

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 25 mg mirabegronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Owalna, brązowa tabletka, z wytłoczonym logo firmy i symbolem “325” po tej samej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłymi parciami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (*ang. Overactive bladder, OAB*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Produktu leczniczego Betmiga nie badano u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pc lub pacjenci wymagający hemodializy) czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane dawki dobowe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, gdy stosuje się silne inhibitory CYP3A i gdy się ich nie stosuje (patrz również punkt 4.4, 4.5 i 5.2).

		Silne inhibitory CYP3A ⁽³⁾	
		Bez inhibitora	Z inhibitorem
Zaburzenia czynności nerek ⁽¹⁾	Łagodne	50 mg	25 mg
	Umiarkowane	50 mg	25 mg
	Ciężkie	25 mg	Nie zalecane

Zaburzenia czynności wątroby ⁽²⁾	Łagodne	50 mg	25 mg
	Umiarkowane	25 mg	Nie zalecane
1.	Łagodne: GFR od 60 ml/min/1,73 m ² pc. do 89 ml/min/1,73 m ² pc.; umiarkowane: GFR od 30 ml/min/1,73 m ² pc. do 59 ml/min/1,73 m ² pc.; ciężkie: GFR od 15 ml/min/1,73 m ² pc. do 29 ml/min/1,73 m ² pc.		
2.	Łagodne: klasa A wg skali Child-Pugh; umiarkowane: klasa B wg skali Child-Pugh.		
3.	Silne inhibitory CYP3A, patrz punkt 4.5		

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku do 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletkę należy przyjmować raz na dobę. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²pc. lub pacjenci wymagający hemodializy), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m²pc. do 29 ml/min/1,73 m²pc.) są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Betmiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m²pc. do 29 ml/min/1,73 m²pc.), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5)

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh B), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5).

Nadciśnienie tętnicze

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Betmiga u pacjentów z ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mmHg), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mmHg).

Pacjenci z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Betmiga, w dawkach terapeutycznych, nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże, ze względu na to, że pacjenci z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT nie byli włączeni do tych badań, działanie mirabegronu u tych pacjentów nie jest znane. Należy zachować ostrożność stosując mirabegron u tych pacjentów.

Pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego i pacjenci przyjmujący leki antymuskarynowe w leczeniu OAB

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów przyjmujących mirabegron, w grupie pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. *Bladder Outlet Obstruction*, BOO) i u pacjentów przyjmujących leki antymuskarynowe w leczeniu OAB, zgłaszano zatrzymanie moczu. Kontrolowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzone u pacjentów z BOO nie wykazało zwiększenia występowania zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Betmiga. Tym niemniej, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów z istotnym klinicznie BOO. Należy również zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów przyjmujących leki antymuskarynowe w leczeniu OAB.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane pochodzące z badań *in vitro*

Istnieje wiele szlaków transportu i metabolizmu mirabegronu. Mirabegron jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylocholinoesterazy, urydyno-difosfo-glukuronozylotransferazy (UGT), transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp) oraz nośników kationów organicznych (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Badania mirabegronu z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych ludzkich enzymów cytochromu P450 wykazały, że mirabegron jest umiarkowanym i zmiennym w czasie inhibitorem CYP2D6 i słabym inhibitorem CYP3A. W dużych stężeniach mirabegron hamował transport produktów leczniczych za pośrednictwem glikoproteiny P.

Dane pochodzące z badań *in vivo*

Polimorfizm CYP2D6

Polimorfizm genetyczny cytochromu CYP2D6 ma nieznaczny wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron (patrz punkt 5.2). Nie przypuszcza się, aby zachodziły interakcje mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie przeprowadzono badań takich interakcji. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6 lub w przypadku stosowania u pacjentów u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na parametry farmakokinetyczne mirabegronu oraz wpływ mirabegronu na parametry farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, oceniano w badaniach z zastosowaniem dawek pojedynczych oraz dawek wielokrotnych. Większość interakcji z innymi produktami leczniczymi oceniano stosując dawkę 100 mg mirabegronu w postaci tabletek w technologii OCAS (doustny system kontrolowanego wchłaniania). W badaniach dotyczących interakcji mirabegronu z metoprololem i metforminą zastosowano dawkę 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR).

Poza działaniem mirabegronu hamującym metabolizm substratów CYP2D6, nie należy spodziewać się innych, klinicznie istotnych interakcji mirabegronu z produktami leczniczymi, które hamują, indukują lub są substratem jednego z izoenzymów lub białek transportujących cytochromu P450(CYP).

Wpływ inhibitorów enzymu

U zdrowych ochotników ekspozycja na mirabegron (AUC) zwiększała się 1,8 raza w obecności ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A i (lub) P-gp. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Betmiga z inhibitorami CYP3A i (lub) P-gp. Jednakże u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR od 30 ml/min/1,73 m²pc. do 89 ml/min/1,73 m²pc.) lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, takie jak itrakonazol, ketokonazol, ritonawir and klarytromycynę, zalecana dawka dobową wynosi 25 mg raz na dobę przyjmowana niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania produktu Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m²pc. do 29 ml/min/1,73 m²pc.) lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ induktorów enzymu

Substancje które indukują CYP3A lub P-gp zmniejszają stężenie mirabegronu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną w terapeutycznych dawkach lub innymi induktorami CYP3A lub P-gp.

Wpływ mirabegronu na substraty CYP2D6

U zdrowych ochotników hamujący wpływ mirabegronu na CYP2D6 jest umiarkowany a aktywność enzymu CYP2D6 wraca do wartości wyjściowych w ciągu 15 dni po zaprzestaniu stosowania mirabegronu. Podanie wielokrotnej dawki mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę zwiększało o 90% C_{max} i o 229% AUC pojedynczej dawki metoprololu. Wielokrotne podanie mirabegronu raz dziennie zwiększało o 79% C_{max} i o 241% AUC pojedynczej dawki dezypraminy. Należy zachować ostrożność w przypadku gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym i metabolizowanymi w znacznym stopniu z udziałem CYP2D6, takimi jak tioridazyna, leki przeciwyrtmiczne klasy 1C (np. flekainid, propafenon) i trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, dezypramina). Należy zachować ostrożność również w przypadku, gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z substratami CYP2D6, których dawkę ustala się indywidualnie.

Wpływ mirabegronu na nośniki

Mirabegron jest słabym inhibitorem P-gp. U zdrowych ochotników mirabegron zwiększał C_{max} i AUC digoksyny, substratu P-gp, odpowiednio o 29% i 27%. U pacjentów którzy rozpoczynają jednoczesne stosowanie produktu Betmiga i digoksyny, należy zastosować najmniejszą początkową dawkę digoksyny. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy w celu dostosowania jej dawki tak, aby uzyskać pożądaną efekt kliniczny. Należy mieć na uwadze potencjalne działanie mirabegronu hamujące P-gp w przypadku, gdy Betmiga jest stosowana jednocześnie z wrażliwymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran.

Inne interakcje

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji w przypadku, gdy mirabegron był stosowany jednocześnie z solifenacyną, tamsulosyną, warfaryną, metforminą w terapeutycznych dawkach, czy ze złożonymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i lewonorgestrel. Nie zaleca się dostosowania dawki.

Zwiększenie ekspozycji na mirabegron w związku z interakcjami z innymi produktami leczniczymi może być związane ze zwiększeniem częstości uderzeń serca (pulsu).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Betmiga u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Betmiga nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Mirabegron przenika do mleka gryzoni, z tego względu przewiduje się jego obecność w mleku ludzkim (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu mirabegronu na wytwarzanie mleka u ludzi, jego obecności w mleku ludzkim lub wpływu na dziecko karmione piersią.

Nie należy stosować produktu leczniczego Betmiga w okresie karmienia piersią.

Płodność

Zastosowanie mirabegronu u zwierząt nie wpływało na ich płodność (patrz punkt 5.3). Nie ustalono wpływu mirabegronu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Betmiga nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Betmiga oceniano u 8433 pacjentów z OAB, z których 5648 otrzymało co najmniej jedną dawkę mirabegronu w ramach programu klinicznego II/III fazy, a 622 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Betmiga przez co najmniej 1 rok (365 dni). W trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, 88% pacjentów ukończyło leczenie produktem leczniczym Betmiga, a 4% pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Większość działań niepożądanych wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg, w trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, były tachykardia i zakażenia układu moczowego. Tachykardia występowała z częstością 1,2 % u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Tachykardia prowadziła do zaprzestania leczenia u 0,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego występowały z częstością 2,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego nie prowadziły do zaprzestania leczenia u żadnego z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Ciężkie działania niepożądane obejmowały migotanie przedsionków (0,2%).

Działania niepożądane obserwowane w trakcie trwającego rok (długotrwałego) badania klinicznego kontrolowanego substancją czynną (antagonista receptorów muskarynowych) były podobnego rodzaju i o podobnym nasileniu, jak działania niepożądane zgłaszane w trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania mirabegronu w trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	Zakażenie pochwy Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia oka			Obrzęk powiek
Zaburzenia serca	Tachykardia	Kołatanie serca Migotanie przedsionków	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Niestrawność Zapalenie żołądka	Obrzęk warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka Wysypka Wysypka plamista Wysypka grudkowa Świąd	Alergiczne zapalenie naczyń Plamica Obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Obrzęk stawów	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Świąd pochwy i sromu	
Badania diagnostyczne		Wzrost ciśnienia tętniczego Wzrost GGT Wzrost AspAT Wzrost AlAT	

*obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane <za pośrednictwem> <poprzez> krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Mirabegron podawano zdrowym ochotnikom w dawkach pojedynczych do 400 mg. Po zastosowaniu takiej dawki zgłaszane działania niepożądane obejmowały kołatanie serca (u 1 na 6 ochotników) oraz przyspieszenie tętna powyżej 100 uderzeń na minutę (u 3 na 6 ochotników). Wielokrotne podawanie mirabegronu zdrowym ochotnikom w dawkach do 300 mg na dobę przez 10 dni, powodowało przyspieszenie tętna oraz wzrost ciśnienia skurczowego krwi.

W przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie tętna, ciśnienia krwi oraz EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki urologiczne, spazmolityki, kod ATC: G04BD12.

Mechanizm działania

Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów β_3 -adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów β_3 -adrenergicznych w pęcherzu moczowym.

W fazie gromadzenia moczu, gdy mocz zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów β -adrenergicznych znajdujących się w mięśniówce pęcherza i w konsekwencji, do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich pęcherza.

W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów β_3 -adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów β_3 -adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.

Działanie farmakodynamiczne

Parametry urodynamiczne

Produkt leczniczy Betmiga w dawkach 50 mg i 100 mg podawanych raz na dobę przez 12 tygodni u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowym (*ang. Lower urinary tract symptoms, LUTS*) oraz przeszkodą podpęcherzową (*ang. Bladder outlet obstruction, BOO*), nie wpływał na parametry cystometryczne oraz był bezpieczny i dobrze tolerowany. Wpływ mirabegronu na maksymalny przepływ cewkowy i ciśnienie wypieracza przy maksymalnym przepływie cewkowym oceniano w badaniu urodynamicznym, do którego włączono 200 pacjentów płci męskiej z LUTS i BOO. Podawanie mirabegronu w dawkach 50 mg i 100 mg raz na dobę przez 12 tygodni, nie miało negatywnego wpływu na maksymalny przepływ cewkowy ani na ciśnienie wypieracza w momencie maksymalnego przepływu cewkowego. W badaniu tym u pacjentów płci męskiej z LUTS/BOO, średnia wartość zmiany (SE) objętości moczu zalegającego po mikcji od początku badania do zakończenia leczenia wynosiła (w mililitrach) 0,55 (10,702); 17,89 (10,190); 30,77 (10,598) odpowiednio w grupie otrzymującej placebo oraz mirabegron 50 mg i mirabegron 100 mg.

Wpływ na odstęp QT

Produkt leczniczy Betmiga w dawkach 50 mg lub 100 mg nie wpływał na długość odstępu QT indywidualnie skorygowanego względem częstości pracy serca (odstęp QTcI), zarówno w analizach uwzględniających płeć pacjenta jak i w analizach dla grupy ogólnej.

W badaniu, którego celem była dokładna ocena wpływu na odstęp QT (badanie TQT) (n = 164 zdrowych ochotników płci męskiej oraz n = 153 zdrowych ochotników płci żeńskiej, ze średnią wieku

33 lata) oceniano wpływ, jaki wywiera wielokrotne, doustne podawanie mirabegronu w dawce zalecanej (50 mg raz na dobę) oraz w dawkach supratherapeutycznych (100 mg i 200 mg raz na dobę), na odstęp QTcI. Ekspozycja po podaniu dawek supratherapeutycznych była w przybliżeniu odpowiednio 2,6- i 6,5-krotnie większa od ekspozycji po podaniu dawki terapeutycznej. Próbę kontrolną pozytywną stanowiła pojedyncza dawka 400 mg moksyflokscyny. Każdy poziom dawkowania mirabegronu oraz moksyflokscyny poddawano ocenie w osobnych grupach, z kontrolą placebo (badanie metodą grup równoległych w układzie naprzemiennym). Zarówno u mężczyzn jak i u kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg i 100 mg, górna granica jednostronnego 95% CI dla odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych, dla największej średniej różnicy pomiędzy stosunku do placebo, w odpowiednich punktach czasowych. U kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg, średnia różnica długości odstępu QTcI w stosunku do placebo, po 5 godzinach od otrzymania dawki wynosiła 3,67 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 5,72 ms). U mężczyzn, różnica ta wynosiła 2,89 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 4,90 ms). Dla dawki mirabegronu 200 mg, długość odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych w przypadku mężczyzn, podczas gdy u kobiet górna granica jednostronnego 95% CI przekroczyła 10 ms pomiędzy 0,5 a 6 godziną po podaniu dawki, z maksymalną różnicą w stosunku do placebo w 5 godzinie od podania dawki, gdzie średnia wartość wynosiła 10,42 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 13,44 ms). Wyniki dla QTcF i QTcIf były zgodne z wartościami QTcI.

W omawianym badaniu TQT, mirabegron powodował widoczne w EKG przyspieszenie akcji serca, w sposób zależny od dawki, w badanym zakresie dawkowania od 50 mg do 200 mg. Maksymalna różnica szybkości akcji serca w stosunku do placebo wahała się od 6,7 uderzeń na minutę – w przypadku podawania mirabegronu 50 mg, do 17,3 uderzeń na minutę - w przypadku podawania mirabegronu 200 mg u zdrowych ochotników.

Wpływ na szybkość akcji serca i ciśnienie krwi u pacjentów z OAB

U pacjentów z OAB (średni wiek 59 lat), otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg raz na dobę w ramach trzech, trwających 12-tygodni, badań klinicznych III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, obserwowano zwiększenie średniej różnicy szybkości akcji serca w stosunku do placebo o około 1 uderzenie na minutę, oraz wzrost ciśnienia skurczowego i (lub) rozkurczowego o około 1 mmHg lub mniej. Zmiany szybkości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe

Mirabegron w dawce 100 mg raz na dobę nie powodował wzrostu ciśnienia śródgałkowego u zdrowych ochotników po 56 dniach leczenia. W badaniu klinicznym I fazy, w którym oceniano wpływ produktu leczniczego Betmiga na ciśnienie śródgałkowe u 310 zdrowych ochotników, za pomocą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna, dawka mirabegronu 100 mg była nie gorsza niż placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania, jakim była różnica wartości zmiany ciśnienia śródgałkowego od początku badania do 56. dnia badania, uśredniona dla wszystkich uczestników. Górna granica obustronnego 95 % CI wartości różnicy pomiędzy mirabegronem 100 mg a placebo wynosiła 0,3 mmHg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Betmiga oceniano w trzech, trwających 12-tygodni, randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów leczonych z powodu pęcherza nadreaktywnego, z objawami parcia naglącego i częstomocz, z nagłym nietrzymaniem moczu lub bez naglącego nietrzymania moczu. Do badania włączono kobiety (72%) i mężczyzn (28%), o średni wieku 59 lat (zakres od 18 do 95 lat). Badaną populację w 48 % stanowili pacjenci nigdy wcześniej nieleczeni produktami antymuskarynowymi, a w około 52 % pacjenci, u których wcześniej stosowano antymuskarynowe produkty lecznicze. W jednym badaniu, grupę kontrolną otrzymującą substancję czynną (tolterodyna w postaci o przedłużonym uwalnianiu) stanowiło 495 pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej stanowiły: (1) zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, oraz (2) zmiana średniej liczby mikcji na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, wyznaczonej na podstawie 3-dniowych raportów z dziennika pacjenta. Rezultatem stosowania mirabegronu była statystycznie istotnie większa poprawa w stosunku do placebo, zarówno pod względem równoważnych pierwszorzędowych punktów końcowych jak i drugorzędowych punktów końcowych (patrz tabela 1 i 2).

Tabela 1: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (zbiorcza analiza danych z badań)

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia ilość epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	878	862
Wartość średnia na początku badania	2,73	2,71
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,10	-1,49
Średnia różnica w stosunku do placebo†(95 % CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Wartość p	--	<0,001#
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	1328	1324
Wartość średnia na początku badania	11,58	11,70
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,20	-1,75
Średnia różnica w stosunku do placebo†(95 % CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Wartość p	--	<0,001#
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1328	1322
Wartość średnia na początku badania	159,2	159,0
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	9,4	21,4
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Wartość p	--	<0,001#
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1325	1323
Wartość średnia na początku badania	2,39	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,15	-0,26
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Wartość p	--	<0,001#
Średnia ilość epizodów naglącego nietrzymania moczu z parcia na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)		
n	858	834
Wartość średnia na początku badania	2,42	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,98	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Wartość p	--	<0,001#
Średnia ilość epizodów parcia naglącego stopnia 3 lub 4 na dobę (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1324	1320
Wartość średnia na początku badania	5,61	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,29	-1,93
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Wartość p	--	<0,001#
Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1195	1189
Wartość średnia na początku badania	4,87	4,82
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	1,25	2,01
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Wartość p	--	<0,001*

Analiza zbiorcza obejmuje badania: 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

† Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i badania.

* Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność (*ang. multiplicity adjustment*).

Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (*ang. multiplicity adjustment*).

FAS: Pełna analizowana grupa (*ang. Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

CI: przedział ufności

Tabela 2: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (badania 046, 047i 074)

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia ilość epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Wartość średnia na początku badania	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Wartość p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Wartość średnia na początku badania	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Wartość p	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)							

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
n	480	472	475	433	424	415	426
Wartość średnia na początku badania	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% przedział ufności	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
Wartość p	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Wartość średnia na początku badania	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% przedział ufności	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Wartość p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Średnia ilość epizodów naglącego nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Wartość średnia na początku badania	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% przedział ufności	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Wartość p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia ilość epizodów parcia naglącego stopnia 3 lub 4 na dobę (FAS) (Drugorzędowy)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Wartość średnia na początku badania	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% przedział ufności	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Wartość p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Wartość średnia na początku badania	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% przedział ufności	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Wartość p	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i regionu geograficznego.

