

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Üks tablett sisaldab 25 mg mirabegrooni (*Mirabegronum*).

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Üks tablett sisaldab 50 mg mirabegrooni (*Mirabegronum*).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Betmiga 25 mg tabletid
Ovaalne, pruun tablett, mille ühele küljele on pressitud ettevõtte logo ja "325".

Betmiga 50 mg tabletid
Ovaalne, kollane tablett, mille ühele küljele on pressitud ettevõtte logo ja "355".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Uriinipakitsuse, sagenenud urineerimise ja/või sundinkontinentsi sümptomaatiline ravi üliaktiivse põie sündroomiga täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud (sh eakad patsiendid)
Soovitatav annus on 50 mg üks kord ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

Betmiga ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 15 ml/min/1,73 m² või patsientidel, kes vajavad hemodialüüsi) või raske maksakahjustuse korral (Child-Pugh' klass C) ja seetõttu ei ole selle kasutamine nendes patsiendipopulatsioonides soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Alljärgnevas tabelis on toodud soovitatavad ööpäevased annused neeru- või maksakahjustusega patsientidele sõltuvalt sellest, kas samal ajal kasutatakse tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Tabel 1: Soovitavad ööpäevased annused neeru- või maksakahjustusega patsientidele sõltuvalt sellest, kas samal ajal kasutatakse tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid

		Tugevatoimelised CYP3A inhibiitorid ⁽³⁾	
		Ilma inhibiitorita	Inhibiitoriga
Neerukahjustus ⁽¹⁾	Kerge	50 mg	25 mg
	Mõõdukas	50 mg	25 mg
	Raske	25 mg	Ei ole soovitatav
Maksakahjustus ⁽²⁾	Kerge	50 mg	25 mg
	Mõõdukas	25 mg	Ei ole soovitatav

1. Kerge: glomerulaarfiltratsiooni kiirus 60...89 ml/min/1,73 m²; mõõdukas: glomerulaarfiltratsiooni kiirus 30...59 ml/min/1,73 m²; raske: glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15...29 ml/min/1,73 m².
2. Kerge: Child-Pugh' klass A; mõõdukas: Child-Pugh' klass B.
3. Tugevatoimelised CYP3A inhibiitorid, vt lõik 4.5.

Sugu

Soo alusel ei ole vaja annuseid kohandada.

Lapsed

Mirabegrooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tablett tuleb võtta koos vedelikuga ja neelata tervelt alla. Seda ei tohi närida, poolitada ega purustada. Tableti võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raskekujuline ravile allumatu hüpertensioon, mille kriteerium on süstoolne vererõhk ≥ 180 mm Hg ja/või diastoolne vererõhk ≥ 110 mm Hg).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Betmigat ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 15 ml/min/1,73 m² või patsientidel, kes vajavad hemodialüüsi) ja seetõttu ei ole Betmiga kasutamine selles patsiendipopulatsioonis soovitatav. Raske neerukahjustuse (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15...29 ml/min/1,73 m²) kohta on andmeid piiratud hulgal; lähtuvalt farmakokineetika uuringust (vt lõik 5.2) soovitakse selles patsiendipopulatsioonis vähendada annust 25 mg-ni. Raske neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15...29 ml/min/1,73 m²), kes saavad samal ajal ravi tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega, ei soovitata seda ravimit kasutada (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Betmiga kasutamist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) ja seetõttu ei ole Betmiga kasutamine selles patsiendipopulatsioonis soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B), kes saavad samal ajal ravi tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega, ei soovitata seda ravimit kasutada (vt lõik 4.5).

Hüpertensioon

Mirabegroon võib tõsta vererõhku. Vererõhku tuleb mõõta enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal mirabegrooniga, eeskätt hüpertensiooniga patsientidel.

Andmed 2. astme hüpertensiooniga patsientide kohta (süstoolne vererõhk ≥ 160 mm Hg või diastoolne vererõhk ≥ 100 mm Hg) on piiratud.

Kaasasündinud või omandatud QT-intervalli pikenemisega patsiendid

Betmiga kasutamisel terapeutilistes annustes ei ole kliinilistes uuringutes kliiniliselt olulist QT-intervalli pikenemist näidatud (vt lõik 5.1). Et aga nendesse uuringutesse ei olnud kaasatud patsiente, kellel oli teadaolev QT-intervalli pikenemine, või patsiente, kes kasutasid teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid, ei ole mirabegrooni toime nendele patsientidele teada. Mirabegrooni manustamisel sellistele patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Patsiendid, kellel on põie väljavoolu obstruktsioon ja patsiendid, kes saavad üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinseid ravimeid.

Mirabegrooni saanud põie väljavoolu obstruktsiooniga (PVO) patsientidel ja patsientidel, kes saavad üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinseid ravimeid, on turuletulekujärgselt teatatud uriinipeetusest. Kontrollitud kliinilises ohutusuuringus PVO-ga patsientidel ei leitud suurenenud uriinipeetust võrreldes Betmigaga ravitud patsientidega, sellegipoolest tuleb Betmiga manustada kliiniliselt olulise PVO-ga patsientidele ettevaatusega. Samuti tuleb Betmiga manustada ettevaatusega patsientidele, kes kasutavad üliaktiivse põie sündroomi raviks antimuskariinseid ravimeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmed

Mirabegrooni transporditakse ja metaboliseeritakse mitmete teede kaudu. Mirabegroon on järgmiste valkude substraat: tsütokroom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butüüülkoliinesteraas, uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasid (UGT), väljavoolu transporter P-glükoproteiin (P-gp) ja orgaaniliste kationide sissevoolu transporterid OCT1, OCT2 ja OCT3. Mirabegrooni uuringud inimese maksa mikrosoomide ja rekombinantsete CYP-ensüümidega näitasid, et mirabegroon on mõõdukas ja ajast sõltuv CYP2D6 inhibiitor ning nõrk CYP3A inhibiitor. Mirabegroon inhibeerib suurtes kontsentratsioonides P-glükoproteiini poolt vahendatud ravimite transporti.

