

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БЕТМИГА

(BETMIGA)

Склад:

діюча речовина: мірабегрон;

1 таблетка містить 25 мг або 50 мг мірабегрону;

допоміжні речовини: макрогол 8000, макрогол 2000000, гідроксипропілцелюлоза, бутилгідрокситолуол (Е 321), стеарат магнію;

плівкове покриття: для таблеток по 25 мг – Opadry 03F43159 (гіпромелоза, макрогол 8000, оксид заліза жовтий (Е 172), оксид заліза червоний (Е 172)); для таблеток по 50 мг – Opadry 03F42192 (гіпромелоза, макрогол 8000, оксид заліза жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 25 мг – овальна, двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, коричневого кольору, має гравіювання «325» та графічне зображення логотипу компанії «Астеллас» на одному боці;

таблетки 50 мг – овальна, двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, жовтого кольору, має гравіювання «355» та графічне зображення логотипу компанії «Астеллас» на одному боці.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються в урології. Засоби для лікування частого сечовипускання та нетримання сечі. Код АТХ G04B D12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Мірабегрон є потужним селективним агоністом бета-3-адренорецепторів. Під дією мірабегрону відбувається розслаблення гладких м'язів сечового міхура у тварин і в ізольованій тканині людини, підвищення концентрації циклічної аденозинмонофосфатази (цАМФ) в тканинах сечового міхура тварин і відмічається розслаблюючий вплив на сечовий міхур на функціонуючій моделі сечового міхура у тварин.

Мірабегрон підвищує середній об'єм сечі при сечовипусканні і знижує частоту сечовипускання без скорочення м'язів сечового міхура поза сечовипусканням без впливу тиску чи залишкової сечі на порожнину сечового міхура на моделі гіперактивного сечового міхура тварин. У моделях на сечовому міхурі тварин мірабегрон показував зниження частоти сечовипускання. Ці результати показують, що мірабегрон підвищує функцію утримання сечі шляхом стимуляції бета-3-адренорецепторів у м'язах сечового міхура.

Симпатична стимуляція нервових рецепторів переважає на етапі утримання сечі, коли сеча накопичується в сечовому міхурі. Норадреналін вивільняється з нервових закінчень, стимулюючи переважно бета-адренорецептори в м'язовій тканині сечового міхура, і, відповідно, розслаблює гладкі м'язи сечового міхура. Під час фази накопичення сечі сечовий міхур в основному перебуває під контролем парасимпатичної нервової системи. Ацетилхолін, що вивільняється в тазових нервових закінченнях, стимулює холінергічні М2- і М3-рецептори, викликаючи скорочення сечового міхура. Активация М2-шляху також пригнічує бета-3-адренорецептори, підвищуючи цАМФ. Тому стимуляція бета-3-адренорецепторів не впливає на процес накопичення сечі. Це було підтверджено на моделях з частковою уретральною обструкцією, де мірабегрон знижував частоту скорочення сечового міхура без скорочення м'язів сечового міхура поза сечовипусканням без впливу тиску чи залишкової сечі на порожнину сечового міхура.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального прийому у здорових добровольців мірабегрон всмоктується в кров'яне русло і досягає максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) через 3-4 години після прийому. Абсолютна біодоступність збільшується з 29 % до 35 % після підвищення дози з 25 мг до 50 мг. При цьому середні значення C_{max} і AUC збільшилися більш ніж пропорційно для вказаного діапазону доз. У загальній популяції чоловіків і жінок при 2-кратному збільшенні дози мірабегрону з 50 мг до 100 мг спостерігалось збільшення C_{max} і AUC_{tau} приблизно у 2,9 і 2,6 рази відповідно, тоді як 4-кратне збільшення дози мірабегрону з 50 мг до 200 мг індукує збільшення C_{max} і AUC_{tau} приблизно у 8,4 і 6,5 рази. Стійка концентрація досягається протягом 7 днів (прийом мірабегрону один раз на добу). Після багаторазового застосування 1 раз на добу концентрація мірабегрону в плазмі крові в рівноважному стані приблизно в 2 рази перевищує таку при застосуванні разової дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування термінових позивів до сечовипускання, збільшення частоти сечовипускання та/або нетримання сечі, які можуть виникнути у дорослих пацієнтів з синдромом гіперактивного сечового міхура (СГСМ).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Тяжка неконтрольована гіпертензія (систолічний артеріальний тиск ≥ 180 мм рт. ст. та/чи діастолічний артеріальний тиск ≥ 110 мм рт. ст.).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дані дослідження *in vitro*.

