

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur

Betmiga 50 mg forðatöflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Betmiga 25 mg forðatöflur

Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.

Betmiga 50 mg forðatöflur

Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Betmiga 25 mg forðatöflur

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

Betmiga 50 mg forðatöflur

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

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við einkennum, þ.e. bráðþörf, aukinni tíðni þvagláta og/eða bráðþvaggleka sem geta komið fyrir hjá fullorðnum sjúklingum með heilkenni ofvirktrar þvagblöðru.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

*Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir sjúklingar)*

Ráðlagður skammtur er 50 mg einu sinni á sólarhring.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

Betmiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða sjúklingum á blóðskilun) eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og því er ekki mælt með notkun þess hjá þessum sjúklingahópum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Í eftirfarandi töflu eru gefnir upp ráðlagðir skammtar fyrir einstaklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, með og án samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

**Tafla 1: Ráðlagðir skammtar fyrir einstaklinga með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, með eða án samhliða notkunar öflugra CYP3A hemla**

		Öflugir CYP3A hemlar <sup>(3)</sup>	
		Án hemils	Samhliða hemli
Skerðing á nýrnastarfsemi <sup>(1)</sup>	Væg	50 mg	25 mg
	Í meðallagi	50 mg	25 mg
	Veruleg	25 mg	Notkun ekki ráðlögð
Skerðing á lifrarstarfsemi <sup>(2)</sup>	Væg	50 mg	25 mg
	Í meðallagi	25 mg	Notkun ekki ráðlögð

1. Væg: GFR 60 til 89 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>; í meðallagi: GFR 30 til 59 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>; veruleg: GFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>.
2. Væg: Child-Pugh flokkur A; Í meðallagi: Child-Pugh flokkur B.
3. Öflugir CYP3A hemlar sjá kafla 4.5.

#### *Kyn*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta með tilliti til kynferðis.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun mirabegrons hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagiöf

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

#### **4.3 Frábendingar**

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

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

##### Skert nýrnastarfsemi

Betmiga hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða sjúklingum á blóðskilun) og notkun þess er því ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>); samkvæmt rannsókn á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2) er mælt með því að minnka skammtinn í 25 mg hjá þessum hópi. Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), sem eru á samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum, er ekki mælt með notkun þessa lyfs (sjá kafla 4.5).

##### Skert lifrarstarfsemi

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

## Hár blóðþrýstingur

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

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

## Sjúklingar með meðfædda eða áunna QT lengingu

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

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

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

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### *In vitro* niðurstöður

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

### *In vivo* niðurstöður

#### *Milliverkanir við önnur lyf*

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

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

#### *Áhrif ensímhemla*

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir mirabegroni (AUC) 1,8-falt þegar ketoconazol, öflugur CYP3A/P-gp hemill, var til staðar. Engin þörf er á aðlögun skammta þegar Betmiga er gefið í samsettri meðferð með CYP3A og/eða P-gp hemlum. Hins vegar er ráðlagður skammtur 25 mg einu sinni á sólarhring, með eða án matar, hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (GFR 30 til 89 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) eða væga skerðingu á lifrarstarfsemi

(Child-Pugh flokkur A) sem fá samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum svo sem itraconazoli, ketoconazoli, ritonaviri og claritromycini (sjá kafla 4.2). Ekki er mælt með notkun Betmiga hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR 15 til 29 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) eða sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarástarfsemi (Child-Pugh flokkur B), sem eru á samhliða meðferð með öflugum CYP3A hemlum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Áhrif ensímörva*

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

#### *CYP2D6 fjölbreytni*

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

#### *Áhrif mirabegrons á CYP2D6 hvarfefni*

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum veldur mirabegron miðlungsmikilli hömlun á CYP2D6 og virkni CYP2D6 verður aftur eðlileg innan 15 daga eftir að meðferð með mirabegroni er hætt. Endurteknir skammtar af mirabegroni með tafarlausa losun einu sinni á sólarhring leiddu til 90% aukningar á C<sub>max</sub> og 229% aukningar á AUC gildi eins skammta af metoprololi. Endurteknir skammtar af mirabegroni með tafarlausa losun einu sinni á sólarhring leiddu til 79% aukningar á C<sub>max</sub> og 241% aukningar á AUC gildi eins skammta af desipramini.