In vivo andmed

Ravimitevahelised koostoimed

Samal ajal manustatavate ravimite mõju mirabegrooni farmakokineetikale ja mirabegrooni mõju teiste ravimite farmakokineetikale uuriti ühekordsete ning korduvate annuste uuringutes. Enamiku ravimitevaheliste koostoimete uurimiseks kasutati mirabegrooni 100 mg annust, mis manustati toimeainet aeglaselt vabastava tabletina (suukaudne kontrollitud imendumissüsteem, *oral controlled absorption system*, OCAS). Mirabegrooni koostoime uuringutes metoprolooli ja metformiiniga kasutati mirabegrooni toimeainet kiiresti vabastavat ravimvormi annuses 160 mg.

Eeldatavalt ei esine kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid mirabegrooni ja ravimite vahel, mis on mõne CYP isoensüümi või transporterite inhibiitorite, indutseerijate või substraate, välja arvatud mirabegrooni inhibeeriv toime CYP2D6 substraatide metabolismile.

Ensüümi inhibiitorite toime

Tervetel vabatahtlikel suurenes mirabegrooni plasmakontsentratsioon (AUC) tugevatoimelise CYP3A/P-glükoproteiini inhibiitori ketokonasooli mõjul 1,8 korda. Betmiga kombineerimisel CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibiitoritega ei ole vaja annuseid kohandada. Samas on kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 30...89 ml/min/1,73 m²) või kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass A), kes saavad pidevalt tugevatoimelisi CYP3A

inhibiitoreid, nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir ja klaritromütsiin, soovitatav annus 25 mg üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2). Betmiga kasutamist ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidele (glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15...29 ml/min/1,73 m²) või mõõduka maksakahjustusega patsientidele (Child-Pugh' klass B), kes saavad pidevalt tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Ensüümi indutseerijate toime

CYP3A või P-glükoproteiini indutseerijad vähendavad mirabegrooni plasmakontsentratsiooni. Mirabegrooni annuseid ei ole vaja kohandada, kui sellega koos manustatakse terapeutilistes annustes rifampitsiini või teisi CYP3A või P-glükoproteiini indutseerijaid.

CYP2D6 polümorfism

CYP2D6 geneetiline polümorfism mõjutab mirabegrooni keskmist plasmakontsentratsiooni minimaalselt (vt lõik 5.2). Mirabegroonil ei ole eeldatavalt koostoimet teadaolevate CYP2D6 inhibiitoritega ja seda ei ole uuritud. Mirabegrooni annuseid ei ole vaja kohandada, kui seda manustatakse koos CYP2D6 inhibiitoritega, või patsientidel, kes on teadaolevalt CYP2D6 aeglased metaboliseerijad.

Mirabegrooni toime CYP2D6 substraatidele

Tervetel vabatahtlikel oli mirabegrooni CYP2D6 inhibeeriv toime mõõdukas ja CYP2D6 aktiivsus taastus 15 päeva jooksul pärast mirabegrooni kasutamise lõpetamist. Mirabegrooni toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi korduv annustamine intervalliga üks kord ööpäevas suurendas metoprolooli ühekordse annuse C_{max}-i 90% võrra ja AUC-d 229% võrra. Mirabegrooni korduv annustamine intervalliga üks kord ööpäevas suurendas desipramiini ühekordse annuse C_{max}-i 79% võrra ja AUC-d 241% võrra.

Ettevaatus on vajalik mirabegrooni kasutamisel koos ravimpreparaatidega, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP2D6 vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline indeks, nt tioridasiin, 1C klassi antiarütmikumid (nt flekaniid, propafenoon) ja tritsüklilised antidepressandid (nt imipramiin, desipramiin). Ettevaatus on vajalik ka mirabegrooni kasutamisel koos CYP2D6 substraatidega, kui nende annust tiitritakse individuaalselt.

Mirabegrooni toime transporteritele

Mirabegroon on nõrk P-glükoproteiini inhibiitor. Tervetel vabatahtlikel suurendas mirabegroon P-glükoproteiini substraadi digoksiini C_{max}-i ja AUC-d vastavalt 29% ja 27% võrra. Patsientidele, kes alustavad kombinatsioonravi mirabegrooni ja digoksiiniga, tuleb algul digoksiini määrata kõige väiksemas annuses. Plasma digoksiini kontsentratsioone tuleb jälgida ja kasutada digoksiini annuse tiitrimisel, et saavutada soovitud kliiniline toime. Mirabegrooni võimega P-glükoproteiini inhibeerida tuleb arvestada Betmiga kombineerimisel P-glükoproteiini substraatidega, nt dabigatraaniga.

Teised koostoimed

Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei täheldatud, kui mirabegrooni manustati koos solifenatsiini, tamsulosiini, varfariini, metformiini või etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide terapeutiliste annustega. Annuste kohandamine ei ole soovitatav.

Ravimitevahelistest koostoimetest tingitud mirabegroonisisalduse suurenemist võib seostada südame löögisageduse suurenemisega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Betmigat ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Betmiga kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Mirabegroon eritub näriliste piimaga ja seetõttu eeldatakse, et see eritub ka inimese rinnapiimaga (vt lõik 5.3). Ei ole läbi viidud uuringuid, mille käigus hinnataks mirabegrooni toimet inimese piimaproduksioonile, ravimi sisaldust rinnapiimas või selle toimeid rinnapiima saavale imikule. Imetamise ajal ei tohi Betmigat manustada.