* Statystycznie znacząco wyższa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność (ang. *multiplicity adjustment*).

Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (ang. *multiplicity adjustment*).

‡ Statystycznie nieistotna większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 z korektą uwzględniającą liczebność (ang. *multiplicity adjustment*).

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. *Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślełą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg raz na dobę wykazywał skuteczność w pierwszym mierzonym punkcie czasowym - w 4. tygodniu, i pozostawał skuteczny przez cały, 12-tygodniowy okres leczenia. Randomizowane, długotrwałe badanie z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, wykazało skuteczność kliniczną mirabegronu przez cały okres leczenia trwającego 1 rok.

Subiektywne odczucie poprawy w ocenie jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia

W omawianych trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, leczenie objawów OAB mirabegronem podawanym raz na dobę, powodowało statystycznie istotną poprawę w porównaniu do placebo, pod względem następujących kryteriów pomiaru jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia: zadowolenie z leczenia oraz uciążliwość objawów.

Skuteczność kliniczna w zależności od stosowanego wcześniej (lub nie) leczenia antymuskarynowego OAB

Skuteczność kliniczną wykazano u pacjentów niezależnie od tego, czy stosowali już wcześniej terapię antymuskarynową OAB. Dodatkowo, wykazano skuteczność kliniczną mirabegronu u pacjentów, u których wcześniej zaprzestano leczenia OAB produktami antymuskarynowymi, ze względu na niezadowalające efekty leczenia (patrz tabela 3).

Tabela 3: Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w przypadku pacjentów stosujących wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)		Badanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg
Pacjenci u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi					
Średnia ilość epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Wartość średnia na początku badania	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % przedział ufności	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Wartość średnia na początku badania	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % przedział ufności	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacjenci u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi i którzy przerwali leczenie ze względu na niezadowalające efekty leczenia					
Średnia ilość epizodów nagłego nietrzymania moczu (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Wartość średnia na początku badania	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % przedział ufności	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS)					
n	466	464	155	160	155
Wartość średnia na początku badania	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % przedział ufności	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Analiza zbiorcza obejmuje badania 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

† średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów ,skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci, badania, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku analizy

zbiorczej i średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem wartości z początku badania, płci, regionu geograficznego, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku badania 046.

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. *Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku ocenianego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikiacji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikiacji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Betmiga w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w „leczeniu idiopatycznej postaci pęcherza nadreaktywnego” oraz w „leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników mirabegron wchłania się, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) pomiędzy 3. a 4. godziną po podaniu. Całkowita biodostępność zwiększała się od 29% po podaniu dawki 25 mg do 35% po podaniu dawki 50 mg. Średnie wartości C_{max} i AUC wzrastały w tempie większym niż zwiększano dawkę, w pełnym zakresie dawkowania. W populacji ogólnej mężczyzn i kobiet, dwukrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 100 mg, powodowało odpowiednio około 2,9- i 2,6-krotny wzrost wartości C_{max} i AUC_{tau} , podczas gdy czterokrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 200 mg, powodowało odpowiednio około 8,4- i 6,5-krotny wzrost wartości C_{max} i AUC_{tau} . Stężenie w stanie równowagi występuje po 7 dniach po rozpoczęciu podawania mirabegronu raz na dobę. Ekspozycja na mirabegron w osoczu w stanie równowagi, osiągniętym w wyniku podawania mirabegronu raz na dobę, jest w przybliżeniu dwukrotnie większa w porównaniu do ekspozycji po podaniu dawki pojedynczej.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Zażywanie tabletki 50 mg jednocześnie z posiłkiem wysokotłuszczowym powodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC mirabegronu odpowiednio o 45% i 17%. Posiłek niskotłuszczowy powodował zmniejszenie wartości C_{max} i AUC mirabegronu odpowiednio o 75% i 51%. W badaniach klinicznych III fazy mirabegron podawano niezależnie od jedzenia, wykazując jego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. Z tego względu mirabegron, w zalecanych dawkach, można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Mirabegron ulega rozległej dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosi w przybliżeniu 1670 l. Mirabegron jest wiązany (w około 71%) przez białka osocza ludzkiego, i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albuminy i kwaśnej glikoproteiny α_1 . Mirabegron Produkt leczniczy Betmiga ulega dystrybucji do erytrocytów. W warunkach *in vitro* stężenie znakowanego węglem C^{14} mirabegronu w erytrocytach było około dwukrotnie większe niż jego stężenie w osoczu.

Metabolizm

Mirabegron jest metabolizowany na wielu szlakach metabolicznych, w tym na drodze dealkilacji, oksydacji, glukuronizacji (bezpośredniej), i hydrolizy grupy amidowej. Mirabegron stanowi główny składnik radioaktywny obecny w krążeniu obwodowym po podaniu pojedynczej dawki mirabegronu znakowanego węglem C^{14} . W osoczu ludzkim obserwowano dwa główne metabolity: obydwa są

glukuronidami powstałymi na drodze reakcji II fazy i stanowią 16% i 11% całkowitej ekspozycji na mirabegron. Metabolity te nie są czynne farmakologicznie.

Na podstawie badań *in vitro*, nie wydaje się prawdopodobne aby mirabegron hamował metabolizm jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez następujące izoenzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, gdyż mirabegron, w klinicznie istotnych stężeniach, nie hamował aktywności tych enzymów. Mirabegron nie indukował CYP1A2 czy CYP3A. Przypuszcza się, że mirabegron nie powoduje klinicznie istotnego zahamowania transportu leków za pośrednictwem OCT.

Badania *in vitro* wskazywały na to, że CYP2D6 i CYP3A4 odgrywają rolę w metabolizmie oksydacyjnym mirabegronu, jednak wyniki testów *in vivo* wskazują na to, że izoenzymy te mają jedynie niewielkie znaczenie w procesie całkowitej eliminacji mirabegronu.

Badania *in vitro* oraz *ex vivo* wykazały, że oprócz CYP3A4 i CYP2D6, również butyrylocholinesteraza, UGT oraz prawdopodobnie dehydrogenaza alkoholowa, biorą udział w metabolizmie mirabegronu.

Polimorfizm CYP2D6

U zdrowych ochotników genotypowo słabo metabolizujących substraty CYP2D6 (surogat hamowania CYP2D6), średnie wartości C_{max} i AUC_{inf} dla pojedynczej dawki 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) były o 14% i o 19% większe niż u osób intensywnie metabolizujących, co wskazuje, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 ma niewielki wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron w osoczu. Nie przewiduje się interakcji mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie były one badane. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania mirabegronu stosowanego jednocześnie z inhibitorami CYP2D6 u pacjentów u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy (CL_{tot}) wynosi około 57 l/h. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 50 h. Klirens nerkowy (CL_R) wynosi około 13 l/h., co stanowi około 25% klirensu całkowitego. Eliminacja nerkowa mirabegronu polega głównie na czynnym wydzielaniu cewkowym oraz przesączaniu kłębuszkowym. Wydzielanie z moczem postaci niezmienionej mirabegronu jest zależne od dawki i waha się od około 6,0% po podaniu dawki dobowej 25 mg, do 12,2 % po podaniu dawki dobowej 100 mg. Po podaniu zdrowym ochotnikom 160 mg znakowanego węglem C^{14} mirabegronu, około 55% radioaktywności odzyskano z moczu a 34% z kału. Mirabegron w postaci niezmienionej stanowi 45% radioaktywności w moczu, co wskazuje na obecność jego metabolitów. Niezmieniona postać mirabegronu stanowi większość radioaktywności w kale.

Wiek

Wartości C_{max} i AUC mirabegronu oraz jego metabolitów, po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ochotnikom w podeszłym wieku (≥ 65 lat), były podobne do tych, obserwowanych u młodszych ochotników (18 – 45 lat).

Płeć

Wartości C_{max} i AUC są w przybliżeniu od 40% do 50% większe u kobiet niż u mężczyzn. Przyczyny różnic wartości C_{max} i AUC pomiędzy płciami przypisuje się różnicom w masie ciała i biodostępności.

Rasa

Rasa nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne mirabegronu.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Betmiga ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD wynosił od 60 do 89 ml/min/1,73 m²pc.), średnie wartości C_{max} i AUC mirabegronu były większe odpowiednio o 6% i 31%, w porównaniu do ochotników z prawidłową czynnością nerek. U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD od 30 do 59 ml/min/1,73 m²pc.), wartości C_{max} i AUC były większe odpowiednio o 23 % i 66 %. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD od 15 do 29 ml/min/1,73 m²pc.), średnie wartości C_{max} i AUC były o 92% i 118% większe. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²pc. lub pacjenci wymagający hemodializy).

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Betmiga ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), średnie wartości C_{max} i AUC mirabegronu były większe o 9% i 19%, w porównaniu do ochotników z prawidłową czynnością wątroby. U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 175% i 65%. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych zidentyfikowano organy docelowe zagrożone działaniem toksycznym mirabegronu, co znalazło potwierdzenie w obserwacjach klinicznych. U szczurów obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zmiany dotyczące hepatocytów (nekroza i zmniejszenie ilości cząsteczek glikogenu). U szczurów, królików, psów i małp obserwowano przyspieszenie akcji serca. Badania genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazały właściwości genotoksycznych lub karcynogennych mirabegronu *in vivo*.