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

#### *Áhrif mirabegrons á flutningsprótein*

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

#### *Aðrar milliverkanir*

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

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

## **4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf**

### Konur á barneignaraldri

Betmiga er ekki ætlað til notkunar handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

## Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Betmiga á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þetta lyf er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

## Brjóstgjöf

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

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

## Frjósemi

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

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

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

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

#### Tafla yfir aukaverkanir

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

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

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfæra-sýkingar	Sýking í leggöngum Blöðrubólga			
Geðræn vandamál					Svefnleysi* Ringlunar-ástand*
Taugakerfi	Höfuðverkur* Sundl*				
Augu			Bjúgur í augnlokum		
Hjarta	Hraðtaktur	Hjartsláttar-ónot Gáttatif			
Æðar				Háprýstings- kreppa*	
Meltingarfæri	Ógleði* Hægðatregða* Niðurgangur*	Meltingar-truflanir Magabólgur	Bjúgur í vörum		
Húð og undirhúð		Ofsakláði Útbrot Dröfnútbrot Örðuútbrot Kláði	Hvítkorna-sundrandi æðabólga Purpuri Ofnæmis- bjúgur*		
Stoðkerfi og stoðvefur		Þroti í liðum			
Nýru og þvagfæri			Þvagteppa*		
Æxlunarfæri og brjóst		Kláði á sköpum og í leggöngum			
Rannsóknaniðurstöður		Hækkaður blóðþrýstingur Hækkað GGT gildi Hækkað AST gildi Hækkað ALT gildi			

\*hefur komið fram eftir markaðssetningu

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 4.9 Ofskömmtun

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

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf sem hafa krampalosandi verkun á þvagfæri, ATC flokkur: G04BD12.

#### Verkunarháttur

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

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

#### Lyfhrif

##### *Þvagflæði (urodynamics)*

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



### *Áhrif QT bil*

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

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

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

### *Áhrif á hjartsláttartíðni og blóðþrýsting hjá sjúklingum með ofvirka þvagblöðru*

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

### *Áhrif á augnþrýsting*

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

### Verkun og öryggi

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

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

**Tafla 2: Samsettir aðalendapunktur (Co-primary) og valdir aukaendapunktur (Secondary) verkunar við lok meðferðar, samanlagðar rannsóknir**

Breyta	Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
<b>Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I) (Co-primary)</b>		
n	878	862
Meðalgildi við grunnlínu	2,73	2,71
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,10	-1,49
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-gildi	--	< 0,001#
<b>Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS) (Co-primary)</b>		
n	1328	1324
Meðalgildi við grunnlínu	11,58	11,70
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,20	-1,75
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-gildi	--	< 0,001#
<b>Meðalrúmmál þvags (ml) í hverju þvagláti (FAS) (Secondary)</b>		
n	1328	1322
Meðalgildi við grunnlínu	159,2	159,0
Meðalbreyting frá grunnlínu†	9,4	21,4
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-gildi	--	< 0,001#
<b>Meðalalvarleiki bráðaparfar (FAS) (Secondary)</b>		
n	1325	1323
Meðalgildi við grunnlínu	2,39	2,42
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,15	-0,26
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-gildi	--	< 0,001#
<b>Meðalfjöldi tilfella bráðapvagleka á 24 klst. (FAS-I) (Secondary)</b>		
n	858	834
Meðalgildi við grunnlínu	2,42	2,42
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,98	-1,38
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-gildi	--	< 0,001#
<b>Meðalfjöldi tilvika með 3. stigs eða 4. stigs bráðapörf á 24 klst. (FAS) (Secondary)</b>		
n	1324	1320
Meðalgildi við grunnlínu	5,61	5,80
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,29	-1,93
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-gildi	--	< 0,001#
<b>Ánægja með meðferð – á verkjakvarðanum „visual analogue scale“ (FAS) (Secondary)</b>		
n	1195	1189
Meðalgildi við grunnlínu	4,87	4,82

<b>Breyta</b>	<b>Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)</b>	
	<b>Lyfleysa</b>	<b>Mirabegron 50 mg</b>
Meðalbreyting frá grunnlínu†	1,25	2,01
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu† (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-gildi	--	< 0,001*

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

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

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

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

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

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

CI: Öryggisbil (Confidence Interval).