Fertiilsus

Mirabegroon ei avaldanud mingit raviga seotud toimet loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3). Mirabegrooni toimet inimeste fertiilsusele ei ole kindlaks tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Betmigal ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Betmiga ohutust hinnati 8433-l üliaktiivse põie sündroomiga patsiendil, kellest 5648 said vähemalt ühe annuse mirabegrooni II/III faasi kliinilistes uuringutes; 622 patsienti said Betmigat vähemalt 1 aasta jooksul (365 päeva). Kolmes 12-nädalases III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus lõpetas ravi selle ravimiga 88% patsientidest ja 4% patsientidest katkestas ravi kõrvalnähtude tõttu. Enamik kõrvaltoimeid olid kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida täheldati patsientidel, kes said kolmes 12-nädalases III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus Betmigat annuses 50 mg, olid tahhükardia ja kuseteede infektsioonid. Patsientidel, kes said Betmigat annuses 50 mg, oli tahhükardia esinemissagedus 1,2%. Patsientidest, kes said Betmigat annuses 50 mg, katkestas ravi tahhükardia tõttu 0,1%. Patsientidel, kes said Betmigat annuses 50 mg, oli kuseteede infektsioonide esinemissagedus 2,9%. Patsientidest, kes said Betmigat annuses 50 mg, ei katkestanud keegi ravi kuseteede infektsioonide tõttu. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulus kodade virvendus (0,2%).

1-aastases (pikaajalises) aktiivse kontrolliga (muskariini antagonist) uuringus täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt ja raskusastmelt sarnased kõrvaltoimetega, mida täheldati kolmes 12-nädalases III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati mirabegrooni kasutamisel kolmes 12-nädalases III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon	Tupeinfektsioon Tsüstiit			
Psühhiaatrilised häired					Unetus* Segasus- seisund*
Närvisüsteemi häired	Peavalu* Pearinglus*				
Silma kahjustused			Silmalaugude ödem		
Südame häired	Tahhükardia	Südamepekl emine Kodade virvendus			
Vaskulaarsed häired				Hüpertensiivne kriis*	
Seedetrakti häired	Iiveldus* Kõhukinnisus* Kõhulahtisus*	Düspepsia Gastriit	Huulte ödem		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Urtikaaria Lööve Makulaarne lööve Papulaarne lööve Sügelus	Leukotsütoklastiline vaskuliit Purpur Angioödem*		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Liigeste turse			
Neerude ja kuseteede häired			Uriinipeetus*		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vulvovaginaalne kihelus			
Uuringud		Vererõhu tõus GGT aktiivsuse tõus ASAT aktiivsuse tõus ALAT aktiivsuse tõus			

*Täheldatud müügiloajärgsel perioodil

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Mirabegrooni on manustatud tervetele vabatahtlikele ühekordsete annustena kuni 400 mg. Selle annuse puhul täheldatud kõrvaltoimete hulka kuulus südamepekslemine (1 osalejal 6-st) ja südame löögisageduse kiirenemine üle 100 löögi minutis (3 osalejal 6-st). Mirabegrooni korduv manustamine annustes kuni 300 mg ööpäevas 10 päeva jooksul suurendas tervetel vabatahtlikel südame löögisagedust ja tõusis süstoolne vererõhk.

Üleannustamise ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Üleannustamise korral soovitatakse südame löögisageduse, vererõhu ja EKG jälgimist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, kuseteedesse spasmolüütiliselt toimivad ained, ATC-kood: G04BD12.

Toimemehhanism

Mirabegroon on tugevatoimeline ja selektiivne beeta-3-adrenoretseptori agonist. On näidatud, et mirabegroon lõõgastab põie silelihast nii rotil kui ka inimese eraldatud koel, suurendades tsüklilise adenosiinmonofosfaadi (cAMP) kontsentratsioone roti kusepõie koes. Roti kusepõie funktsioonimudelites näidati põit lõõgastavat toimet. Mirabegroon suurendas üliaktiivse põie rotimudelil keskmist ühekorraga väljutatud uriini hulka ja vähendas uriini mitteväljutavate kontraktsioonide esinemissageduse arvu väljutamise rõhku või jääkuriini kogust mõjutamata. Ahvimudelil näidati, et mirabegroon vähendab urineerimiskordade arvu. Need tulemused viitavad sellele, et mirabegroon suurendab uriini kogumise funktsiooni, stimuleerides põies beeta-3-adrenoretseptoreid.

Uriini kogunemise faasi ajal, kui uriin põide koguneb, domineerib sümpaatiline närvistimulatsioon. Närvilõpmetest vabanev noradrenaliin põhjustab peamiselt beetaadrenoretseptorite aktiveerimist põielihastes ja seega põie silelihase lõõgastumist. Uriini väljutamisfaasi ajal on põis peamiselt parasümpaatilise närvisüsteemi kontrolli all. Vaagna närvilõpmetest vabanev atsetüülkoliin stimuleerib kolinergilisi M2 ja M3 retseptoreid, indutseerides põie kontraktsiooni. M2 raja aktiveerimine inhibeerib ka beeta-3-adrenoretseptorite poolt indutseeritud cAMP sisalduse suurenemist. Seetõttu ei tohiks beeta-3-adrenoretseptorite stimulatsioon uriini väljutamisprotsessi segada. Seda kinnitati osalise ureetra obstruktsiooniga rottidel, kui mirabegroon vähendas uriini mitteväljutavate kontraktsioonide esinemissageduse arvu, mõjutamata seejuures ühekorraga väljutatud uriini hulka, uriini väljutamise rõhku või jääkuriini mahtu.

Farmakodünaamilised toimed

Urodiünaamika

Annustes 50 mg ja 100 mg üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul alumiste kuseteede sümptomite ja põie väljavoolu obstruktsiooniga meestel ei avaldanud Betmiga mingit toimet tsüstomeetria parameetritele, oli ohutu ja hästi talutav. Mirabegrooni toimeid uriini maksimaalsele voolukiirusele ja detruusori rõhule maksimaalse voolukiiruse juures hinnati urodiünaamika uuringus, milles osales

200 alumiste kuseteede sümptomite ja põie väljavoolu obstruktsiooniga meessoost patsienti. Mirabegrooni manustamine annustes 50 mg ja 100 mg üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul ei avaldanud kõrvaltoimeid uriini maksimaalsele voolukiirusele ja detruusori rõhule maksimaalse voolukiiruse juures. Selles alumiste kuseteede sümptomite / põie väljavoolu obstruktsiooniga meessoost patsientidel läbi viidud uuringus oli kohandatud keskmine (standardviga) urineerimisjärgne jääkuriini hulga (ml) muutus algtasemest kuni ravi lõpetamiseni platseebo-, mirabegrooni 50 mg annuse ja mirabegrooni 100 mg annuse rühmas vastavalt 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598).