Po podaniu dawek subletalnych (odpowiednik dawki dla człowieka równej 19-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *Maximum human recommended dose* - MHRD) nie obserwowano wpływu na płodność. W badaniach rozwoju zarodkowo –płodowego na królikach obserwowano głównie wady wrodzone serca (rozszerzona aorta, kardiomegalia) przy ekspozycji układowej, która była 36 razy większa w porównaniu z MHRD. Ponadto, u królików zaobserwowano wady wrodzone płuc (brak dodatkowego płata płuca) oraz zwiększoną ilość poronień poimplantacyjnych przy ekspozycji układowej, która była 14 razy większa w porównaniu z MHRD, podczas gdy u szczurów obserwowano odwracalne działanie na kostnienie (faliste żebra, opóźnienie kostnienia, zmniejszona liczba osobników ze skostnieniem mostka, kości śródreżca lub śródstopia) przy ekspozycji układowej, która była 22 razy większa w porównaniu z MHRD. Obserwowane toksyczne działanie na zarodek i płód wystąpiło przy dawkach toksycznych dla matki. Wykazano, że wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego obserwowane u królików powstają w wyniku aktywacji receptora β₁- adrenergicznego.

Badania farmakokinetyczne, przeprowadzone ze znakowanym radioaktywnie mirabegronem wykazały, że postać macierzysta i (lub) jej metabolity przenikają do mleka u szczurów, w ilości, która była w przybliżeniu 1,7 razy większa od stężenia w osoczu po 4 godzinach po podaniu dawki (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Makrogole

Hydroksypropyloceluloza

Butylohydroksytoluen

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium-Aluminium umieszczone w pudełkach kartonowych, zawierających 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 lub 200 tabletek.

Butelki z HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci i z substancją osuszającą (żel krzemionkowy), zawierające 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/001 – 007

EU/1/12/809/015

EU/1/12/809/016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudzień 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 50 mg mirabegronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Owalna, żółta tabletka, z wytłoczonym logo firmy i symbolem „355” po tej samej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie naglącego parcia na mocz, częstomoczu i (lub) nietrzymania moczu spowodowanego nagłącymi parciami, które mogą wystąpić u dorosłych pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego (*ang. Overactive bladder, OAB*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku)

Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Produktu leczniczego Betmiga nie badano u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pc lub pacjenci wymagający hemodializy) czy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane dawki dobowe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, gdy stosuje się silne inhibitory CYP3A i gdy się ich nie stosuje (patrz również punkt 4.4, 4.5 i 5.2).

		Silne inhibitory CYP3A ⁽³⁾	
		Bez inhibitora	Z inhibitorem
Zaburzenia czynności nerek ⁽¹⁾	Łagodne	50 mg	25 mg
	Umiarkowane	50 mg	25 mg
	Ciężkie	25 mg	Nie zalecane

Zaburzenia czynności wątroby ⁽²⁾	Łagodne	50 mg	25 mg
	Umiarkowane	25 mg	Nie zalecane
1.	Łagodne: GFR od 60 ml/min/1,73 m ² pc. do 89 ml/min/1,73 m ² pc.; umiarkowane: GFR od 30 ml/min/1,73 m ² pc. do 59 ml/min/1,73 m ² pc.; ciężkie: GFR od 15 ml/min/1,73 m ² pc. do 29 ml/min/1,73 m ² pc.		
2.	Łagodne: klasa A wg skali Child-Pugh; umiarkowane: klasa B wg skali Child-Pugh.		
3.	Silne inhibitory CYP3A, patrz punkt 4.5		

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności mirabegronu u dzieci w wieku do 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletkę należy przyjmować raz na dobę. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z krańcowym stadiem niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²pc. lub pacjenci wymagający hemodializy), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m²pc. do 29 ml/min/1,73 m²pc.) są ograniczone; na podstawie badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2) zaleca się zmniejszenie dawki do 25 mg w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu Betmiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m²pc. do 29 ml/min/1,73 m²pc.), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5)

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Betmiga u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh B), przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5).

Nadciśnienie tętnicze

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Betmiga u pacjentów z ciężkim, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 110 mmHg), z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z nadciśnieniem 2. stopnia (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg i (lub) ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mmHg).

Pacjenci z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odstępu QT

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Betmiga, w dawkach terapeutycznych, nie powodował znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). Jednakże, ze względu na to, że pacjenci z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT nie byli włączeni do tych badań, działanie mirabegronu u tych pacjentów nie jest znane. Należy zachować ostrożność stosując mirabegron u tych pacjentów.

Pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego i pacjenci przyjmujący leki antymuskarynowe w leczeniu OAB

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów przyjmujących mirabegron, w grupie pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego (ang. *Bladder Outlet Obstruction*, BOO) i u pacjentów przyjmujących leki antymuskarynowe w leczeniu OAB, zgłaszano zatrzymanie moczu. Kontrolowane badanie kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzone u pacjentów z BOO nie wykazało zwiększenia występowania zatrzymania moczu u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Betmiga. Tym niemniej, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów z istotnym klinicznie BOO. Należy również zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Betmiga u pacjentów przyjmujących leki antymuskarynowe w leczeniu OAB.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane pochodzące z badań *in vitro*

Istnieje wiele szlaków transportu i metabolizmu mirabegronu. Mirabegron jest substratem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylocholinoesterazy, urydyno-difosfo-glukuronozylotransferazy (UGT), transportera pompy lekowej glikoproteiny P (P-gp) oraz nośników kationów organicznych (OCT) OCT1, OCT2 i OCT3. Badania mirabegronu z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej i rekombinowanych ludzkich enzymów cytochromu P450 wykazały, że mirabegron jest umiarkowanym i zmiennym w czasie inhibitorem CYP2D6 i słabym inhibitorem CYP3A. W dużych stężeniach mirabegron hamował transport produktów leczniczych za pośrednictwem glikoproteiny P.

Dane pochodzące z badań *in vivo*

Polimorfizm CYP2D6

Polimorfizm genetyczny cytochromu CYP2D6 ma nieznaczny wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron (patrz punkt 5.2). Nie przypuszcza się, aby zachodziły interakcje mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie przeprowadzono badań takich interakcji. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami CYP2D6 lub w przypadku stosowania u pacjentów u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na parametry farmakokinetyczne mirabegronu oraz wpływ mirabegronu na parametry farmakokinetyczne jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, oceniano w badaniach z zastosowaniem dawek pojedynczych oraz dawek wielokrotnych. Większość interakcji z innymi produktami leczniczymi oceniano stosując dawkę 100 mg mirabegronu w postaci tabletek w technologii OCAS (doustny system kontrolowanego wchłaniania). W badaniach dotyczących interakcji mirabegronu z metoprololem i metforminą zastosowano dawkę 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR).

Poza działaniem mirabegronu hamującym metabolizm substratów CYP2D6, nie należy spodziewać się innych, klinicznie istotnych interakcji mirabegronu z produktami leczniczymi, które hamują, indukują lub są substratem jednego z izoenzymów lub białek transportujących cytochromu P450(CYP).

Wpływ inhibitorów enzymu

U zdrowych ochotników ekspozycja na mirabegron (AUC) zwiększała się 1,8 raza w obecności ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A i (lub) P-gp. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Betmiga z inhibitorami CYP3A i (lub) P-gp. Jednakże u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR od 30 ml/min/1,73 m²pc. do 89 ml/min/1,73 m²pc.) lub łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A, takie jak itrakonazol, ketokonazol, ritonawir and klarytromycynę, zalecana dawka dobową wynosi 25 mg raz na dobę przyjmowana niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania produktu Betmiga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR od 15 ml/min/1,73 m²pc. do 29 ml/min/1,73 m²pc.) lub u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Child-Pugh) przyjmujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ induktorów enzymu

Substancje które indukują CYP3A lub P-gp zmniejszają stężenie mirabegronu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki mirabegronu w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną w terapeutycznych dawkach lub innymi induktorami CYP3A lub P-gp.

Wpływ mirabegronu na substraty CYP2D6

U zdrowych ochotników hamujący wpływ mirabegronu na CYP2D6 jest umiarkowany a aktywność enzymu CYP2D6 wraca do wartości wyjściowych w ciągu 15 dni po zaprzestaniu stosowania mirabegronu. Podanie wielokrotnej dawki mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu raz na dobę zwiększało o 90% C_{max} i o 229% AUC pojedynczej dawki metoprololu. Wielokrotne podanie mirabegronu raz dziennie zwiększało o 79% C_{max} i o 241% AUC pojedynczej dawki dezypraminy. Należy zachować ostrożność w przypadku gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym i metabolizowanymi w znacznym stopniu z udziałem CYP2D6, takimi jak tioridazyna, leki przeciwyrtmiczne klasy 1C (np. flekainid, propafenon) i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, dezypramina). Należy zachować ostrożność również w przypadku, gdy mirabegron jest podawany jednocześnie z substratami CYP2D6, których dawkę ustala się indywidualnie.

Wpływ mirabegronu na nośniki

Mirabegron jest słabym inhibitorem P-gp. U zdrowych ochotników mirabegron zwiększał C_{max} i AUC digoksyny, substratu P-gp, odpowiednio o 29% i 27%. U pacjentów którzy rozpoczynają jednoczesne stosowanie produktu Betmiga i digoksyny, należy zastosować najmniejszą początkową dawkę digoksyny. Należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy w celu dostosowania jej dawki tak, aby uzyskać pożądaną efekt kliniczny. Należy mieć na uwadze potencjalne działanie mirabegronu hamujące P-gp w przypadku, gdy Betmiga jest stosowana jednocześnie z wrażliwymi substratami P-gp, takimi jak dabigatran.