Мірабегрон транспортується і метаболізується різними шляхами. Мірабегрон є субстратом для цитохрому P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, бутирилхолінестерази, уридиндифосфо-глюкуроносил-трансферази (UGT), транспортера Р-глікопротеїну (P-gp) та транспортерів органічних катіонів (ОСТ) ОСТ1, ОСТ2, і ОСТ3. Дослідження мірабегрону з використанням мікросом печінки людини та рекомбінантних ферментів CYP людини показали, що мірабегрон є помірним інгібітором з залежністю від часу CYP2D6, та слабким інгібітором CYP3A. Мірабегрон у високих концентраціях інгібував транспортування лікарських засобів, опосередковане Р-глікопротеїном.

Дані дослідження *in vivo*.

Поліморфізм CYP2D6.

Генетичний поліморфізм CYP2D6 виявляє мінімальний вплив на середню концентрацію мірабегрону в плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Не очікується і не досліджувалась взаємодія мірабегрону з відомим інгібітором CYP2D6. У пацієнтів, які приймають інгібітори CYP2D6, та пацієнтів з уповільненим метаболізмом CYP2D6 необхідність в корекції дози мірабегрону відсутня.

Взаємодії з лікарськими засобами.

Вплив одночасного застосування лікарських засобів на фармакокінетику мірабегрону і вплив мірабегрону на фармакокінетику інших препаратів досліджувався при прийомі разової і багаторазових доз. Більшість лікарських взаємодій вивчалися при призначенні мірабегрону у дозі 100 мг, при застосуванні у формі пероральних таблеток з контрольованим вивільненням (OCAS). У дослідженнях взаємодії мірабегрону з метопрололом та метформіном використовували мірабегрон в лікарській формі з негайним вивільненням (IR) у дозі 160 мг. Не очікується клінічно значущої лікарської взаємодії між мірабегроном і лікарськими засобами, які інгібують, індукують або є субстратом чи транспортером одного з ферментів CYP, за винятком інгібуючого впливу мірабегрону на метаболізм субстратів CYP2D6.

Вплив на інгібітори ферментів.

У здорових добровольців у присутності кетоконазолу, сильного інгібітора CYP3A/P-глікопротеїну, показники експозиції мірабегрону (AUC) збільшувались в 1,8 раза. При одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A і/чи Р-глікопротеїну корекцію дози лікарського засобу Бетмига проводити не потрібно. Проте для пацієнтів з нирковою недостатністю від легкого до середнього ступеня тяжкості (ШКФ від 30 до 89 мл/хв/1,73 м²) або з печінковою недостатністю легкого ступеня (клас А за Чайлдом – П'ю) при одночасному застосуванні з такими сильними інгібіторами CYP3A, як ітраконазол, кетоконазол, ритонавір та кларитроміцин, рекомендована доза становить 25 мг один раз на добу незалежно від прийому їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). При одночасному застосуванні з сильними інгібіторами CYP3A не рекомендується застосовувати лікарський засіб Бетмига пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ від 15 до 29 мл/хв/1,73 м²) або пацієнтам з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (клас В за Чайлдом – П'ю) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Вплив на індуктори ферментів.

Речовини, які є індукторами CYP3A або Р-глікопротеїну, знижують концентрацію мірабегрону в плазмі крові. При застосуванні рифампіцину або інших індукторів CYP3A в терапевтичних дозах або Р-глікопротеїнів не потрібно проводити корекцію дози мірабегрону.

Вплив мірабегрону на субстрати CYP2D6.

У здорових добровольців мірабегрон помірно інгібує CYP2D6, активність якого відновлюється через 15 днів після припинення застосування мірабегрону. Щоденний разовий прийом мірабегрону в лікарській формі з негайним вивільненням призводив до збільшення C_{max} та AUC метопрололу, який приймали одноразово, на 90 % і на 229 % відповідно. Щоденний разовий прийом мірабегрону призводив до збільшення C_{max} на 79 % і AUC дезипраміну на 241 % при його прийомі в разовій дозі.

Слід дотримуватись обережності при одночасному прийомі мірабегрону з лікарськими засобами з вузьким терапевтичним індексом і сильним впливом на метаболізм CYP2D6, такими як тіоридазин, антиаритмічними засобами типу 1С (наприклад з флекаїнідом, пропafenоном) і трициклічними антидепресантами (наприклад з іміпраміном, дезипраміном). Також слід з обережністю застосовувати мірабегрон одночасно з субстратами CYP2D6, для яких потрібно індивідуально титрувати дозу.

Вплив мірабегрону на транспортери ферментів.