Toime QT-intervallile

Annustes 50 mg või 100 mg ei avaldanud Betmiga mingit toimet QT-intervallile, mis oli individuaalselt korrigeeritud südame löögisageduse suhtes (QTcI), sõltumata sellest, kas seda hinnati uuringu üldpopulatsioonis või sugude alusel moodustatud alarühmades.

Põhjalikus QT uuringus (n = 164 terved meessoost ja n = 153 terved naissoost vabatahtlikud keskmise vanusega 33 aastat) hinnati mirabegrooni toimet QTcI intervallile korduval manustamisel näidustatud annuses (50 mg üks kord ööpäevas) ja kahes supratherapeutilises annuses (100 ja 200 mg üks kord ööpäevas). Supratherapeutiliste annuste kasutamisel oli ravimi plasmakontsentratsioon vastavalt 2,6 ja 6,5 korda suurem kui terapeutilise annuse kasutamisel. Positiivse kontrollina kasutati moksifloksatsiini ühekordset 400 mg annust. Iga mirabegrooni ja moksifloksatsiini annuse taset hinnati eraldi ravirühmades ja igapäevase juurde kuulus ka platseebokontroll (paralleelne ristuv uuring). Nii naistel kui ka meestel, kellele manustati mirabegrooni annustes 50 mg ja 100 mg, ei ületanud ühepoolse 95% usaldusintervalli ülemine piir ühelgi ajahetkel 10 msek - kõige pikema QT aja järgi kõrvutatud QTcI intervallide keskmine erinevus platseebost. Naistel, kellele manustati mirabegrooni annuses 50 mg, oli QTcI intervalli keskmine erinevus platseebost 5 tundi pärast annuse manustamist 3,67 msek (ühepoolse 95% usaldusintervalli ülemine piir 5,72 msek). Meestel oli see erinevus 2,89 msek (ühepoolse 95% usaldusintervalli ülemine piir 4,90 msek). Mirabegrooni 200 mg annuse puhul ei ületanud QTcI intervall meestel ühelgi ajahetkel 10 msek, samas kui naistel ületas ühepoolse 95% usaldusintervalli ülemine piir 10 msek ajavahemikus 0,5...6 tundi. Maksimaalne erinevus platseebost ilmnes 5. tunnil, kus keskmine mõju oli 10,42 msek (ühepoolse 95% usaldusintervalli ülemine piir 13,44 msek). QTcF-i ja QTcIf-i tulemused olid kooskõlas QTcI tulemustega.

Põhjalikus QT uuringus suurendas mirabegroon uuritud 50 mg kuni 200 mg annuse skaalal südame löögisagedust EKG-l annusest sõltuvalt. Südame löögisageduse maksimaalne keskmine erinevus platseebost jäi tervetel uuringus osalejatel vahemikku 6,7 lööki minutis (mirabegrooni 50 mg annuse puhul) kuni 17,3 lööki minutis (mirabegrooni 200 mg annuse puhul).

Toimed üliaktiivse põie sündroomiga patsientide südame löögisagedusele ja vererõhule

Üliaktiivse põie sündroomiga patsientidel (keskmine vanus 59 aastat), kes said Betmiga annuses 50 mg üks kord ööpäevas kolmes 12-nädalases III faasi topeltpeetavas platseebokontrollitud uuringus, täheldati südame löögisageduse keskmist suurenemist, mis erines platseebo kasutamisel registreeritud ligikaudu 1 löögi võrra minutis, ja süstoolse/diastoolse vererõhu keskmist tõusu, mis erines platseebo kasutamisel registreeritud ligikaudu 1 mm Hg võrra või vähem. Pulsisageduse ja vererõhu muutused on ravi lõpetamisel pöörduvad.

Toime silma siserõhule

Tervetel uuringus osalejatel ei suurendanud 56-päevane mirabegroonravi annustes 100 mg üks kord ööpäevas silma siserõhku. I faasi uuringus, mille käigus hinnati mirabegrooni toimet silma siserõhule Goldmanni aplanatsiooni tonomeetri abil 310 tervel uuringus osalejal, ei olnud 100 mg Betmiga annus platseebost halvem esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli ravi käigus, algtasemest kuni 56. päevani, tekkiv keskmine erinevus uuringus osalejate keskmises silma siserõhus; mirabegrooni 100 mg annuse ja platseebo võrdluses oli ravist tingitud erinevuse ühepoolse 95% usaldusintervalli ülemine piir 0,3 mm Hg.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Betmiga efektiivsust hinnati kolmes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud, 12-nädalases uuringus üliaktiivse põie sündroomi ravis, millega kaasnevad uriinipakitsuse ja urineerimissageduse suurenemise sümptomid koos uriinipidamatusega või ilma. Uuringusse kaasati naised (72%) ja mehed (28%) keskmise vanusega 59 aastat (vanuse vahemik 18...95 aastat). Uuringupopulatsioon koosnes ligikaudu 48% ulatuses patsientidest, kes ei olnud varem antimuskariinset ravi saanud, ja ligikaudu 52% ulatuses patsientidest, kes olid varem antimuskariinseid ravimeid saanud. Ühes uuringus said 495 patsienti aktiivset kontrollravimit (tolterodiini toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm).

Esmased efektiivsuse liitulemusnäitajad olid (1) keskmise uriinipidamatuse episoodide arvu muutus 24 tunni kohta alates uuringu algusest kuni ravi lõpetamiseni ja (2) keskmise urineerimiste arvu muutus 24 tunni kohta alates uuringu algusest kuni ravi lõpetamiseni. Mirabegrooni kasutamisel näidati mõlema esmase tulemusnäitaja ja samuti teiste tulemusnäitajate märkimisväärselt suuremat paranemist võrreldes platseebo kasutamisega (vt tabelid 2 ja 3).