Inne interakcje

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji w przypadku, gdy mirabegron był stosowany jednocześnie z solifenacyną, tamsulosyną, warfaryną, metforminą w terapeutycznych dawkach, czy ze złożonymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol i lewonorgestrel. Nie zaleca się dostosowania dawki.

Zwiększenie ekspozycji na mirabegron w związku z interakcjami z innymi produktami leczniczymi może być związane ze zwiększeniem częstości uderzeń serca (pulsu).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Betmiga u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Betmiga nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Mirabegron przenika do mleka gryzoni, z tego względu przewiduje się jego obecność w mleku ludzkim (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu mirabegronu na wytwarzanie mleka u ludzi, jego obecności w mleku ludzkim lub wpływu na dziecko karmione piersią.

Nie należy stosować produktu leczniczego Betmiga w okresie karmienia piersią.

Płodność

Zastosowanie mirabegronu u zwierząt nie wpływało na ich płodność (patrz punkt 5.3). Nie ustalono wpływu mirabegronu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Betmiga nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Betmiga oceniano u 8433 pacjentów z OAB, z których 5648 otrzymało co najmniej jedną dawkę mirabegronu w ramach programu klinicznego II/III fazy, a 622 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Betmiga przez co najmniej 1 rok (365 dni). W trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, 88% pacjentów ukończyło leczenie produktem leczniczym Betmiga, a 4% pacjentów przerwało leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane. Większość działań niepożądanych wykazywało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg, w trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, były tachykardia i zakażenia układu moczowego. Tachykardia występowała z częstością 1,2 % u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Tachykardia prowadziła do zaprzestania leczenia u 0,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego występowały z częstością 2,9% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Zakażenia układu moczowego nie prowadziły do zaprzestania leczenia u żadnego z pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg. Ciężkie działania niepożądane obejmowały migotanie przedsionków (0,2%).

Działania niepożądane obserwowane w trakcie trwającego rok (długotrwałego) badania klinicznego kontrolowanego substancją czynną (antagonista receptorów muskarynowych) były podobnego rodzaju i o podobnym nasileniu, jak działania niepożądane zgłaszane w trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane obserwowane w trakcie stosowania mirabegronu w trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo.

Częstość działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	Zakażenie pochwy Zapalenie pęcherza moczowego	
Zaburzenia oka			Obrzęk powiek
Zaburzenia serca	Tachykardia	Kołatanie serca Migotanie przedsionków	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Niestrawność Zapalenie żołądka	Obrzęk warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka Wysypka Wysypka plamista Wysypka grudkowa Świąd	Alergiczne zapalenie naczyń Plamica Obrzęk naczynioruchowy*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Obrzęk stawów	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Świąd pochwy i sromu	
Badania diagnostyczne		Wzrost ciśnienia tętniczego Wzrost GGT Wzrost AspAT Wzrost AlAT	

*obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane <za pośrednictwem> <poprzez> krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Mirabegron podawano zdrowym ochotnikom w dawkach pojedynczych do 400 mg. Po zastosowaniu takiej dawki zgłaszane działania niepożądane obejmowały kołatanie serca (u 1 na 6 ochotników) oraz przyspieszenie tętna powyżej 100 uderzeń na minutę (u 3 na 6 ochotników). Wielokrotne podawanie mirabegronu zdrowym ochotnikom w dawkach do 300 mg na dobę przez 10 dni, powodowało przyspieszenie tętna oraz wzrost ciśnienia skurczowego krwi.

W przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie objawowe i podtrzymujące. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie tętna, ciśnienia krwi oraz EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki urologiczne, spazmolityki, Kod ATC: G04BD12.

Mechanizm działania

Mirabegron jest silnym i wybiórczym agonistą receptorów β_3 -adrenergicznych. Mirabegron powodował rozluźnienie mięśni gładkich pęcherza na izolowanych tkankach szczurzych i ludzkich, zwiększał stężenie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) w tkance pęcherza moczowego szczurów i wykazywał działanie zmniejszające napięcie mięśni pęcherza moczowego na funkcjonalnych modelach pęcherza moczowego szczura. W badaniach na modelach pęcherza nadreaktywnego szczura mirabegron powodował zwiększenie średniej objętości pojedynczej mikcji i zmniejszenie częstości skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego. W badaniu na modelu małpim, mirabegron wpływał na zmniejszenie częstości mikcji. Wyniki te wskazują, że mirabegron poprawia czynność trzymania moczu poprzez stymulację receptorów β_3 -adrenergicznych w pęcherzu moczowym.

W fazie gromadzenia moczu, gdy mocz zbiera się w pęcherzu moczowym, dominuje stymulacja układu współczulnego. Noradrenalina uwalniana jest z zakończeń nerwowych, co głównie prowadzi do aktywacji receptorów β -adrenergicznych znajdujących się w mięśniówce pęcherza i w konsekwencji, do zmniejszenia napięcia mięśni gładkich pęcherza.

W fazie mikcji pęcherz moczowy kontrolowany jest głównie przez układ nerwowy przywspółczulny. Acetylocholina, uwalniana z zakończeń włókien nerwów miednicznych, pobudza receptory cholinergiczne M2 i M3, wywołując skurcz pęcherza. Aktywacja receptorów M2 hamuje również wzrost stężenia cAMP, indukowany przez pobudzenie receptorów β_3 -adrenergicznych. Z tego względu, stymulacja receptorów β_3 -adrenergicznych nie powinna wpływać na proces oddawania moczu. Zostało to potwierdzone na szczurach z częściową niedrożnością cewki moczowej, u których mirabegron zmniejszał częstość skurczów nie wywołujących mikcji, bez wpływu na objętość pojedynczej mikcji, ciśnienie mikcyjne oraz objętość moczu zalegającego.

Działanie farmakodynamiczne

Parametry urodynamiczne

Produkt leczniczy Betmiga w dawkach 50 mg i 100 mg podawanych raz na dobę przez 12 tygodni u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowym (*ang. Lower urinary tract symptoms, LUTS*) oraz przeszkodą podpęcherzową (*ang. Bladder outlet obstruction, BOO*), nie wpływał na parametry cystometryczne oraz był bezpieczny i dobrze tolerowany. Wpływ mirabegronu na maksymalny przepływ cewkowy i ciśnienie wypieracza przy maksymalnym przepływie cewkowym oceniano w badaniu urodynamicznym, do którego włączono 200 pacjentów płci męskiej z LUTS i BOO. Podawanie mirabegronu w dawkach 50 mg i 100 mg raz na dobę przez 12 tygodni, nie miało negatywnego wpływu na maksymalny przepływ cewkowy ani na ciśnienie wypieracza w momencie maksymalnego przepływu cewkowego. W badaniu tym u pacjentów płci męskiej z LUTS/BOO, średnia wartość zmiany (SE) objętości moczu zalegającego po mikcji od początku badania do zakończenia leczenia wynosiła (w mililitrach) 0,55 (10,702); 17,89 (10,190); 30,77 (10,598) odpowiednio w grupie otrzymującej placebo oraz mirabegron 50 mg i mirabegron 100 mg.

Wpływ na odstęp QT

Produkt leczniczy Betmiga w dawkach 50 mg lub 100 mg nie wpływał na długość odstępu QT indywidualnie skorygowanego względem częstości pracy serca (odstęp QTcI), zarówno w analizach uwzględniających płeć pacjenta jak i w analizach dla grupy ogólnej.

W badaniu, którego celem była dokładna ocena wpływu na odstęp QT (badanie TQT) (n = 164 zdrowych ochotników płci męskiej oraz n = 153 zdrowych ochotników płci żeńskiej, ze średnią wieku 33 lata) oceniano wpływ, jaki wywiera wielokrotne, doustne podawanie mirabegronu w dawce

zalecanej (50 mg raz na dobę) oraz w dawkach supratherapeutycznych (100 mg i 200 mg raz na dobę), na odstęp QTcI. Ekspozycja po podaniu dawek supratherapeutycznych była w przybliżeniu odpowiednio 2,6- i 6,5-krotnie większa od ekspozycji po podaniu dawki terapeutycznej. Próbę kontrolną pozytywną stanowiła pojedyncza dawka 400 mg moksyflokscyny. Każdy poziom dawkowania mirabegronu oraz moksyflokscyny poddawano ocenie w osobnych grupach, z kontrolą placebo (badanie metodą grup równoległych w układzie naprzemiennym). Zarówno u mężczyzn jak i u kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg i 100 mg, górna granica jednostronnego 95% CI dla odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych, dla największej średniej różnicy pomiędzy stosunku do placebo, w odpowiednich punktach czasowych. U kobiet otrzymujących mirabegron w dawce 50 mg, średnia różnica długości odstępu QTcI w stosunku do placebo, po 5 godzinach od otrzymania dawki wynosiła 3,67 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 5,72 ms). U mężczyzn, różnica ta wynosiła 2,89 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 4,90 ms). Dla dawki mirabegronu 200 mg, długość odstępu QTcI nie przekraczała 10 ms w żadnym z punktów czasowych w przypadku mężczyzn, podczas gdy u kobiet górna granica jednostronnego 95% CI przekroczyła 10 ms pomiędzy 0,5 a 6 godziną po podaniu dawki, z maksymalną różnicą w stosunku do placebo w 5 godzinie od podania dawki, gdzie średnia wartość wynosiła 10,42 ms (górna granica jednostronnego 95% CI 13,44 ms). Wyniki dla QTcF i QTcIf były zgodne z wartościami QTcI.

W omawianym badaniu TQT, mirabegron powodował widoczne w EKG przyspieszenie akcji serca, w sposób zależny od dawki, w badanym zakresie dawkowania od 50 mg do 200 mg. Maksymalna różnica szybkości akcji serca w stosunku do placebo wahała się od 6,7 uderzeń na minutę – w przypadku podawania mirabegronu 50 mg, do 17,3 uderzeń na minutę - w przypadku podawania mirabegronu 200 mg u zdrowych ochotników.

Wpływ na szybkość akcji serca i ciśnienie krwi u pacjentów z OAB

U pacjentów z OAB (średni wiek 59 lat), otrzymujących produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg raz na dobę w ramach trzech, trwających 12-tygodni, badań klinicznych III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, obserwowano zwiększenie średniej różnicy szybkości akcji serca w stosunku do placebo o około 1 uderzenie na minutę, oraz wzrost ciśnienia skurczowego i (lub) rozkurczowego o około 1 mmHg lub mniej. Zmiany szybkości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ na ciśnienie śródgałkowe

Produkt leczniczy Betmiga w dawce 100 mg raz na dobę nie powodował wzrostu ciśnienia śródgałkowego u zdrowych ochotników po 56 dniach leczenia. W badaniu klinicznym I fazy, w którym oceniano wpływ mirabegronu na ciśnienie śródgałkowe u 310 zdrowych ochotników, za pomocą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna, dawka mirabegronu 100 mg była nie gorsza niż placebo dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania, jakim była różnica wartości zmiany ciśnienia śródgałkowego od początku badania do 56. dnia badania, uśredniona dla wszystkich uczestników. Górna granica obustronnego 95 % CI wartości różnicy pomiędzy mirabegronem 100 mg a placebo wynosiła 0,3 mmHg.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Betmiga oceniano w trzech, trwających 12-tygodni, randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów leczonych z powodu pęcherza nadreaktywnego, z objawami parcia naglącego i częstomocz, z nagłym nietrzymaniem moczu lub bez naglącego nietrzymania moczu. Do badania włączono kobiety (72%) i mężczyzn (28%), o średni wieku 59 lat (zakres od 18 do 95 lat). Badaną populację w 48 % stanowili pacjenci nigdy wcześniej nieleczeni produktami antymuskarynowymi, a w około 52 % pacjenci, u których wcześniej stosowano antymuskarynowe produkty lecznicze. W jednym badaniu, grupę kontrolną otrzymującą substancję czynną (tolterodyna w postaci o przedłużonym uwalnianiu) stanowiło 495 pacjentów.

Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej stanowiły: (1) zmiana średniej liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę od początku badania do zakończenia

leczenia, oraz (2) zmiana średniej liczby mikcji na dobę od początku badania do zakończenia leczenia, wyznaczonej na podstawie 3-dniowych raportów z dziennika pacjenta. Rezultatem stosowania mirabegronu była statystycznie istotnie większa poprawa w stosunku do placebo, zarówno pod względem równoważnych pierwszorzędowych punktów końcowych jak i drugorzędowych punktów końcowych (patrz tabela 1 i 2).

Tabela 1: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (zbiorcza analiza danych z badań)

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia ilość epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	878	862
Wartość średnia na początku badania	2,73	2,71
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,10	-1,49
Średnia różnica w stosunku do placebo†(95 % CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Wartość p	--	<0,001#
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)		
n	1328	1324
Wartość średnia na początku badania	11,58	11,70
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,20	-1,75
Średnia różnica w stosunku do placebo†(95 % CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Wartość p	--	<0,001#
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1328	1322
Wartość średnia na początku badania	159,2	159,0
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	9,4	21,4
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Wartość p	--	<0,001#
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1325	1323
Wartość średnia na początku badania	2,39	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,15	-0,26
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Wartość p	--	<0,001#
Średnia ilość epizodów naglącego nietrzymania moczu z parcia na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)		
n	858	834
Wartość średnia na początku badania	2,42	2,42
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,98	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Wartość p	--	<0,001#
Średnia ilość epizodów parcia naglącego stopnia 3 lub 4 na dobę (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1324	1320
Wartość średnia na początku badania	5,61	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,29	-1,93
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Wartość p	--	<0,001#
Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)		
n	1195	1189
Wartość średnia na początku badania	4,87	4,82
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	1,25	2,01
Średnia różnica w stosunku do placebo† (95 % CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Wartość p	--	<0,001*

Analiza zbiorcza obejmuje badania: 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

† Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i badania.

* Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność (*ang. multiplicity adjustment*).

Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (*ang. multiplicity adjustment*).

FAS: Pełna analizowana grupa (*ang. Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

CI: przedział ufności

Tabela 2: Równorzędne pierwszorzędowe i wybrane drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej, na koniec leczenia (badania 046, 047i 074)

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia ilość epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Wartość średnia na początku badania	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Wartość p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS) (Równorzędny pierwszorzędowy)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Wartość średnia na początku badania	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% przedział ufności	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Wartość p	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Średnia objętość pojedynczej mikcji (ml) (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	475	433	424	415	426

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Wartość średnia na początku badania	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% przedział ufności	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
Wartość p	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Średnie natężenie parcia naglącego (FAS) (Drugorzędowy)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Wartość średnia na początku badania	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% przedział ufności	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Wartość p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Średnia ilość epizodów naglącego nietrzymania moczu na dobę (FAS-I) (Drugorzędowy)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Wartość średnia na początku badania	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% przedział ufności	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Wartość p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡

Parametr	Badanie 046			Badanie 047		Badanie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Średnia ilość epizodów parcia naglącego stopnia 3 lub 4 na dobę (FAS) (Drugorzędowy)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Wartość średnia na początku badania	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% przedział ufności	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Wartość p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Poziom satysfakcji z leczenia – Wizualna skala analogowa (FAS) (Drugorzędowy)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Wartość średnia na początku badania	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% przedział ufności	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Wartość p	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci i regionu geograficznego.

* Statystycznie znacząco wyższa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 bez korekty uwzględniającej liczebność (ang. *multiplicity adjustment*).

Statystycznie znacząco większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05, z korektą uwzględniającą liczebność (ang. *multiplicity adjustment*).

‡ Statystycznie nieistotna większa wartość w porównaniu do placebo, dla poziomu istotności 0,05 z korektą uwzględniającą liczebność (ang. *multiplicity adjustment*).

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. *Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikcji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikcji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Produkt leczniczy Betmiga w dawce 50 mg raz na dobę wykazywał skuteczność w pierwszym mierzonym punkcie czasowym - w 4. tygodniu, i pozostawał skuteczny przez cały, 12-tygodniowy okres leczenia. Randomizowane, długotrwałe badanie z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, wykazało skuteczność kliniczną mirabegronu przez cały okres leczenia trwającego 1 rok.

Subiektywne odczucie poprawy w ocenie jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia

W omawianych trzech, trwających 12-tygodni, badaniach klinicznych III fazy, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo, leczenie objawów OAB mirabegronem podawanym raz na dobę, powodowało statystycznie istotną poprawę w porównaniu do placebo, pod względem następujących kryteriów pomiaru jakości życia uzależnionej od stanu zdrowia: zadowolenie z leczenia oraz uciążliwość objawów.

Skuteczność kliniczna w zależności od stosowanego wcześniej (lub nie) leczenia antymuskarynowego OAB

Skuteczność kliniczną wykazano u pacjentów niezależnie od tego, czy stosowali już wcześniej terapię antymuskarynową OAB. Dodatkowo, wykazano skuteczność kliniczną mirabegronu u pacjentów, u których wcześniej zaprzestano leczenia OAB produktami antymuskarynowymi, ze względu na niezadowalające efekty leczenia (patrz tabela 3).

Tabela 3: Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w przypadku pacjentów stosujących wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi

Parametr	Zbiorcza analiza danych z badań (046, 047, 074)		Badanie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodyna ER 4 mg
Pacjenci u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi					
Średnia ilość epizodów nietrzymania moczu na dobę (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Wartość średnia na początku badania	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % przedział ufności	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Wartość średnia na początku badania	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % przedział ufności	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacjenci u których stosowano wcześniej leczenie OAB produktami antymuskarynowymi i którzy przerwali leczenie ze względu na niezadowalające efekty leczenia					
Średnia ilość epizodów nagłego nietrzymania moczu (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Wartość średnia na początku badania	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % przedział ufności	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Średnia ilość mikcji na dobę (FAS)					
n	466	464	155	160	155
Wartość średnia na początku badania	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Średnia wartość zmiany w stosunku do początku badania †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Średnia różnica w stosunku do placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % przedział ufności	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Analiza zbiorcza obejmuje badania 046 (Europa / Australia), 047 (Ameryka Północna [NA]) oraz 074 (Europa / NA).

† średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów „skorygowana pod względem wartości z początku badania, płci, badania, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku analizy

zbiorczej i średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów, z uwzględnieniem wartości z początku badania, płci, regionu geograficznego, podgrupy i podgrupy dla interakcji leczenia w przypadku badania 046.

FAS: Pełna analizowana grupa (ang. *Full analysis set*), wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku ocenianego w badaniu z podwójnie ślepą próbą, i u których w dzienniku pacjenta odnotowano pomiar mikiacji na początku badania oraz co najmniej jeden pomiar mikiacji po rozpoczęciu badania.

FAS-I: podgrupa FAS, obejmująca pacjentów, u których w dzienniku pacjenta odnotowano co najmniej jeden epizod nietrzymania moczu do chwili rozpoczęcia badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Betmiga w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w „leczeniu idiopatycznej postaci pęcherza nadreaktywnego” oraz w „leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników mirabegron wchłania się, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) pomiędzy 3. a 4. godziną po podaniu. Całkowita biodostępność zwiększała się od 29% po podaniu dawki 25 mg do 35% po podaniu dawki 50 mg. Średnie wartości C_{max} i AUC wzrastały w tempie większym niż zwiększano dawkę, w pełnym zakresie dawkowania. W populacji ogólnej mężczyzn i kobiet, dwukrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 100 mg, powodowało odpowiednio około 2,9- i 2,6-krotny wzrost wartości C_{max} i AUC_{tau} , podczas gdy czterokrotne zwiększenie dawki mirabegronu z 50 mg do 200 mg, powodowało odpowiednio około 8,4- i 6,5-krotny wzrost wartości C_{max} i AUC_{tau} . Stężenie w stanie równowagi występuje po 7 dniach po rozpoczęciu podawania mirabegronu raz na dobę. Ekspozycja na mirabegron w osoczu w stanie równowagi, osiągniętym w wyniku podawania mirabegronu raz na dobę, jest w przybliżeniu dwukrotnie większa w porównaniu do ekspozycji po podaniu dawki pojedynczej.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Zażywanie tabletki 50 mg jednocześnie z posiłkiem wysokotłuszczowym powodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC mirabegronu odpowiednio o 45% i 17%. Posiłek niskotłuszczowy powodował zmniejszenie wartości C_{max} i AUC mirabegronu odpowiednio o 75% i 51%. W badaniach klinicznych III fazy mirabegron podawano niezależnie od jedzenia, wykazując jego skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania. Z tego względu mirabegron, w zalecanych dawkach, można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Mirabegron ulega rozległej dystrybucji. Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosi w przybliżeniu 1670 l. Mirabegron jest wiązany (w około 71%) przez białka osocza ludzkiego, i wykazuje umiarkowane powinowactwo do albuminy i kwaśnej glikoproteiny α_1 . Mirabegron ulega dystrybucji do erytrocytów. W warunkach *in vitro* stężenie znakowanego węglem C^{14} mirabegronu w erytrocytach było około dwukrotnie większe niż jego stężenie w osoczu.

Metabolizm

Mirabegron jest metabolizowany na wielu szlakach metabolicznych, w tym na drodze dealkilacji, oksydacji, glukuronizacji (bezpośredniej), i hydrolizy grupy amidowej. Mirabegron stanowi główny składnik radioaktywny obecny w krążeniu obwodowym po podaniu pojedynczej dawki mirabegronu znakowanego węglem C^{14} . W osoczu ludzkim obserwowano dwa główne metabolity: obydwa są

glukuronidami powstałymi na drodze reakcji II fazy i stanowią 16% i 11% całkowitej ekspozycji na mirabegron. Metabolity te nie są czynne farmakologicznie.

Na podstawie badań *in vitro*, nie wydaje się prawdopodobne aby mirabegron hamował metabolizm jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez następujące izoenzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2E1, gdyż mirabegron, w klinicznie istotnych stężeniach, nie hamował aktywności tych enzymów. Mirabegron nie indukował CYP1A2 czy CYP3A. Przypuszcza się, że mirabegron nie powoduje klinicznie istotnego zahamowania transportu leków za pośrednictwem OCT.

Badania *in vitro* wskazywały na to, że CYP2D6 i CYP3A4 odgrywają rolę w metabolizmie oksydacyjnym mirabegronu, jednak wyniki testów *in vivo* wskazują na to, że izoenzymy te mają jedynie niewielkie znaczenie w procesie całkowitej eliminacji mirabegronu.

Badania *in vitro* oraz *ex vivo* wykazały, że oprócz CYP3A4 i CYP2D6, również butyrylocholinesteraza, UGT oraz prawdopodobnie dehydrogenaza alkoholowa, biorą udział w metabolizmie mirabegronu.

Polimorfizm CYP2D6

U zdrowych ochotników genotypowo słabo metabolizujących substraty CYP2D6 (surogat hamowania CYP2D6), średnie wartości C_{max} i AUC_{inf} dla pojedynczej dawki 160 mg mirabegronu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR) były o 14% i o 19% większe niż u osób intensywnie metabolizujących, co wskazuje, że polimorfizm genetyczny CYP2D6 ma niewielki wpływ na średnią ekspozycję na mirabegron w osoczu. Nie przewiduje się interakcji mirabegronu ze znanymi inhibitorami CYP2D6 i nie były one badane. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania mirabegronu stosowanego jednocześnie z inhibitorami CYP2D6 u pacjentów u których stwierdza się słaby metabolizm z udziałem CYP2D6.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy (CL_{tot}) wynosi około 57 l/h. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi około 50 h. Klirens nerkowy (CL_R) wynosi około 13 l/h., co stanowi około 25% klirensu całkowitego. Eliminacja nerkowa mirabegronu polega głównie na czynnym wydzielaniu cewkowym oraz przesączaniu kłębuszkowym. Wydzielanie z moczem postaci niezmienionej mirabegronu jest zależne od dawki i waha się od około 6,0% po podaniu dawki dobowej 25 mg, do 12,2 % po podaniu dawki dobowej 100 mg. Po podaniu zdrowym ochotnikom 160 mg znakowanego węglem C^{14} mirabegronu, około 55% radioaktywności odzyskano z moczu a 34% z kału. Mirabegron w postaci niezmienionej stanowi 45% radioaktywności w moczu, co wskazuje na obecność jego metabolitów. Niezmieniona postać mirabegronu stanowi większość radioaktywności w kale.

Wiek

Wartości C_{max} i AUC mirabegronu oraz jego metabolitów, po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ochotnikom w podeszłym wieku (≥ 65 lat), były podobne do tych, obserwowanych u młodszych ochotników (18 – 45 lat).

Płeć

Wartości C_{max} i AUC są w przybliżeniu od 40% do 50% większe u kobiet niż u mężczyzn. Przyczyny różnic wartości C_{max} i AUC pomiędzy płciami przypisuje się różnicom w masie ciała i biodostępności.

Rasa

Rasa nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne mirabegronu.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Betmiga ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD wynosił od 60 do 89 ml/min/1,73 m²pc.), średnie wartości C_{max} i AUC mirabegronu były większe odpowiednio o 6% i 31%, w porównaniu do ochotników z prawidłową czynnością nerek. U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD od 30 do 59 ml/min/1,73 m²pc.), wartości C_{max} i AUC były większe odpowiednio o 23 % i 66 %. U ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR-MDRD od 15 do 29 ml/min/1,73 m²pc.), średnie wartości C_{max} i AUC były o 92% i 118% większe. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m²pc. lub pacjenci wymagający hemodializy).

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg produktu leczniczego Betmiga ochotnikom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), średnie wartości C_{max} i AUC mirabegronu były większe o 9% i 19%, w porównaniu do ochotników z prawidłową czynnością wątroby. U ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), średnie wartości C_{max} i AUC były większe o 175% i 65%. Nie przeprowadzono badań mirabegronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych zidentyfikowano organy docelowe zagrożone działaniem toksycznym mirabegronu, co znalazło potwierdzenie w obserwacjach klinicznych. U szczurów obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zmiany dotyczące hepatocytów (nekroza i zmniejszenie ilości cząsteczek glikogenu). U szczurów, królików, psów i małp obserwowano przyspieszenie akcji serca. Badania genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazały właściwości genotoksycznych lub karcynogennych mirabegronu *in vivo*.

Po podaniu dawek subletalnych (odpowiednik dawki dla człowieka równej 19-krotności maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *Maximum human recommended dose* - MHRD) nie obserwowano wpływu na płodność. W badaniach rozwoju zarodkowo –płodowego na królikach obserwowano głównie wady wrodzone serca (rozszerzona aorta, kardiomegalia) przy ekspozycji układowej, która była 36 razy większa w porównaniu z MHRD. Ponadto, u królików zaobserwowano wady wrodzone płuc (brak dodatkowego płata płuca) oraz zwiększoną ilość poronień poimplantacyjnych przy ekspozycji układowej, która była 14 razy większa w porównaniu z MHRD, podczas gdy u szczurów obserwowano odwracalne działanie na kostnienie (faliste żebra, opóźnienie kostnienia, zmniejszona liczba osobników ze skostnieniem mostka, kości śródreżca lub śródstopia) przy ekspozycji układowej, która była 22 razy większa w porównaniu z MHRD. Obserwowane toksyczne działanie na zarodek i płód wystąpiło przy dawkach toksycznych dla matki. Wykazano, że wady wrodzone układu sercowo-naczyniowego obserwowane u królików powstają w wyniku aktywacji receptora β₁- adrenergicznego.

Badania farmakokinetyczne, przeprowadzone ze znakowanym radioaktywnie mirabegronem wykazały, że postać macierzysta i (lub) jej metabolity przenikają do mleka u szczurów, w ilości, która była w przybliżeniu 1,7 razy większa od stężenia w osoczu po 4 godzinach po podaniu dawki (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Makrogole

Hydroksypropyloceluloza

Butylohydroksytoluen

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Makrogol

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium-Aluminium umieszczone w pudełkach kartonowych, zawierających 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 lub 200 tabletek.

Butelki z HDPE z polipropylenową (PP) zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci i z substancją osuszającą (żel krzemionkowy), zawierające 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/008 – 014

EU/1/12/809/017

EU/1/12/809/018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudzień 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA BLISTRÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki zawiera 25 mg mirabegronu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
20 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletkę należy połyknąć w całości. Nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

betmiga 25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA BLISTRÓW****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletki zawiera 50 mg mirabegronu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
20 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletkę należy połyknąć w całości. Nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

betmiga 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA BUTELEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka zawiera 25 mg mirabegronu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy zużyć w ciągu 6 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

betmiga 25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE DLA BUTELEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletkę zawiera 50 mg mirabegronu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Należy zużyć w ciągu 6 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

betmiga 50 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka zawiera 25 mg mirabegronu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP
Należy zużyć w ciągu 6 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Betmiga 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mirabegron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletką zawiera 50 mg mirabegronu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Tabletkę należy połknąć w całości. Nie rozkruszać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP
Należy zużyć w ciągu 6 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/809/014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Betmiga, 25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Betmiga, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Mirabegron

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Betmiga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Betmiga
3. Jak stosować lek Betmiga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Betmiga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Betmiga i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Betmiga jest mirabegron. Jest to lek zwiotczający mięśnie pęcherza moczowego (tak zwany agonista receptora beta 3-adrenergicznego), który zmniejsza aktywność nadreaktywnego pęcherza moczowego i leczy związane z nią objawy.

Lek Betmiga stosuje się u dorosłych w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego takich jak:

- nagła potrzeba oddania moczu (nazywana parciem nagłym)
- konieczność oddawania moczu częściej niż zwykle (nazywana częstomoczem)
- utrata kontroli nad oddawaniem moczu (nazywana nagłym nietrzymaniem moczu)

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Betmiga

Kiedy nie stosować leku Betmiga:

- jeśli pacjent ma uczulenie na mirabegron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania Betmiga należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje problem z opróżnianiem pęcherza lub strumień moczu jest cienki lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki przeznaczone do leczenia objawów pęcherza nadreaktywnego takie jak leki antycholinergiczne.
- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub wątrobą. Lekarz może zmniejszyć przyjmowaną przez pacjenta dawkę lub powiedzieć pacjentowi, aby nie stosował leku

Betmiga, zwłaszcza jeśli przyjmuje inne leki takie jak itrakonazol, ketokonazol, rytonawir czy klarytromycynę. Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach.

- jeśli u pacjenta występuje wysokie, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłowości w badaniu EKG (elektrokardiogram serca) znane jako wydłużenie odstępu QT lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki wydłużające odstęp QT, takie jak:
 - o leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca takie jak chinidyna, sotalol, prokainamid, ibutyliid, flekainid, dofetylid i amiodaron;
 - o leki stosowane w alergicznym nieżycie nosa ;
 - o leki przeciwpsychotyczne (leki stosowane w leczeniu chorób psychicznych), takie jak tiorydazyna, mezorydazyna, haloperydol i chlorpromazyna;
 - o leki stosowane w zakażeniach, takie jak pentamidyna, moksyflokscyna, erytromycyna i klarytromycyna.

Dzieci i młodzież

Nie stosować leku Betmiga u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku w tej grupie wiekowej.

Betmiga a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Lek Betmiga może wpływać na sposób działania innych leków, jak również inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Betmiga.

- Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje tiorydazynę (lek stosowany w chorobie psychicznej), propafenon lub flekainid (leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca), imipraminę lub dezypraminę (leki stosowane w depresji). Może być konieczne dostosowanie dawki tych leków przez lekarza.
- Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje digoksynę (lek stosowany w niewydolności serca oraz zaburzeniach rytmu serca). Lekarz monitoruje stężenie digoksyny we krwi. Jeśli stężenie we krwi jest nieprawidłowe, lekarz może dostosować dawkę digoksyny u pacjenta.
- Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje eteksylan dabigatranu [lek stosowany w celu zmniejszenia ryzyka niedrożności naczyń w mózgu i ciele w wyniku powstawania zakrzepów krwi u dorosłych pacjentów z niemierną pracą serca (migotanie przedsionków) i dodatkowymi czynnikami ryzyka]. Może być konieczne dostosowanie dawki tego leku przez lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, nie należy stosować leku Betmiga.

W okresie karmienia piersią przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lek ten prawdopodobnie przenika do mleka ludzkiego.

Pacjentka wraz z lekarzem powinni zdecydować czy przyjmować lek Betmiga, czy karmić piersią. Nie należy jednocześnie karmić piersią i przyjmować tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych świadczących o wpływie leku Betmiga na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Betmiga

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka, to jedna tabletka 50 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, lekarz prowadzący może zmniejszyć dawkę do jednej tabletki 25 mg przyjmowanej doustnie raz na dobę. Tabletkę leku należy przyjmować popijając płynem i połknąć w całości. Tabletki nie należy rozgryzać ani żuć. Lek Betmiga można przyjmować niezależnie od posiłków.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Betmiga

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek lub gdy przypadkowo inna osoba przyjmie tabletki, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub wezwać pogotowie.

Objawy przedawkowania mogą obejmować uczucie mocnego bicia serca, przyspieszenie tętna lub wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Pominięcie przyjęcia leku Betmiga

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe. Jeżeli do przyjęcia kolejnej dawki pozostało 6 godzin lub mniej, nie należy przyjmować pominiętej dawki tylko kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia kilku dawek leku należy zasięgnąć porady lekarza.

Przerwanie stosowania leku Betmiga

Nie należy przerywać stosowania leku Betmiga w początkowym okresie leczenia jeśli pacjent nie widzi jego działania. Przystosowanie pęcherza do leku może wymagać czasu. Należy nadal przyjmować tabletki. Nie należy przerywać przyjmowania leku po uzyskaniu poprawy objawów ze strony pęcherza. Przerwanie leczenia może skutkować nawrotem objawów nadreaktywności pęcherza.

Nie należy przerywać stosowania leku Betmiga bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, ponieważ objawy nadreaktywności pęcherza mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższym działaniem niepożądanym jest nieregularne bicie serca (migotanie przedsionków). Jest to działanie niepożądane występujące niezbyt często (może wystąpić rzadziej niż u 1 do 100 pacjentów), jeśli jednak objaw ten wystąpi należy natychmiast przerwać leczenie i zgłosić się do lekarza.

Pozostałe działania niepożądane:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- przyspieszony rytm serca (tachykardia)
- zakażenie dróg moczowych
- nudności

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- zakażenie pęcherza moczowego (zapalenie pęcherza moczowego)
- odczuwalne bicie serca (kołatanie serca)
- zakażenie pochwy
- niestrawność
- zakażenie żołądka (zapalenie żołądka)

- obrzęk stawów
- swędzenie pochwy lub sromu (świąd pochwy i sromu)
- wzrost ciśnienia tętniczego
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych (GGT, AspAT i AlAT)
- świąd, wysypka lub pokrzywka (pokrzywka, wysypka, wysypka plamkowa, wysypka grudkowa, swędzenie)

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- opuchnięcie powiek (obrzęk powiek)
- opuchnięcie warg (obrzęk warg)
- opuchnięcie głębszych warstw skóry, które może wystąpić w różnych częściach ciała (m. in. na twarzy, języku, w gardle), spowodowane gromadzeniem się płynów i mogące powodować trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
- małe purpurowe plamki na skórze (plamica)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, głównie skóry (alergiczne zapalenie naczyń)

Jeśli u pacjenta występuje zwężenie drogi odpływu moczu z pęcherza moczowego lub jeśli pacjent przyjmuje inne leki stosowane w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego, Betmiga może zwiększać ryzyko zatrzymania moczu (pacjent nie będzie mógł opróżnić pęcherza). Jeżeli pacjent nie może opróżnić pęcherza, powinien natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Betmiga

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze lub butelce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Po pierwszym otwarciu butelki, tabletki można przechowywać przez 6 miesięcy.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Betmiga

- Substancją czynną leku jest mirabegron. Każda tabletka zawiera 25 mg lub 50 mg mirabegronu.
- Pozostałe składniki to:
rdzeń tabletki: makrogole, hydroksypropyloceluloza, butylohydroksytoluen, magnezu stearynian;
otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko tabletka 25 mg).

Jak wygląda lek Betmiga i co zawiera opakowanie

Lek Betmiga 25 mg tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu to owalne, brązowe tabletki powlekane, z wytłoczonym po tej samej stronie logo firmowym i symbolem „325”.

Lek Betmiga 50 mg tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu to owalne, żółte tabletki powlekane, z wytłoczonym po tej samej stronie logo firmowym i symbolem „355”.

Lek Betmiga dostępny jest w blistrach Aluminium/Aluminium zawierających 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 lub 200 tabletek oraz w butelkach z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zabezpieczonych przed otwarciem przez dzieci, zawierających 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju. Tabletki w butelce nie muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Danija
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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Polska

Astellas Pharma Sp. z.o.o.
Tel.: +48 22 5451 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Aneks IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Mając na uwadze Raport Oceniający Komitetu EMA ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) dotyczący PSUR dla produktu leczniczego Betmiga, sformułowano następujące wnioski naukowe PRAC:

W wyniku oceny sygnału „nudności i wymioty” podmiot odpowiedzialny, po dacie zamknięcia zbierania danych (ang. Data lock point - DLP) do ww PSUR, dodał „nudności” w punkcie 4.8. Comapny Core Data Sheet (CCDS). Podmiot odpowiedzialny zaproponował dodanie „nudności” również w punkcie 4.8. Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz zaktualizowanie odpowiedniego punktu ulotki dla pacjenta. Na podstawie wytycznych dotyczących Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz częstości występowania nudności w badaniach klinicznych (1,4%), PRAC uznał, że częstość występowania nudności należy określić jako „często”.

W świetle dostępnych danych dotyczących nudności, PRAC uznał, że konieczna jest zmiana w drukach informacyjnych.

CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących produktu leczniczego Betmiga, CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu zawierającego substancje czynną mirabegron jest korzystny, pod warunkiem dokonania zaproponowanych zmian w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca dokonanie zmiany w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.