Мірабегрон є слабким інгібітором Р-глікопротеїну (Р-GP). При прийомі дигоксину у здорових добровольців мірабегрон може збільшити його показники C_{max} і AUC на 29 % і 27 % відповідно. Для пацієнтів, які одночасно починають приймати лікарський засіб Бетмига і дигоксин, слід призначати найнижчу дозу дигоксину. Для отримання бажаного клінічного ефекту необхідно контролювати концентрацію дигоксину в крові і титрувати дозу дигоксину. Слід брати до уваги потенціал інгібування Р-глікопротеїну мірабегроном при застосуванні препарату Бетмига одночасно з лікарськими засобами, чутливими субстратами Р-GP, наприклад з дабігатраном.

Інші взаємодії. Не відмічалось ніяких клінічно значущих взаємодій мірабегрону при одночасному застосуванні у терапевтичних дозах з соліфенацином, тамсулозином, варфарином, метформіном або з комбінованими пероральними контрацептивами, що містять етилестрадіол і левоноргестрел. Не потрібно коригувати дозу.

Підсилення впливу мірабегрону при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами може виражатися у збільшенні частоти пульсу.

Особливості застосування.

Ниркова недостатність.

Не досліджувалося застосування лікарського засобу Бетмига пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² або пацієнти, які потребують проведення гемодіалізу), тому даний лікарський засіб не рекомендується застосовувати даній категорії пацієнтів. Існують обмежені дані щодо застосування лікарського засобу Бетмига пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ від 15 до 29 мл/хв/1,73 м²); з огляду на дослідження фармакокінетики (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»), даним пацієнтам рекомендується зниження дози до 25 мг. Лікарський засіб Бетмига не рекомендується застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ від 15 до 29 мл/хв/1,73 м²) при одночасному застосуванні сильними інгібіторами СYP3A (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Печінкова недостатність.

Не досліджувалося застосування лікарського засобу Бетмига пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю), тому не рекомендується застосовувати препарат даній категорії пацієнтів. Лікарський засіб Бетмига не рекомендується застосовувати пацієнтам з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (клас В за шкалою Чайлда - П'ю) при одночасному застосуванні з сильними інгібіторами СYP3A («Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Артеріальна гіпертензія.

Мірабегрон може підвищувати артеріальний тиск. Необхідно вимірювати артеріальний тиск перед початком лікування та періодично протягом всього курсу лікування, особливо у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Дані щодо застосування препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією 2-го ступеня (сistolічний АТ ≥ 160 мм рт. ст. або діастолічний АТ ≥ 100 мм рт. ст.) обмежені.

Пацієнти з вродженим чи набутим подовженням інтервалу QT.

При застосуванні мірабегрону в терапевтичних дозах в ході клінічних досліджень не відмічалось клінічно значущих подовжень інтервалу QT на кардіограмі. Оскільки не досліджувалося застосування мірабегрону пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що можуть подовжити інтервал QT, або пацієнтам з наявністю в анамнезі подовженого інтервалу QT, вплив мірабегрону на стан даних пацієнтів невідомий. Слід дотримуватися обережності при

застосуванні мірабегрону даній категорії пацієнтів.

Пацієнти з обструкцією сечового міхура та пацієнти, що приймають антимускаринові лікарські засоби для лікування синдрому гіперактивного сечового міхура.

При застосуванні мірабегрону в постмаркетинговий період повідомлялося про затримку сечі в пацієнтів з обструкцією сечового міхура та в пацієнтів, які приймали антимускаринові лікарські засоби для лікування синдрому гіперактивного сечового міхура. Контрольовані клінічні дослідження з безпеки за участю пацієнтів з обструкцією сечового міхура не показують підвищення кількості випадків затримки сечі в пацієнтів, які приймали лікарський засіб Бетмига, однак слід з обережністю застосовувати препарат Бетмига пацієнтам із клінічно значущою обструкцією сечового міхура. Лікарський засіб Бетмига слід застосовувати з обережністю пацієнтам, що приймають антимускаринові лікарські засоби для лікування синдрому гіперактивного сечового міхура.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Кількість дані щодо застосування мірабегрону під час вагітності обмежена. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Не рекомендується приймати лікарський засіб Бетмига під час вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не користуються протизаплідними засобами.

У гризунів мірабегрон виводиться з грудним молоком, і тому існує ризик попадання препарату у грудне молоко людини. Не досліджувався вплив мірабегрону на вироблення грудного молока в організмі людини чи його вплив на грудне вигодовування дитини. Мірабегрон не слід призначати жінкам в період годування груддю.

Фертильність.