Tabel 2. Uuringute koondandmed - mõlemad esmased ja valitud teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad uuringuravi lõpuks

Näitaja	Uuringud (046, 047, 074)	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I) (esmane liittulemusnäitaja)		
n	878	862
Keskmine algtase	2,73	2,71
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-1,10	-1,49
Keskmine erinevus platseebost† (95% usaldusintervall)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-väärtus	--	< 0,001#
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS) (esmane liittulemusnäitaja)		
n	1328	1324
Keskmine algtase	11,58	11,70
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-1,20	-1,75
Keskmine erinevus platseebost† (95% usaldusintervall)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-väärtus	--	< 0,001#
Keskmine ühe urineerimiskorruga väljutatud uriini hulk (ml) (FAS) (teisene tulemusnäitaja)		
n	1328	1322
Keskmine algtase	159,2	159,0
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	9,4	21,4
Keskmine erinevus platseebost† (95% usaldusintervall)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-väärtus	--	< 0,001#
Keskmine uriinipakitsuse tase (FAS) (teisene tulemusnäitaja)		
n	1325	1323
Keskmine algtase	2,39	2,42
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-0,15	-0,26
Keskmine erinevus platseebost† (95% usaldusintervall)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-väärtus	--	< 0,001#
Keskmine sunduriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I) (teisene tulemusnäitaja)		
n	858	834
Keskmine algtase	2,42	2,42
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-0,98	-1,38
Keskmine erinevus platseebost† (95% usaldusintervall)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-väärtus	--	< 0,001#
Keskmine 3. või 4. astme uriinipakitsuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS) (teisene tulemusnäitaja)		
n	1324	1320
Keskmine algtase	5,61	5,80
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-1,29	-1,93
Keskmine erinevus platseebost† (95% usaldusintervall)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-väärtus	--	< 0,001#
Rahulolu raviga - visuaalne analoogskaala (FAS) (teisene tulemusnäitaja)		
n	1195	1189
Keskmine algtase	4,87	4,82
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	1,25	2,01
Keskmine erinevus platseebost† (95% usaldusintervall)	--	0,76 (0,52, 1,01)

Näitaja	Uuringud (046, 047, 074)	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
p-väärtus	--	< 0,001*

Koondandmed sisaldavad uuringuid 046 (Euroopa/Austraalia), 047 (Põhja-Ameerika) ja 074 (Euroopa/Põhja-Ameerika).

† Vähimruutude keskmine, mis on kohandatud algtaaseme, soo ja uuringu suhtes.

* Statistiliselt olulisel määral parem võrreldes platseeboga tasemel 0,05 mitmekordsuse suhtes kohandamata.

Statistiliselt olulisel määral parem võrreldes platseeboga tasemel 0,05 koos kohandamisega mitmekordsuse suhtes.

FAS: Kogu analüüsi populatsioon (ing k *full analysis set*, FAS), kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid topeltpimedas uuringus vähemalt ühe annuse ravimit ja kelle urineerimist hinnati uuringupäevikus algtaasemel ning vähemalt üks kord uuringupäevikus, mida täideti algtaaseme visiidile järgnenud visiidil.

FAS-I: FAS-i alarühm, kellel esines algtaasemel täidetud uuringupäevikus ka vähemalt üks uriinipidamatuse episood.

CI: usaldusintervall

Tabel 3. Uuringute 046, 047 ja 074 mõlemad esmased ning valitud teised efektiivsuse tulemusnäitajad uuringuravi lõpuks

Näitaja	Uuring 046			Uuring 047		Uuring 074	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodiini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I) (esmane liitulemusnäitaja)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Keskmine algtaase	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Keskmine muutus võrreldes algtaasemega†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% usaldusintervall	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-väärtus	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS) (esmane liitulemusnäitaja)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Keskmine algtaase	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Keskmine muutus võrreldes algtaasemega†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60

Näitaja	Uuring 046			Uuring 047		Uuring 074	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodüini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga †	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% usaldus-intervall	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-väärtus	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Keskmine ühe urineerimiskorruga väljutatud uriini hulk (ml) (FAS) (teisene tulemusnäitaja)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Keskmine algtase	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Keskmine muutus võrreldes algtasemega †	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga †	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% usaldus-intervall	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-väärtus	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Keskmine uriinipakitsuse tase (FAS) (teisene tulemusnäitaja)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Keskmine algtase	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Keskmine muutus võrreldes algtasemega †	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga †	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% usaldus-intervall	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-väärtus	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Keskmine sunduriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I) (teisene tulemusnäitaja)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Keskmine algtase	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33

Näitaja	Uuring 046			Uuring 047		Uuring 074	
	Platseebo	Mirabegroon 50mg	Tolterodüini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4mg	Platseebo	Mirabegroon 50mg	Platseebo	Mirabegroon 50mg
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga †	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% usaldus-intervall	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-väärtus	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Keskmine 3. või 4. astme uriinipakitsuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS) (teisene tulemusnäitaja)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Keskmine algtase	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga †	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% usaldus-intervall	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-väärtus	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Rahulolu raviga - visuaalne analoogskaala (FAS) (teisene tulemusnäitaja)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Keskmine algtase	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga †	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% usaldus-	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)

Näitaja	Uuring 046			Uuring 047		Uuring 074	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodiini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
intervall							
p-väärtus	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Vähimruutude keskmine, mis on kohandatud algtaseme, soo ja geograafilise regiooni suhtes.

* Statistiliselt olulisel määral parem võrreldes platseeboga tasemel 0,05 mitmekordsuse suhtes kohandamata.

Statistiliselt olulisel määral parem võrreldes platseeboga tasemel 0,05 mitmekordsuse suhtes kohandamata.

‡ Statistiliselt mitteolulisel määral parem võrreldes platseeboga tasemel 0,05 koos kohandamisega mitmekordsuse suhtes.

FAS: Kogu analüüsi populatsioon (ing k *full analysis set*, FAS), kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid topeltpimedas uuringus vähemalt ühe annuse ravimit ja kelle urineerimist hinnati uuringupäevikus algtasemel ning vähemalt üks kord uuringupäevikus, mida täideti algtaseme visiidile järgnenud visiidil.

FAS-I: FAS-i alarühm, kellel esines algtasemel täidetud uuringupäevikus ka vähemalt üks uriinipidamatuse episood.

Betmiga annuses 50 mg üks kord ööpäevas osutus efektiivseks esimesel hindamiste tegemise ajahetkel 4. nädalal, efektiivsus säilis kogu 12-nädalase raviperioodi jooksul. Randomiseeritud aktiivse kontrolliga pikaajalises uuringus näidati, et efektiivsus säilis kogu 1-aastase raviperioodi jooksul.

Terviseiga seotud elukvaliteedi näitajate subjektiivne paranemine

Kolmes 12-nädalases III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus parandas üliaktiivse põie sündroomi sümptomite ravi mirabegrooniga üks kord ööpäevas järgnevaid terviseiga seotud elukvaliteedi parameetreid statistiliselt olulisel määral võrreldes platseeboga: rahulolu raviga ja sümptomite häirivus.

Efektiivsus patsientidel, kes olid või ei olnud varem üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinset ravi saanud

Efektiivsust näidati nii patsientidel, kes olid üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinset ravi saanud, kui ka neil, kes ei olnud. Lisaks näidati mirabegroonravi efektiivsust patsientidel, kes olid üliaktiivse põie sündroomi antimuskariinse ravi varem ebapiisava toime tõttu katkestanud (vt tabel 4).

Tabel 4. Esmased efektiivsuse liitlumisnäitajad patsientidel, kes olid varem üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinset ravi saanud

Näitaja	Koondatud uuringud (046, 047, 074)		Uuring 046		
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodiini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg
Patsiendid, kes olid varem üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinset ravi saanud					
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Keskmine algtase	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Keskmine muutus võrreldes	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10

Näitaja	Koondatud uuringud (046, 047, 074)		Uuring 046		
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodiini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg
algtasemega†					
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% usaldusintervall	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Keskmine algtase	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% usaldusintervall	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Patsiendid, kes olid üliaktiivse põie sündroomi antimuskariinse ravi varem ebapiisava toime tõttu katkestanud					
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Keskmine algtase	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% usaldusintervall	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Keskmine algtase	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Keskmine muutus võrreldes algtasemega†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% usaldusintervall	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Koondandmed sisaldavad uuringuid 046 (Euroopa/Austraalia), 047 (Põhja-Ameerika) ja 074 (Euroopa/Põhja-Ameerika).

† Vähimruutude keskmine, mis on koondatud uuringutes kohandatud algtaseme, soo, uuringu, alarühma ja ravi koostoimete alarühma järgi, ning vähimruutude keskmine, mis on uuringus 046 kohandatud algtaseme, soo, geograafilise regiooni, alarühma ja ravi koostoimete alarühma järgi.

FAS: Kogu analüüsi populatsioon (ing k *full analysis set*, FAS), kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid topeltpimedas uuringus vähemalt ühe annuse ravimit ja kelle urineerimist hinnati uuringupäevikus algtasemel ning vähemalt üks kord uuringupäevikus, mida täideti algtaseme visiidile järgnenud visiidil.

FAS-I: FAS-i alarühm, kellel esines algtasemel täidetud uuringupäevikus ka vähemalt üks uriinipidamatuse episood.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Betmigaga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta idiopaatilise üliaktiivse põie sündroomi raviks ja detruusorlihase neurogeense üliaktiivsuse raviks (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast mirabegrooni suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele saabus mirabegrooni maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 3...4 tunni pärast. Absoluutne biosaadavus suurenes 29%-lt 25 mg annuse puhul 35%-ni 50 mg annuse puhul. Keskmine C_{max} ja AUC suurenesid uuritud annusevahemikus annuse suurendamisel rohkem kui proportsionaalselt. Meeste ja naiste üldpopulatsioonis suurenesid mirabegrooni annuse kahekordse suurendamise järel 50 mg-lt 100 mg-ni C_{max} ja AUC_{tau} vastavalt ligikaudu 2,9 ning 2,6 korda, samas kui mirabegrooni annuse neljakordse suurendamise järel 50 mg-lt 200 mg-ni suurenesid C_{max} ja AUC_{tau} vastavalt ligikaudu 8,4 ning 6,5 korda. Mirabegrooni manustamisel üks kord ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioonid 7 päeva jooksul. Pärast korduvat manustamist üks kord ööpäevas on mirabegrooni sisaldus plasmas ligikaudu kaks korda suurem kui ühekordse annuse puhul täheldatud.

Toidu mõju imendumisele

50 mg tableti manustamisel koos rasvarikka toiduga vähenesid mirabegrooni C_{max} ja AUC vastavalt 45% ning 17% võrra. Väikese rasvasisaldusega toidu tõttu vähenesid mirabegrooni C_{max} ja AUC vastavalt 75% ning 51% võrra. III faasi uuringutes manustati mirabegrooni nii toiduga kui ka ilma ja näidati seejuures selle ohutust ning efektiivsust. Seetõttu võib mirabegrooni soovitatud annustes võtta nii toiduga kui ka ilma.

Jaotumine

Mirabegroon jaotub organismis ulatuslikult. Tasakaalukontsentratsiooni juures on jaotusruumala (V_{ss}) ligikaudu 1670 l. Mirabegroon seondub (ligikaudu 71% ulatuses) inimese plasmavalkudega ja sellel on mõõdukas afiinsus albumiini ning alfa-1-happe glükoproteiini suhtes. Mirabegroon jaotub erütrotsüütidesse. *In vitro* oli ^{14}C -mirabegrooni kontsentratsioon erütrotsüütides ligikaudu kaks korda suurem kui plasmas.

Biotransformatsioon

Mirabegroon metaboliseerub mitmete radade kaudu, mis hõlmavad dealküülimist, oksüdeerimist, (otsest) glükuroonimist ja amiidi hüdrolyüsi. Pärast ühekordse annuse ^{14}C -mirabegrooni manustamist oli peamine vereringes leiduv komponent mirabegroon. Inimese plasmas on täheldatud kahte peamist metaboliiti; mõlemad olid II faasi glükuroniidid, mis moodustasid 16% ja 11% kogu ravimi plasmakontsentratsioonidest. Need metaboliidid ei ole farmakoloogiliselt aktiivsed.

Lähtudes *in vitro* uuringute andmetest ei ole tõenäoline, et mirabegroon inhibeeriks samal ajal manustatavate ravimite metaboliseerumist järgnevate tsütokroom P450 ensüümide vahendusel: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1, sest mirabegroon ei inhibeerinud nende ensüümide aktiivsust kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides. Mirabegroon ei indutseeri ensüüme CYP1A2 või CYP3A. Eeldatavalt ei inhibeeri mirabegroon orgaaniliste kationide sissevoolu transporterite vahendatud ravimite transporti.

Kuigi *in vitro* uuringud viitavad CYP2D6 ja CYP3A4 osalusele mirabegrooni oksüdatiivses metabolismis, näitavad *in vivo* uuringute tulemused, et nende isoensüümide osa üldises eritumises on piiratud. *In vitro* ja *ex vivo* uuringud on lisaks ensüümidele CYP3A4 ning CYP2D6 näidanud butürüülkoliinesteraasi, UGT ja võimalik, et alkoholi dehüdrogenaasi osalemist mirabegrooni metabolismis.

CYP2D6 polümorfism

Tervetel vabatahtlikel, kes olid genotüübilt aeglasel CYP2D6 substraatide (kasutatud surrogaadina CYP2D6 inhibeerimiseks) metaboliseerijad, olid pärast mirabegrooni toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi 160 mg annust keskmine C_{max} ja AUC_{inf} vastavalt 14% ja 19% võrra kõrgemad kui kiiretel metaboliseerijatel, mis viitab sellele, et CYP2D6 geneetilisel polümorfismil on minimaalne toime plasma keskmisele mirabegroonisaldusele. Mirabegroonil ei ole eeldatavalt koostoimet teadaolevate CYP2D6 inhibiitoritega ja seda ei ole uuritud. Mirabegrooni annuseid ei ole vaja kohandada, kui seda manustatakse koos CYP2D6 inhibiitoritega, või patsientidel, kes on teadaolevalt CYP2D6 aeglasel metaboliseerijad.

Eritumine

Üldine plasmakliirens (CL_{tot}) on ligikaudu 57 l/h. Lõplik eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 50 tundi. Renaalne kliirens (CL_R) on ligikaudu 13 l/h, mis vastab peaaegu 25%-le üldisest kliirensist (CL_{tot}). Mirabegrooni eritumine neerude kaudu toimub peamiselt aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel koos glomerulaarse filtratsiooniga. Muutumatu mirabegrooni eritumine uriiniga on annusest sõltuv ja jääb vahemikku ligikaudu 6,0% pärast 25 mg ööpäevast annust kuni 12,2% pärast 100 mg ööpäevast annust. Pärast 160 mg ^{14}C -mirabegrooni manustamist tervetele vabatahtlikele leiti ligikaudu 55% radioaktiivse märgisega ühendist uriinist ja 34% roojast. Muutumatul kujul eritunud mirabegroon moodustas 45% uriinis tuvastatud radioaktiivsusest, mis viitab metaboliitide olemasolule. Muutumatul kujul eritunud mirabegroon moodustas enamiku roojas tuvastatud radioaktiivsusest.

Vanus

Pärast korduvate suukaudsete annuste manustamist eakatele vabatahtlikele (≥ 65 aastat) olid mirabegrooni ja selle metaboliitide C_{max} ja AUC sarnased noorematel (18...45 aastat) vabatahtlikel täheldatutega.

Sugu

Naistel on C_{max} ja AUC ligikaudu 40% kuni 50% võrra suuremad kui meestel. Soost tulenevad C_{max} -i ja AUC erinevused on seotud erinevustega kehakaalus ning biosaadavuses.

Rass

Rass ei mõjuta mirabegrooni farmakokineetikat.

Neerukahjustus

Pärast Betmiga ühekordse 100 mg annuse manustamist kerge neerukahjustusega vabatahtlikele [hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus MDRD valemi järgi (eGFR-MDRD) 60...89 ml/min/1,73 m²], suurenesid mirabegrooni keskmine C_{max} ja AUC vastavalt 6% ning 31% võrreldes täheldatud tulemustega normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikel. Mõõduka neerukahjustusega vabatahtlikel (eGFR-MDRD 30...59 ml/min/1,73 m²) suurenesid C_{max} ja AUC vastavalt 23% ning 66%. Raske neerukahjustusega vabatahtlikel (eGFR-MDRD 15...29 ml/min/1,73 m²) suurenesid C_{max} ja AUC vastavalt 92% ja 118%. Mirabegrooni ei ole uuritud lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 15 ml/min/1,73 m² või hemodialüüsi vajavatel patsientidel).

Maksakahjustus

Pärast Betmiga ühekordse 100 mg annuse manustamist kerge maksakahjustusega vabatahtlikele (Child-Pugh' klass A) suurenesid mirabegrooni keskmine C_{max} ja AUC vastavalt 9% ning 19% võrreldes täheldatud tulemustega normaalse maksafunktsiooniga vabatahtlikel. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh' klass B) olid keskmised C_{max} ja AUC väärtused 175%

ning 65% suuremad. Mirabegrooni ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes on leitud toksiliste toimete sihtmärkorganid, mis on kooskõlas kliiniliste tähelepanekutega. Rottidel täheldati mööduvat maksaensüümide sisalduse suurenemist ja muutusi hepatotsüütides (nekroosi ja glükogeeni sõmerate vähenemist). Rottidel, küülikutel, koertel ja ahvidel täheldati südame löögisageduse suurenemist. Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei ole näidanud genotoksilist või kartsinogeenset potentsiaali *in vivo*.

