Состав

действующее вещество: мирабегрон;

1 таблетка содержит 25 мг или 50 мг мирабегрона;

вспомогательные вещества: макрогол 8000, макрогол 2000000, гидроксипропилцеллюлоза, бутилгидрокситолуол (Е321), стеарат магния;

пленочное покрытие для таблеток по 25 мг – Opadry 03F43159 (гипромеллоза, макрогол 8000, железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172)); для таблеток по 50 мг – Opadry 03F42192 (гипромеллоза, макрогол 8000, железа оксид желтый (Е 172)).

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия.

Основные физико-химические свойства: овальная, двоякая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой «355» и графическое изображение логотипа компании «Астеллас» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые в урологии. Средства для лечения частого мочеиспускания и недержания мочи. Код АТХ G04B D12.

Фармакодинамика

Механизм действия. Мирабегрон является мощным селективным агонистом бета-3-адренорецепторов. Под действием мирабегрона происходит расслабление гладких мышц мочевого пузыря у животных и в изолированной ткани человека, повышение концентрации циклического аденозинмонофосфатази (цАМФ) в тканях мочевого пузыря животных и отмечается расслабляющее воздействие на мочевой пузырь на функционирующей модели мочевого пузыря у животных.

Мирабегрон повышает средний объем мочи при мочеиспускании и снижает частоту мочеиспускания без сокращения мышц мочевого пузыря вне мочеиспускания без влияния давления или остаточной мочи на полость мочевого пузыря на модели гиперактивного мочевого пузыря животных. В моделях на мочевом пузыре животных мирабегрон показывал снижение частоты мочеиспускания. Эти результаты показывают, что мирабегрон повышает функцию удержания мочи путем стимуляции бета-3-адренорецепторов в мышцах

мочевого пузыря.

Симпатическая стимуляция нервных рецепторов преобладает на этапе удержания мочи, когда моча накапливается в мочевом пузыре. Норадреналин высвобождается из нервных окончаний, стимулируя преимущественно бета-адренорецепторы в мышечной ткани мочевого пузыря, и, соответственно, расслабляет гладкие мышцы мочевого пузыря. Во время фазы накопления мочи мочевой пузырь в основном находится под контролем парасимпатической нервной системы. Ацетилхолин, который высвобождается в тазовых нервных окончаниях, стимулирует холинергические M2 - и M3-рецепторы, вызывая сокращение мочевого пузыря. Активация M2-пути также подавляет бета-3-адренорецепторы, повышая цАМФ. Поэтому стимуляция бета-3-адренорецепторов не влияет на процесс накопления мочи. Это было подтверждено на моделях с частичной уретральной обструкцией, где мирабегрон снижал частоту сокращения мочевого пузыря без сокращения мышц мочевого пузыря вне мочеиспускания без влияния давления или остаточной мочи на полость мочевого пузыря.

Фармакокинетика

Абсорбция.

После перорального приема у здоровых добровольцев мирабегрон всасывается в кровяное русло и достигает максимальной концентрации в плазме ($C_{\max}$) через 3-4 часа после приема. Абсолютная биодоступность увеличивается с 29 % до 35 % после повышения дозы с 25 мг до 50 мг. При этом средние значения $C_{\max}$ и AUC увеличились более чем пропорционально для указанного диапазона доз. В общей популяции мужчин и женщин при 2-кратном увеличении дозы мирабегрона с 50 мг до 100 мг наблюдалось увеличение $C_{\max}$ и AUC_{τ} примерно в 2,9 и 2,6 раза соответственно, тогда как 4-кратное увеличение дозы мирабегрона с 50 мг до 200 мг индуцирует увеличение $C_{\max}$ и AUC_{τ} примерно в 8,4 и 6,5 раза. Устойчивая концентрация достигается в течение 7 дней (прием мирабегрона один раз в сутки). После многократного применения 1 раз в сутки концентрация мирабегрона в плазме крови в равновесном состоянии примерно в 2 раза превышает таковую при применении разовой дозы.

Показания

Симптоматическое лечение срочных позывов к мочеиспусканию, увеличение частоты мочеиспускания и/или недержанием мочи, которые могут возникнуть у взрослых пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (СГСМ).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. Тяжелая неконтролируемая гипертензия (систолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт. ст. и / или диастолическое артериальное давление ≥ 110 мм рт. ст.).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Данные исследования *in vitro*.

Мирабегрон транспортируется и метаболизируется различными путями. Мирабегрон является субстратом для цитохрома P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, бутирилхолинэстеразы, уридиндифосфо-глюкуроносил-трансферазы (UGT), транспортера P-гликопротеина (P-gp) и транспортеров органических катионов (ОСТ) ОСТ1, ОСТ2, и ОСТ3. Исследования мирабегрона с использованием микросом печени человека и рекомбинантных ферментов CYP человека показали, что мирабегрон является умеренным ингибитором с зависимостью от времени CYP2D6, и слабым ингибитором CYP3A. Мирабегрон в высоких концентрациях ингибировал транспортировку лекарственных средств, опосредованное P-гликопротеином.

Данные исследования *in vivo*.

Полиморфизм CYP2D6.

Генетический полиморфизм CYP2D6 оказывает минимальное влияние на среднюю концентрацию мирабегрона в плазме крови (см. раздел «фармакокинетические свойства»).

Не ожидается и не исследовалось взаимодействие мирабегрона с известным ингибитором CYP2D6. У пациентов, принимающих ингибиторы CYP2D6, и пациентов с замедленным метаболизмом CYP2D6 необходимость в коррекции дозы мирабегрона отсутствует.

Взаимодействия с лекарственными средствами.

Влияние одновременного применения лекарственных средств на фармакокинетику мирабегрона и влияние мирабегрона на фармакокинетику других препаратов исследовался при приеме разовой и многократных доз. Большинство лекарственных взаимодействий изучались при назначении мирабегрона в дозе 100 мг, при применении в форме пероральных таблеток с контролируемым высвобождением (OCAS). В исследованиях взаимодействия

мирабегрона с метопрололом и метформином использовали мирабегрон в лекарственной форме с немедленным высвобождением (IR) в дозе 160 мг. Не ожидается клинически значимого лекарственного взаимодействия между мирабегроном и лекарственными средствами, которые ингибируют, индуцируют или являются субстратом или транспортером одного из ферментов CYP, за исключением ингибирующего влияния мирабегрона на метаболизм субстратов CYP2D6.

Влияние на ингибиторы ферментов.

У здоровых добровольцев в присутствии кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A / P-гликопротеина, показатели экспозиции мирабегрона (AUC) увеличивались в 1,8 раза. При одновременном применении с ингибиторами CYP3A и/или P-гликопротеина коррекцию дозы лекарственного средства Бетмига проводить не нужно. Однако для пациентов с почечной недостаточностью от легкой до средней степени тяжести (ШКФ от 30 до 89 мл/мин/1,73 м²) или с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по Чайлдом – Пью) при одновременном применении с такими сильными ингибиторами CYP3A, как итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин, рекомендуемая доза составляет 25 мг один раз в сутки независимо от приема пищи (см. раздел «Способ применения и дозы»). При одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A не рекомендуется применять лекарственное средство Бетмига пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (ШКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м²) или пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлдом – Пью) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Влияние на индукторы ферментов.

Вещества, которые являются индукторами CYP3A или P-гликопротеина, снижают концентрацию мирабегрона в плазме крови. При применении рифампицина или других индукторов CYP3A в терапевтических дозах или P-гликопротеинов не нужно проводить коррекцию дозы мирабегрона.

Влияние мирабегрона на субстраты CYP2D6.

У здоровых добровольцев мирабегрон умеренно ингибирует CYP2D6, активность которого восстанавливается через 15 дней после прекращения применения мирабегрона. Ежедневный разовый прием мирабегрона в лекарственной форме с немедленным высвобождением приводил к увеличению C_{max} и AUC метопролола, который принимали однократно, на 90% и на 229% соответственно. Ежедневный разовый прием мирабегрона приводил к увеличению C_{max} на 79% и AUC дезипрамина на 241% при его приеме в разовой дозе.

Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме мирабегрона с лекарственными средствами с узким терапевтическим индексом и сильным влиянием на метаболизм CYP2D6, такими как тиоридазин, антиаритмическими средствами типа 1С (например с флекаинидом, пропафеноном) и трициклическими антидепрессантами (например с имипрамином, дезипрамином). Также следует с осторожностью применять мирабегрон одновременно с субстратами CYP2D6, для которых нужно индивидуально титровать дозу.

Влияние мирабегрона на транспортеры ферментов.