Дослідження на тваринах не виявили впливу при застосуванні мірабегрону не в терапевтичних дозах. Не оцінювався вплив мірабегрону на фертильність людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Бетмига не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем чи працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі, у т. ч. пацієнти літнього віку.

Рекомендована доза становить 50 мг один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Ниркова і печінкова недостатність

Не досліджувалося застосування лікарського засобу Бетмига пацієнтам з термінальною стадією ниркової недостатності (ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² або у пацієнтам які потребують проведення гемодіалізу) чи пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда - П'ю), тому лікарський засіб Бетмига не рекомендується застосовувати даним категоріям пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетичні властивості»).

У таблиці 1 наведено рекомендації стосовно щоденного дозування препарату для пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю в присутності чи без сильних інгібіторів СYP3A (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетичні властивості»).

Таблиця 1

Ниркова/печінкова недостатність	Ступінь тяжкості	Сильні інгібітори СYP3A ⁽³⁾	
		Без інгібітора	З інгібітором
Ниркова недостатність ⁽¹⁾	легкого ступеня	50 мг	25 мг
	середнього ступеня	50 мг	25 мг
	тяжкого ступеня	25 мг	Не рекомендується
Печінкова недостатність ⁽²⁾	легкого ступеня	50 мг	25 мг
	середнього ступеня	25 мг	Не рекомендується

¹ Легкого ступеня: ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м²; середня: ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²; тяжка: ШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м².

² Легкого ступеня: клас А за шкалою Чайлда-П'ю; середня: клас В за шкалою Чайлда - П'ю.

³ Сильні інгібітори СYP3A, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Таблетки слід приймати один раз на день, запиваючи рідиною; таблетку ковтають цілою; не слід розжовувати, розділяти на частки або подрібнювати таблетку.

Стать

Залежно від статті відсутня необхідність зміни дози.

Діти.

Безпека та ефективність застосування мірабегрону дітям (віком до 18 років) не досліджувались.

Передозування.

Мірабегрон застосовували в разовій дозі 400 мг здоровим добровольцям, відмічались відчуття серцебиття (в 1 з 6 добровольців) і підвищення частоти пульсу більше ніж 100 ударів на хвилину (у 3 з 6 добровольців). При щоденному прийомі мірабегрону в дозі 300 мг на добу протягом 10 днів у здорових добровольців відмічалось підвищення частоти пульсу і систолічного артеріального тиску.

Лікування передозування симптоматичне і підтримуюче. У разі передозування рекомендується контролювати частоту пульсу, артеріальний тиск та проводити ЕКГ-контроль.

Побічні реакції.

Більшість побічних реакцій були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Найчастішими побічними реакціями були тахікардія та інфекції сечовивідних шляхів. Частота тахікардії складала 1,2 % і призводила до припинення лікування у 0,1 % пацієнтів. Частота інфекцій сечовивідних шляхів становила 2,9 %. Інфекції сечовивідних шляхів не призводили до припинення лікування у жодного з пацієнтів. Серйозні побічні реакції включали фібриляцію передсердь (0,2 %).

Частота побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$), дуже рідко ($<1/10\,000$), частота невідома (неможливо оцінити через недостатність даних). У кожній групі побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2

MedDRA Клас органів/системи	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії	Інфекція сечових шляхів	Піхвові інфекції Цистит			
Психічні розлади					Безсоння*
З боку органів зору			Набряк повік		
З боку серця	Тахікардія	Відчуття серцебиття			
		Фібриляція передсердь			
З боку судинної системи				Гіпертен-зивний криз*	
З боку травної системи	Нудота* Запор* Діарея*	Диспепсія Гастрит	Набряк губ		

З боку шкіри і підшкірної тканини	Кропив'янка Висипання Макульозне висипання Папульозне висипання Свербіж Набряк суглобів	Лейкоцито-кластичний васкуліт Пурпура Ангіоневро-тичний набряк*
З боку кістково-м'язової системи		
З боку репродуктивної системи і молочних залоз	Вульвовагінальний свербіж	
Зміни показників лабораторних досліджень	Збільшення артеріального тиску, збільшення ГГТ, підвищення показників АЛТ/АСТ	
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Затримка сечі*
З боку нервової системи	Головний біль* Запаморочення*	

*Відмічалися в післяреєстраційний період.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 або 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Делфарм Меппел Б.В., Нідерланди / Delpharm Meppel B.V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди / Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

Заявник. Астеллас Фарма Європ Б.В./Astellas Pharma Europe B.V.

Місцезнаходження заявника. Сильвіусвег, 62, 2333 БЕ Лейден, Нідерланди/Sylviusweg, 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands.