна от изходното ниво †	-1,29	-1,93
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-стойност	--	<0,001#
Удовлетвореност от лечението – визуална аналогова скала (FAS) (Вторична)		
n	1 195	1 189
Средно изходно ниво	4,87	4,82
Средна промяна от изходното ниво †	1,25	2,01
Средна разлика спрямо плацебо † (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-стойност	--	<0,001*

Сборните проучвания се състоят от проучвания 046 (Европа/Австралия), 047 (Северна Америка [NA]) и 074 (Европа/NA).

† Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол и проучване.

* Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 без мултиплицитно адаптиране.

Статистически значимо, превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

FAS: група за пълен анализ, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарствата в двойносляпото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

CI: доверителен интервал

Таблица 2: Комбинирани първични и избрани вторични крайни точки за ефикасност в края на лечението за проучвания 046, 047 и 074

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Комбинирана първична)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Средно изходно ниво	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Средна промяна от изходното ниво †	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Доверителен Интервал	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p- стойност	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS) (Комбинирана първична)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Средно изходно ниво	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Средна промяна от изходното ниво †	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Доверителен Интервал	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p- стойност	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Среден обем отделена урина (ml) на уриниране (FAS) (Вторична)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Средно	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
изходно ниво							
Средна промяна от изходното ниво †	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Средна разлика спрямо плацебо †	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% Доверителен Интервал	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p- стойност	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Средно ниво на неотложност (FAS) (Вторична)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Средно изходно ниво	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Средна промяна от изходното ниво †	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Доверителен Интервал	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p- стойност	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Среден брой на епизоди на инконтиненция при неотложност за 24 часа (FAS-I) (Вторична)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Средно изходно ниво	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Средна промяна от изходното ниво †	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Доверителен Интервал	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p- стойност	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Среден брой на епизоди с неотложност степени 3 или 4 за 24 часа (FAS) (Вторична)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Средно изходно ниво	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Средна промяна от изходното	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
ниво †							
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Доверителен Интервал	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p- стойност	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Удовлетвореност от лечението – визуална аналогова скала (FAS) (Вторична)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Средно изходно ниво	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Средна промяна от изходното ниво †	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Средна разлика спрямо плацебо †	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Доверителен Интервал	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p- стойност	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол и географски регион.

* Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 без мултиплицитно адаптиране.

Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

‡ Статистически незначимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

FAS: група за пълен анализ, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарствата в двойно слепото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

Betmiga 50 mg веднъж дневно е ефективен в първата измерена времева точка на седмица 4 и ефикасността се запазва през 12-седмичния период на лечение. Рандомизирано, с активна контрола, дългосрочно проучване показва, че ефикасността се запазва в продължение на едногодишен период на лечение.

Субективно подобрение при измерване на качество на живот, свързано със здравето

При три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, лечението на симптомите на СПМ с мирабегрон веднъж дневно води до статистически значимо подобрение в сравнение с плацебо по отношение на следните показатели за качество на живот, свързано със здравето: удовлетвореност от лечението и притеснителна симптоматика.

Ефикасност при пациенти със или без предхождащо антимускариново лечение на СПМ

Доказана е ефикасност при пациенти със или без предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ. Освен това мирабегрон показва ефикасност при пациенти, които преди са спрели антиму斯卡риновото лечение на СПМ поради недостатъчен ефект (виж Таблица 3).

Таблица 3: Комбинирани първични крайни точки за ефикасност при пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ

Параметър	Сборни поучвания (046, 047, 074)		Проучване 046		
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg
Пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ					
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Средно изходно ниво	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Средна промяна от изходното ниво †	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% Доверителен Интервал	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Средно изходно ниво	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Средна промяна от изходното ниво †	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% Доверителен Интервал	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ, което е спряно поради недостатъчен ефект					
Среден брой на епизоди на инконтиненция за 24 часа (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Средно изходно ниво	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Средна промяна от изходното ниво †	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% Доверителен Интервал	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS)					
n	466	464	155	160	155
Средно изходно ниво	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Средна промяна от изходното ниво †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Средна разлика спрямо плацебо †	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% Доверителен Интервал	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Сборните проучвания се състоят от проучвания 046 (Европа / Австралия), 047 (Северна Америка [NA]) и 074 (Европа / NA).

† Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол, проучване, субгрупа и субгрупа по взаимодействие на лечението при сборни проучвания и средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол, географски регион, субгрупа и субгрупа по взаимодействие на лечението при проучване 046.

FAS: група за пълен анализ, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарствата в двойно слепото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vemiga в една или повече подгрупи на педиатричната популация при “Лечение на идиопатичен свръхактивен пикочен мехур” и “Лечение на неврогенна детрузорна свръхактивност” (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на мирабегрон при здрави доброволци мирабегрон се абсорбира и достига пикови плазмени концентрации (C_{max}) между 3 и 4 часа. Абсолютната бионаличност се увеличава от 29% при доза от 25 mg до 35% при доза от 50 mg. В дозовия диапазон средните C_{max} и AUC се увеличават повече от дозопропорционално. В цялата популация мъже и жени, при 2-кратно увеличение на дозата от 50 mg до 100 mg мирабегрон, C_{max} и AUC_{tau} се повишават съответно с приблизително 2,9- и 2,6-пъти, докато при 4-кратно повишение при доза от 50 mg до 200 mg мирабегрон, C_{max} и AUC_{tau} се повишават с приблизително 8,4 и 6,5 пъти.

Концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 7 дни при еднократно дневно приложение на мирабегрон. След еднократно дневно приложение, плазмената експозиция на мирабегрон в стационарно състояние е приблизително два пъти по-висока от тази, наблюдавана след прилагане на едноразова доза.

Ефект на храната върху абсорбцията

Едновременното приложение на таблетка 50 mg с богата на мазнини храна намалява C_{max} и AUC на мирабегрон съответно с 45% и 17%. Храна, бедна на мазнини, намалява C_{max} и AUC на мирабегрон съответно с 75% и 51%. При фаза 3 проучвания, мирабегрон е приложен със или без храна и е показал както безопасност, така и ефикасност. Следователно, мирабегрон може да се приема със или без храна в препоръчителната доза.

Разпределение

Мирабегрон се разпределя екстензивно. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е приблизително 1 670 l. Мирабегрон се свързва (приблизително 71%) с плазмените протеини при хора и показва умерен афинитет към албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Мирабегрон се разпределя в еритроцитите. *In vitro* концентрациите на ^{14}C -мирабегрон в еритроцитите са около 2-пъти по-високи отколкото в плазмата.

Биотрансформация

Мирабегрон се метаболизира чрез разнообразни пътища, включително деалкилиране, оксидиране, (директно) глюкурониране и амидна хидролиза. Мирабегрон е главния циркулиращ компонент след еднократна доза ^{14}C -мирабегрон. В човешка плазма се наблюдават два главни метаболита; и двата са фаза 2 глюкурониди, представляващи 16% и 11% от общата експозиция. Тези метаболити не са фармакологично активни.

Въз основа на *in vitro* проучванията, мирабегрон е малко вероятно да инхибира метаболизма на едновременно приложени лекарствени продукти, метаболизиращи от следните цитохром Р450 ензими: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1, тъй като мирабегрон не инхибира активността на тези ензими при клинично значими концентрации. Мирабегрон не индуцира CYP1A2 или CYP3A. Мирабегрон се прогнозира, че не предизвиква клинично значимо инхибиране на ОСТ-медирания лекарствен транспорт.

Въпреки че *in vitro* проучванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в оксидативния метаболизъм на мирабегрон, *in vivo* резултатите показват, че тези изоензими играят ограничена роля в цялостното елиминиране. *In vitro* и *ex vivo* проучвания са показали включването на бутирилхолинестеразата, UGT и вероятно алкохолдехидрогеназата (ADH) в метаболизирането на мирабегрон, в допълнение на CYP3A4 и CYP2D6.