Мирабегрон является слабым ингибитором Р-гликопротеина (P-GP). При приеме дигоксина у здоровых добровольцев мирабегрон может увеличить его показатели C_{max} и AUC на 29% и 27% соответственно. Для пациентов, которые одновременно начинают принимать лекарственное средство Бетмига и дигоксин, следует назначать самую низкую дозу дигоксина. Для получения желаемого клинического эффекта необходимо контролировать концентрацию дигоксина в крови и титровать дозу дигоксина. Следует принимать во внимание потенциал ингибирования Р-гликопротеина мирабегроном при применении препарата Бэтмига одновременно с лекарственными средствами, чувствительными субстратами P-GP, например с дабигатраном.

Другие взаимодействия. Не отмечалось никаких клинически значимых взаимодействий мирабегрона при одновременном применении в терапевтических дозах с солифенацином, тамсулозином, варфарином, метформином или с комбинированными пероральными контрацептивами, содержащими этилэстрадиол и левоноргестрел. Не нужно корректировать дозу.

Усиление влияния мирабегрона при одновременном применении с другими лекарственными средствами может выражаться в увеличении частоты пульса.

Особенности применения

Почечная недостаточность.

Не исследовался применения лекарственного средства Бетмига пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (ШКФ <15 мл/мин/1,73 м² или пациенты, которые нуждаются в проведении гемодиализа), поэтому данное лекарственное средство не рекомендуется применять данной категории пациентов. Существуют ограниченные данные относительно применения лекарственного средства Бетмига пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (ШКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м²); учитывая исследования фармакокинетики (см. раздел «Фармакокинетические свойства»), данным

пациентам рекомендуется снижение дозы до 25 мг. Лекарственное средство Бетмига не рекомендуется применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (ШКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м²) при одновременном применении сильными ингибиторов СУРЗА (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Печеночная недостаточность.

Не исследовался применения лекарственного средства Бетмига пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью), поэтому не рекомендуется применять препарат данной категории пациентов.

Лекарственное средство Бетмига не рекомендуется применять пациентам с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлда - Пью) при одновременном применении с сильными ингибиторами СУРЗА («Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Артериальная гипертензия.

Мирабегрон может повышать артериальное давление. Необходимо измерять артериальное давление перед началом лечения и периодически в течение всего курса лечения, особенно у пациентов с артериальной гипертензией. Данные по применению препарата пациентам с артериальной гипертензией 2-й степени (систолическое АД $\geq$ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД $\geq$ 100 мм рт. ст.) ограничены.

Пациенты с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT.

При применении мирабегрона в терапевтических дозах в ходе клинических исследований не отмечалось клинически значимых удлинений интервала QT на кардиограмме. Поскольку не исследовалось применение мирабегрона пациентам, принимающим лекарственные средства, которые могут удлинить интервал QT, или пациентам с наличием в анамнезе удлиненного интервала QT, влияние мирабегрона на состояние данных пациентов неизвестно. Следует соблюдать осторожность при применении мирабегрона данной категории пациентов.

Пациенты с обструкцией мочевого пузыря и пациенты, принимающие антимиускариновые лекарственные средства для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря.

При применении мирабегрона в постмаркетинговый период сообщалось о задержке мочи у пациентов с обструкцией мочевого пузыря и у пациентов,

принимавших антиму斯卡риновые лекарственные средства для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Контролируемые клинические исследования по безопасности с участием пациентов с обструкцией мочевого пузыря не показывают повышение количества случаев задержки мочи у пациентов, которые принимали лекарственное средство Бетмига, однако следует с осторожностью применять препарат Бетмига пациентам с клинически значимой обструкцией мочевого пузыря. Лекарственное средство Бетмига следует применять с осторожностью пациентам, принимающим антиму斯卡риновые лекарственные средства для лечения синдрома гиперактивного мочевого пузыря.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Бетмига не влияет или имеет незначительное влияние на способность управлять автомобилем или работать с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Количество данные по применению мирабегрона во время беременности ограничено. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Не рекомендуется принимать лекарственное средство Бетмига во время беременности, а также женщинам репродуктивного возраста, которые не пользуются противозачаточными средствами.

У грызунов мирабегрон выделяется с грудным молоком, и существует риск попадания препарата в грудное молоко человека. Не исследовалось влияние мирабегрона на выработку грудного молока в организме человека или его влияние на грудное вскармливание ребенка. Мирабегрон не следует назначать женщинам в период кормления грудью.

Фертильность.

Исследования на животных не обнаружили влияния при применении мирабегрона не в терапевтических дозах. Не оценивалось влияние мирабегрона на фертильность человека.

Способ применения и дозы

Взрослые, в т. ч. пациенты пожилого возраста.

Рекомендуемая доза составляет 50 мг один раз в сутки независимо от приема пищи.

Почечная и печеночная недостаточность

Не исследовался применения лекарственного средства Бетмига пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности (ШКФ <15 мл/мин/1,73 м² или пациентов нуждающихся в проведении гемодиализа) или пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда - Пью), поэтому лекарственное средство Бетмига не рекомендуется применять данным категориям пациентов (см. разделы «Особенности применения», «Фармакокинетические свойства»).

В таблице 1 приведены рекомендации относительно ежедневного дозирования препарата для пациентов с почечной или печеночной недостаточностью в присутствии или без сильных ингибиторов СYP3A (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакокинетические свойства»).

Таблица 1

Почечная / печеночная недостаточность	Степень тяжести	Сильные ингибиторы СYP3A ⁽³⁾	
		Без ингибитора	С ингибитором
Почечная недостаточность ⁽¹⁾	легкой степени	50 мг	25 мг
	средней степени	50 мг	25 мг
	тяжелой степени	25 мг	Не рекомендуется
Печеночная недостаточность ⁽²⁾	легкой степени	50 мг	25 мг
	средней степени	25 мг	Не рекомендуется

¹ Легкой степени: ШКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²; среднее: ШКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²; тяжелая: ШКФ 15-29 мл/мин/1,73 м².

² легкой степени: класс А по шкале Чайлда-пью; средняя: класс В по шкале Чайлда - пью.

³ сильные ингибиторы СYP3A, см. раздел " взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Таблетки следует принимать один раз в день, запивая жидкостью; таблетку глотают целой; не следует разжевывать, разделять на доли или измельчать таблетку.

Пол

В зависимости от статьи отсутствует необходимость изменения дозы.

Дети

Безопасность и эффективность применения мирабегрона детям (в возрасте до 18 лет) не исследовались.

Передозировка

Мирабегрон применяли в разовой дозе 400 мг здоровым добровольцам, отмечались ощущение сердцебиения (у 1 из 6 добровольцев) и увеличения частоты пульса более 100 ударов в минуту (у 3 из 6 добровольцев). При ежедневном приеме мирабегрона в дозе 300 мг в сутки в течение 10 дней у здоровых добровольцев отмечалось повышение частоты пульса и систолического артериального давления.

Лечение передозировки симптоматическое и поддерживающее. В случае передозировки рекомендуется контролировать частоту пульса, артериальное давление и проводить ЭКГ-контроль.

Побочные реакции

Большинство побочных реакций были легкой или средней степени тяжести.

Наиболее частыми побочными реакциями были тахикардия и инфекции мочевыводящих путей. Частота тахикардии составляла 1,2 % и приводила к прекращению лечения у 0,1 % пациентов. Частота инфекций мочевыводящих путей составляла 2,9 %. Инфекции мочевыводящих путей не приводили к прекращению лечения ни у одного из пациентов. Серьезные побочные реакции включали фибрилляцию предсердий (0,2 %).

Частота побочных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить из-за недостаточности данных). В каждой группе побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 2

MedDRA Класс органов / системы	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии	Инфекция мочевых путей	Влагалищные инфекции Цистит		
Психические расстройства				
Со стороны органов зрения			Отек век	
Со стороны сердца	Тахикардия	Ощущение сердцебиения Фибрилляция предсердий		
Со стороны сосудистой системы				Гипер- криз*

Со стороны пищеварительной системы	Тошнота* Запор* Диарея*	Диспепсия Гастрит	Отек губ	
Со стороны кожи и подкожной ткани		Крапивница Высыпание Макулезные высыпания Папулезные высыпания Зуд	Лейкоцитокластический васкулит Пурпура Ангioneвро-тический отек*	
Со стороны костно-мышечной системы		Отек суставов		
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Вульвовагинальный зуд		
Изменения показателей лабораторных исследований		Увеличение артериального давления, увеличение ГГТ, повышение показателей АЛТ / АСТ		

Со стороны почек и мочевыводящих путей			Задержка мочи*	
Со стороны нервной системы	Головная боль* Головокружение*			

* Отмечались в послерегистрационный период.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Астеллас Фарма Юроп Б.В.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Хогемат 2, 7942 ИП Меппел, Нидерланды.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).