**Tafla 3: Samsettur aðalendapunktur og valdir aukaendapunktur við lok meðferðar í rannsóknum 046, 047 og 074**

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
<b>Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I) (Co-primary)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Meðalgildi við grunnlínu	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Öryggisbil	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-gildi	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS) (Co-primary)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Meðalgildi við grunnlínu	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Öryggisbil	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-gildi	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Meðalrúmmál þvags (ml) í hverju þvagláti (FAS) (Secondary)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Meðalgildi við grunnlínu	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Meðalbreyting frá grunnlínu†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% Öryggisbil	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-gildi	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
<b>Meðalalvarleiki bráðaparfar (FAS) (Secondary)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Meðalgildi við grunnlínu	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Öryggisbil	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-gildi	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
<b>Meðalfjöldi tilfella bráðapvagleka á 24 klst. (FAS-I) (Secondary)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Meðalgildi við grunnlínu	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33

Breyta	Rannsókn 046			Rannsókn 047		Rannsókn 074	
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Öryggisbil	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-gildi	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
<b>Meðalfjöldi tilvika með 3. stigs eða 4. stigs bráðabörf á 24 klst. (FAS) (Secondary)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Meðalgildi við grunnlínu	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Öryggisbil	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-gildi	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Ánægja með meðferð – á verkjakvarðanum „visual analogue scale“ (FAS) (Secondary)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Meðalgildi við grunnlínu	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Meðalbreyting frá grunnlínu†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Öryggisbil	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-gildi	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

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

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

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

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

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

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

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

*Bati samkvæmt einstaklingsbundnu mati á heilsutengdum lífsgæðum*

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

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

Sýnt var fram á verkun hjá sjúklingum sem höfðu fengið eða höfðu ekki fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru. Að auki hafði mirabegron verkun hjá sjúklingum sem höfðu áður hætt á andmúskarín meðferð við ofvirkri þvagblöðru vegna ófullnægjandi verkunar (sjá töflu 4).

**Tafla 4: Samsettir aðalendapunktur verkunar hjá sjúklingum sem höfðu fengið andmúskarínvirka meðferð við ofvirkri þvagblöðru**

Breyta	Samanlagðar rannsóknir (046, 047, 074)		Rannsókn 046		
	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Lyfleysa	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
<b>Sjúklingar sem höfðu fengið fengið andmúskarínvirka meðferð</b>					
<b>Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Meðalgildi við grunnlínu	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% Öryggisbil	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
<b>Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Meðalgildi við grunnlínu	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% Öryggisbil	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
<b>Sjúklingar sem höfðu áður hætt á andmúskarínvirkri meðferð vegna ófullnægjandi verkunar</b>					
<b>Meðalfjöldi þvagleka á 24 klst. (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Meðalgildi við grunnlínu	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% Öryggisbil	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
<b>Meðalfjöldi þvagláta á 24 klst. (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Meðalgildi við grunnlínu	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Meðalbreyting frá grunnlínu†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Meðalmismunur samanborið við lyfleysu†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% Öryggisbil	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

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

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

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

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

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Betmiga hjá einum eða fleiri undirhópum barna til meðferðar við ofvirkri þvagblöðru af óþekktum orsökum og til meðferðar við ofvirkum þvagblöðruvöðva af taugafræðilegum orsökum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

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

### Áhrif matar á frásog

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

### Dreifing

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

### Umbrot

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

Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er ólíklegt að mirabegron hamli umbrotum lyfja sem gefin eru samtímis og umbrotna fyrir tilstilli eftirfarandi cýtókróm P450 ensíma: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1 vegna þess að mirabegron hamlaði ekki virkni þessara ensíma við klínískt mikilvæga þéttni. Mirabegron örvaði ekki CYP1A2 eða CYP3A4. Ekki er búist við að mirabegron valdi klínískt mikilvægri hömlun á OCT-miðluðum (organic cationic transporter) flutningi lyfja.

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

### CYP2D6 fjölbreytni

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

### Brotthvarf

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

### Aldur

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

### Kyn

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

### Kynþáttur

Kynþáttur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf mirabegrons.

### Skert nýrnastarfsemi

Eftir að sjálfboðaliðar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR-MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 60 til 89 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), fengu stakan 100 mg skammt af Betmiga hækkaði meðalgildi  $C_{max}$  um 6% og meðalgildi AUC mirabegrons um 31% samanborið við sjálfboðaliða með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjálfboðaliðum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), hækkaði  $C_{max}$  um 23% og AUC um 66%. Hjá sjálfboðaliðum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>), voru meðalgildi  $C_{max}$  og AUC 92% og 118% hærrí. Mirabegron hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR < 15 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða sjúklingum á blóðskilun).

### Skert lifrarstarfsemi

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



### 5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Makrógól 8.000 og 2.000.000

Hýdroxýpropýlsellulósi

Bútýlhýdroxútólúen

Magnesiumsterat

#### Filmuhúð

##### Betmiga 25 mg forðatöflur

Hýprómellósi 2.910, 6 mPa.s

Makrógól 8.000

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

##### Betmiga 50 mg forðatöflur

Hýprómellósi 2.910, 6 mPa.s

Makrógól 8.000

Gult járnnoxíð (E172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20 desember 2012.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

{DD/MM/AAAA}

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

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

## **VIÐAUKI II**

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Lyfið er lyfseðilsskytt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

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

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR ÞYNNUR

#### 1. HEITI LYFS

Betmiga 25 mg forðatöflur  
mirabegron

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 25 mg af mirabegroni.

#### 3. HJÁLPAEFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

betmiga 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: {númer}

SN: {númer}



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA FYRIR ÞYNNUR

#### 1. HEITI LYFS

Betmiga 50 mg forðatöflur  
mirabegron

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 50 mg af mirabegroni.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

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

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

betmiga 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC: {númer}

SN: {númer}

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Betmiga 25 mg forðatöflur  
mirabegron

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. ANNAD**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Betmiga 50 mg forðatöflur  
mirabegron

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Betmiga 25 mg forðatöflur**  
**Betmiga 50 mg forðatöflur**  
mirabegron

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

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

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

## 1. Upplýsingar um Betmiga og við hverju það er notað

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

Betmiga er notað til meðferðar við einkennum ofvirkrar þvagblöðru hjá fullorðnum svo sem:

- skyndilegri þörf fyrir að tæma þvagblöðruna (kallast bráðaþörf)
- þörf fyrir að tæma þvagblöðruna oftar en venjulega (kallast aukin tíðni þvagláta)
- að geta ekki stjórnað því hvenær þvagblaðran er tæmd (kallast bráðaþvagleki).

## 2. Áður en byrjað er að nota Betmiga

### Ekki má nota Betmiga:

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

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

- sýklalyf svo sem pentamidin, moxifloxacin, erythromycin, og clarithromycin.

Mirabegron getur valdið hækkuðum blóðþrýstingi eða leitt til versnunar á háþrýstingi sem er þegar til staðar. Mælt er með því að lækningin fylgist með blóðþrýstingi meðan á notkun mirabegron stendur.

### **Börn og unglingar**

Lyfið má ekki gefa börnum og unglungum yngri en 18 ára vegna þess að öryggi og verkun Betmiga í þessum aldurshópi hefur ekki verið staðfest.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Betmiga**

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

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

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

### **Meðganga og brjóstgjöf**

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

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

### **Akstur og notkun véla**

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

## **3. Hvernig nota á Betmiga**

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

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

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

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

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

### **Ef gleymist að nota Betmiga**

Ef þú gleymir að taka lyfið skaltu taka skammtinn sem gleymdist strax og þú manst eftir því. Ef minna en 6 klst. eru fram að næsta skammti samkvæmt áætlun, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taktu lyfið næst á venjulegum tíma.

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

### **Ef hætt er að nota Betmiga**

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

Ekki hætta að taka Betmiga án þess að tala við lækinn fyrst, vegna þess að einkenni ofvirktrar þvagblöðru gætu komið aftur fram.

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

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

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

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

Aðrar aukaverkanir eru:

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

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

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

- Sýking í þvagblöðru (blöðrubólga)
- Hjartsláttarónot
- Sýking í leggöngum
- Meltingartruflanir
- Sýking í maga (magabólga)
- Þroti í liðum
- Kláði í sköpum eða leggöngum
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Hækkun lifrarensíma (GGT, AST og ALT)
- Kláði, útbrot eða ofsakláði (dröfnútbrot, örduútbrot)



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

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

### **Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)**

- Háþrýstingskreppa

### **Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**

- Svefnleysi
- Ringlun

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

### **Tilkynning aukaverkana**

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

## **5. Hvernig geyma á Betmiga**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Betmiga inniheldur**

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

### Lýsing á útliti Betmiga og pakkningastærðir

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

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Biocodex UAB  
Tel.: +370 37 408 681

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

### Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: +30 210 8189900

### Deutschland

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

### Nederland

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

### Eesti

Biocodex UAB  
TaaniTel: +372 6 056 014

### Norge

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

### Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

### Österreich

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

### España

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

### Polska

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

**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**

Biocodex UAB  
Tel: +371 67 619365

**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 (Northern Ireland)**

Astellas Pharma Co., Limited  
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018  
International number: +353 (0)1 4671555

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/AAAA}**

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

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