CYP2D6 полиморфизъм

При здрави лица, които са генотипно лоши метаболизатори на CYP2D6 субстрати (използвани като сурогат за CYP2D6 инхибиране), средните C_{max} и AUC_{inf} на еднократна доза от 160 mg мирабегрон във форма с незабавно освобождаване (IR) са 14% и 19% по-високи отколкото при екстензивните метаболизатори, което показва, че CYP2D6 генетичният полиморфизъм има минимално влияние върху средната плазмена експозиция на мирабегрон. Взаимодействия на мирабегрон с известни CYP2D6 инхибитори не се очакват и не са проучвани. Не е необходимо адаптиране на дозата мирабегрон, когато се прилага с CYP2D6 инхибитори или при пациенти, които са слаби метаболизатори на CYP2D6.

Елиминиране

Общият телесен клирънс (CL_{tot}) от плазма е приблизително 57 l/h. Терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 50 часа. Бъбречният клирънс е приблизително 13 l/h, което съответства на около 25% от CL_{tot} . Бъбречното елиминиране на мирабегрон е главно чрез активна тубулна секреция заедно с гломерулната филтрация. Бъбречната екскреция на непроменен мирабегрон е дозозависима и е в границите от приблизително 6,0% след дневна доза от 25 mg до 12,2% след дневна доза от 100 mg. След приложение на 160 mg ^{14}C -мирабегрон на здрави доброволци, приблизително 55% от радиоактивния маркер се възстановяват в урината, а 3% в изпражненията. Непромененият мирабегрон представлява 45% от радиоактивността в урината, което показва наличието на метаболити. Непромененият мирабегрон представлява по-голямата част от радиоактивността във фекаса.

Възраст

C_{max} и AUC на мирабегрон и неговите метаболити след многократни перорални дози при доброволци в старческа възраст (≥ 65 години) са подобни на тези при млади доброволци (18-45 години).

Пол

C_{max} и AUC са приблизително 40% до 50% по-високи при жени отколкото при мъже. Половите различия в C_{max} и AUC се приписват на разлики в телесното тегло и бионаличността.

Раса

Фармакокинетиката на мирабегрон не се повлиява от расата.

Бъбречно увреждане

След приложение на еднократна доза от 100 mg Betmiga при доброволци с леко бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 60 до 89 ml/min/1,73 m²), средните C_{max} и AUC на мирабегрон се повишават с 6% и 31% в сравнение с доброволци с нормална бъбречна функция. При

доброволци с умерено бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 30 до 59 ml/min/1,73 m²), C_{max} и AUC се увеличават съответно с 23% и 66%. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 15 до 29 ml/min/1,73 m²), средните стойности на C_{max} и AUC са 92% и 118% по-високи. Мирабегрон не е проучван при пациенти с терминално бъбречно заболяване (GFR < 15 ml/min/1,73 m² или при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа).

Чернодробно увреждане

След приложение на еднократна доза от 100 mg Betmiga на доброволци с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A), средните C_{max} и AUC на мирабегрон се увеличават с 9% и 19%, в сравнение с доброволци с нормална чернодробна функция. При доброволци с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), средните стойности на C_{max} и AUC са 175% и 65% по-високи. Мирабегрон не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания са определили таргетни органи за токсичност, които са в съответствие с клиничните наблюдения. Преходно повишение на чернодробните ензими и промени в хепатоцитите (некроза и намаление на гликогенните частици) са наблюдавани при плъхове. Повишение в сърдечната честота се наблюдава при плъхове, зайци, кучета и маймуни. Проучванията за генотоксичност и карциногенност не показват генотоксичен или карциногенен потенциал *in vivo*.

Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при сублетални дози (еквивалентната доза при хора е 19-пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора (MHRD)). Основните находки при проучвания на ембриофеталното развитие при зайци включват малформации на сърцето (дилатирана аорта, кардиомегалия) при системна експозиция, 36-пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD. В допълнение, малформации на белия дроб (липсващ акцесорен лоб на белия дроб) и повишена постимплантационна загуба са наблюдавани при зайци при системна експозиция 14 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD, докато при плъхове са забелязани обратими ефекти върху осификацията (плаващи ребра, забавена осификация, намален брой на осифицираните стернални сегменти, метакрпални или метатарзални кости) при системна експозиция 22 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD. Наблюдаваната ембриофетална токсичност настъпва при дози, свързани с токсичност за майката. Доказано е, че кардиоваскуларните малформации, наблюдавани при зайци, са медирирани чрез активиране на бета 1-адренорецепторите.

Фармакокинетичните проучвания, проведени с радиомаркиран мирабегрон, показват, че основното съединение и/или неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове при нива, които са приблизително 1,7 пъти по-високи от плазмените нива 4 часа след приложение (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Макроголи

Хидроксипропилцелулоза

Бутилхидрокситолуен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Макрогол

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след отваряне на бутилката: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.6 Вид и съдържание на опаковката

Alu-Alu блистери в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 или 200 таблетки.
HDPE бутилки със защитени от деца полипропиленови (PP) капачки и сушител от силикагел, съдържащи 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/809/008 – 014
EU/1/12/809/017
EU/1/12/809/018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
20 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване
200 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетката цяла. Не я разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Пеорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

betmiga 25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
20 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване
200 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетката цяла. Не я разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Пеорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

betmiga 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетката цяла. Не я разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Пеорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 6 месеца след отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/809/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

betmiga 25 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетката цяла. Не я разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Пеорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 6 месеца след отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/809/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

betmiga 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетката цяла. Не я разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Пеорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 6 месеца след отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/809/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ПЪРВИЧНИТЕ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

90 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетката цяла. Не я разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Пеорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да се използва до 6 месеца след отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/809/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване

Мирабегрон (Mirabegron)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Betmiga и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Betmiga
3. Как да приемате Betmiga
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Betmiga
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Betmiga и за какво се използва

Betmiga съдържа активното вещество мирабегрон. Той отпуска мускулатурата на пикочния мехур (така наречен бета 3-адренорецепторен агонист), който намалява активността на свръхактивния пикочен мехур и лекува съпътстващите симптоми.

Betmiga се използва за лечение на симптомите на свръхактивен пикочен мехур като:

- внезапна необходимост за изпразване на пикочния мехур (наречено неотложност)
- необходимост за изпразване на пикочния мехур по-често от обичайното (наречено повишена честота на уриниране)
- неспособност за контрол кога да се изпразни пикочния мехур (наречено инконтиненция при неотложност)

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Betmiga

Не приемайте Betmiga:

- ако сте алергични към мирабегрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Betmiga:

- ако имате затруднение при изпразването на пикочния мехур или имате слаба струя урина, или ако приемате други лекарства за свръхактивен пикочен мехур като антихолинергични лекарства
- ако имате бъбречни или чернодробни проблеми. Вашият лекар може да сметне за необходимо да намали Вашата доза или може да Ви каже да не използвате Betmiga, особено ако приемате други лекарства като итраконазол, кетоконазол, ритонавир или кларитромицин. Информирайте Вашия лекар за лекарствата, които приемате.
- ако имате много високо, неконтролирано кръвно налягане.
- ако имате нарушение в ЕКГ (запис на сърцето) познато като удължаване на QT интервала или ако приемате някакво лекарство, за което е известно че причинява това, като
 - лекарства, използвани при нарушен сърдечен ритъм като хинидин, соталол, прокаинамид, ибутилид, флекаинид, дофетилид и амиодарон;
 - лекарства, използвани при алергичен ринит;
 - антипсихотични лекарства (лекарства за психично заболяване) като тиоридазин, мезоридазин, халоперидол и хлорпромазин;
 - антибиотици като пентамидин, моксифлоксацин, еритромицин и кларитромицин.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като безопасността и ефикасността на Betmiga при тази възрастова група не са установени.

Други лекарства и Betmiga

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Betmiga може да повлияе на начина на действие на други лекарства, както и други лекарства може да повлияят на действието на това лекарство.

- Информирайте Вашия лекар, ако използвате тиоридазин (лекарство за психично заболяване), пропафенон или флекаинид (лекарства за нарушен сърдечен ритъм), имипрамин или дезимипрамин (лекарства, използвани при депресия). Тези специфични лекарства може да изискват корекция на дозата от Вашия лекар.
- Информирайте Вашия лекар, ако използвате дигоксин (лекарство за сърдечна недостатъчност или нарушен сърдечен ритъм). Кръвните нива на това лекарство се измерват от Вашия лекар. Ако кръвните нива са извън границите, Вашият лекар може да коригира дозата на дигоксин.
- Информирайте Вашия лекар, ако използвате дабигатран етексилат (лекарство, което се използва за понижаване на риска от запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек при възрастни с нарушения на сърдечния ритъм (предсърдно мъждене) и допълнителни рискови фактори). Това лекарство може да изисква корекция на дозата от Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, не трябва да употребявате Betmiga.

Ако кърмите, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате това лекарство. Вероятно е това лекарство да преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да приемате Betmiga или да кърмите. Вие не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Няма информация, която да предполага, че това лекарство повлиява на Вашата способност за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Betmiga

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка от 50 mg през устата веднъж дневно. Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, може да се наложи Вашият лекар да намали дозата Ви до една таблетка от 25 mg през устата веднъж дневно. Трябва да приемате това лекарство с течности и да поглъщате таблетката цяла. Недейте да раздробявате или дъвчете таблетката. Betmiga може да се приема със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Betmiga

Ако сте приели повече таблетки отколкото Ви е казано да приемате или ако някой случайно е приел Вашите таблетки, незабавно се консултирайте с Вашия лекар, фармацевт или болница.

Симптомите на предозиране може да включват сърцебиене, повишена пулсова честота или повишено кръвно налягане.

Ако сте пропуснали да приемете Betmiga

Ако пропуснете да приемете Вашето лекарство, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро след като си спомните. Ако са останали по-малко от 6 часа преди Вашата следваща доза, пропуснете дозата и продължете да приемате Вашето лекарство в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали няколко дози, информирайте Вашия лекар и следвайте дадения Ви съвет.

Ако сте спрели приема на Betmiga

Не спирайте по-рано лечението с Betmiga, ако не виждате незабавен ефект. Вашият пикочен мехур може да има нужда от малко време да се адаптира. Вие трябва да продължите приема на Вашите таблетки. Не спирайте да ги приемате, когато състоянието на пикочния Ви мехур се подобри. Спирането на лечението може да доведе до повторна поява на симптомите на свръхактивен пикочен мехур.

Не спирайте приема на Betmiga без първоначална консултация с Вашия лекар, тъй като може да се възобновят симптомите на свръхактивен пикочен мехур.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции може да включват неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене). Това е нечеста нежелана реакция (може да засегне до 1 на 100 души), но ако настъпи тази реакция, незабавно спрете приема на лекарството и потърсете спешна медицинска консултация.

Другите нежелани реакции включват:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Повишена сърдечна честота (тахикардия)
- Инфекция на пътищата, по които преминава урината (инфекции на пикочните пътища)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Инфекция на пикочния мехур (цистит)
- Сърцебиене (палпитации)
- Вагинална инфекция
- Лошо храносмилане (диспепсия)
- Инфекция на стомаха (гастрит)
- Оток на ставите
- Сърбеж на вулвата или влагалището (вулвовагинален пруритус)
- Повишено кръвно налягане
- Повишени чернодробни ензими (GGT, AST и ALT).
- Сърбеж, обрив или копривна треска (уртикария, обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, пруритус)

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Оток на клепачите (едем на клепачите)
- Оток на устните (едем на устните)
- Оток на по-дълбоките слоеве на кожата, причинен от натрупана течност, който може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото, и може да причини затруднения в дишането (ангиоедем)
- Малки лилави петна по кожата (пурпура)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо основно кожата (левкоцитокластичен васкулит).

Betmiga може да увеличи вероятността за неспособност за изпразване на пикочния мехур, ако имате запушване на изхода на пикочния мехур или ако приемате други лекарства за лечение на свръхактивен пикочен мехур. Информирайте Вашия лекар веднага, ако не можете да изпразните пикочния си мехур.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Betmiga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или бутилката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

След първото отваряне на бутилката, таблетките може да се съхраняват в продължение на 6 месеца.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Betmiga

- Активното вещество е мирабегрон. Всяка таблетка съдържа 25 mg или 50 mg мирабегрон.
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: макроголи, хидроксипропилцелулоза, бутилхидрокситолуен, магнезиев стеарат
Филмово покритие: хипромелоза, макрогол, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) (само таблетка от 25 mg).

Как изглежда Betmiga и какво съдържа опаковката

Betmiga 25 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване са овални, кафяви филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение на логото на компанията и “325” от една и съща страна.

Betmiga 50 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване са овални, жълти филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение на логото на компанията и “355” от една и съща страна.

Betmiga е наличен в блистери от алуминий-алуминий в кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 или 200 таблетки, и в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитени от деца капачки, съдържащи 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна. Бутилката може да не е налична във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Dānija
Tel.: +45 4343 0355

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: +420 236 080300

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 02 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma a/s
Dānija
Tel: +45 4343 0355

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката 12/2012.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Приложение IV

**Научни заключения и основания препоръчващи промяната в условията на
разрешението за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за Betmiga, научните заключения на PRAC са следните:

ПРУ представя в ПАДБ информация за 42 случая, извлечени след търсене, използвайки стандартизиран въпросник на MedDRA (Standardised MedDRA Queries (SMQs)) за ангиоедем в базата данни на ПРУ. Въз основа на допълнителен анализ в базата данни Eudravigilance, PRAC идентифицира четири случая, докладващи ангиоедем, като предпочитан термин и намират 12 случая съобщаващи за оток на устните, 9 случая съобщаващи за оток на лицето, 8 случая, съобщаващи за оток на езика и 4 случая съобщаващи за оток на фарингса. Оток на устните, подуване на устните и оток на езика, изпълняват критериите за диспропорционалност. Настоящата основна информация за безопасност на компанията относно мирабегрон не включва изрично ангиоедем като нежелана лекарствена реакция в КХП, точка 4.8. „Нежелани лекарствени реакции”. Въпреки това, термините уртикария и обрив са посочени като нечести НЛР. В допълнение, оток на езика и клепачите на очите са включени като редки нежелани реакции. PRAC отбелязва, че в кличните проучвания до сега не е наблюдаван ангиоедем.

След анализиране на описанието на намерените случаи и имайки предвид факта, че свръхчувствителността е важен идентифициран риск в RMP на мирабегрон, а уртикарията, отокът на устните и отокът на клепачите на очите са посочени като нежелани реакции в КХП, PRAC счита, че промените в информацията за продукта дават основание да се включи ангиоедем с категория на честота „редки” в раздел 4.8 на КХП и съответните раздели на ЛП .

Затова, от гледна точка на научните данни за ангиоедем, PRAC счита, че промените в информацията за продукта са основателни. CHMP е съгласен с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението за употреба

Въз основа на научните заключения за Betmiga CHMP считат, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт, съдържащ активното вещество МИРАБЕГРОН, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчват промяна в условията на разрешението за употреба.