Subletaalsetes annustes (inimese ekvivalentne annus oli 19 korda suurem kui maksimaalne soovitatud inimestel kasutatav annus) ei täheldatud mingeid toimeid fertiilsusele. Küüliku embrüofetaalse arengu uuringu peamised leiud olid südame väärendid (aordi laienemine, kardiomegalia) süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 36 korda inimestel kasutatava soovitatava maksimaalse annuse. Peale selle täheldati küülikutel süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 14 korda inimestel kasutatava soovitatava maksimaalse annuse, kopsu väärendeid (kopsu lisasagara puudumine) ja suurenenud implanteerimisjärgset embrüote kaotust, samas kui rottidel märgati pöörduvaid toimeid luustumisele (lainelised roided, hilinevad luustumine, luustunud rinnakute, metakarpaalregioonide või metatarsaalregioonide arvu vähenemine) süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 22 korda inimestel kasutatava soovitatava maksimaalse annuse. Täheldatud embrüofetaalne toksilisus tekkis selliste annuste kasutamisel, mis põhjustasid toksilisi toimeid ka emasloomal. Näidati, et küülikutel täheldatud kardiovaskulaarsed väärendid on vahendatud beeta-1-adrenoretseptori aktiveerimise poolt.

Radiomärgistatud mirabegrooniga läbi viidud farmakokineetika uuringutes on näidatud, et põhiühend ja/või selle metaboliidid erituvad rottide piimaga koguses, mis on ligikaudu 1,7 korda suurem kui ravimisisaldus plasmas 4 tundi pärast manustamist (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Makrogool 8000 ja 2 000 000
Hüdroksüpropüültselluloos
Butüülhüdroksütolueen
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Betmiga 25 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

Hüpromelloos 2910,6 mPa.s
Makrogool 8000
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Betmiga 50 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

Hüpromelloos 2910,6 mPa.s
Makrogool 8000
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Kõlblikusaeg pärast pudeli esmakordset avamist: 6 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-alumiiniumblistrid pappkarpides, mis sisaldavad 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 või 200 tabletti.

Lastekindlate polüpropüleenist (PP) sulgurite ja silikageelist desikandiga, suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis sisaldavad 90 tabletti. Üks karp sisaldab ühte pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/809/001 – 018

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20/12/2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18/09/2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{PP/KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP BLISTRITE JAOKS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg mirabegrooni.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
20 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
200 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelata tablett tervelt alla. Mitte purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

betmiga 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP BLISTRITE JAOKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg mirabegrooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
20 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
30 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
50 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
60 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
200 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Neelata tablett tervelt alla. Mitte purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

betmiga 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PAPPKARP PUDELITELE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg mirabegrooni.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Neelata tablett tervelt alla. Mitte purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:
Kasutada 6 kuu jooksul pärast pudeli avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/809/007

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

betmiga 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}

SN: {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP PUDELITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg mirabegrooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Neelata tablett tervelt alla. Mitte purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
Kasutada 6 kuu jooksul pärast pudeli avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/809/014

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

betmiga 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}

SN: {number}

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg mirabegrooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Neelata tablett tervelt alla. Mitte purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
Kasutada 6 kuu jooksul pärast pudeli avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/809/007

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg mirabegrooni.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

90 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Neelata tablett tervelt alla. Mitte purustada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:
Kasutada 6 kuu jooksul pärast pudeli avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/809/014

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B.PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Betmiga 25 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid **Betmiga 50 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid** mirabegroon (*mirabegronum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Äрге andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Betmiga ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Betmiga võtmist
3. Kuidas Betmigat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Betmigat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Betmiga ja milleks seda kasutatakse

Betmiga sisaldab toimeainena mirabegrooni. See on kusepõie lihase lõõgastaja (niinimetatud beeta-3-adrenoretseptori agonist), mis vähendab üliaktiivse põie aktiivsust ja ravib sellega seotud sümptomeid.

Betmigat kasutatakse täiskasvanutel selliste üliaktiivse põie sümptomite raviks nagu:

- järsku tekkiv vajadus põie tühjendamiseks (mida kutsutakse uriinipakitsuseks);
- vajadus tavalisest sagedamini põit tühjendada (mida kutsutakse sagenenud urineerimiseks);
- võimetus kontrollida, millal te oma põit tühjendate (mida kutsutakse uriinipidamatuseks).

2. Mida on vaja teada enne Betmiga võtmist

Äрге võtke Betmigat

- kui olete mirabegrooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on väga kõrge ravile allumatu vererõhk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Betmiga võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleeme põie tühjendamisel või teil on nõrk uriinivool või kui te võtate teisi ravimeid üliaktiivse põie sündroomi tõttu, näiteks antikolinergilisi ravimeid;
- kui teil on neeru- või maksaprobleemid. Teie arst peab võib-olla teie annust vähendama või ütleb teile, et te ei tohi Betmigat võtta, eelkõige kui te kasutate teisi ravimeid, nagu itrakonasooli, ketokonasooli (seeninfektsioonid), ritonaviiri (HIV/AIDS) või klaritromütsiini (bakteriaalsed infektsioonid). Rääkige oma arstile ravimite, mida te kasutate;
- kui EKG-l (südametegevuse registreerimismeetod) esineb häire, mida kutsutakse QT-intervalli pikenedamiseks või kui te kasutate mõnda ravimit, mis teadaolevalt sellist häiret põhjustab, näiteks
 - o ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks, nagu kinidiin, sotalool, prokaiinamiid, ibutiliid, flekainiid, dofetiliid ja amiodaroon;
 - o ravimid, mida kasutatakse allergilise riniidi raviks;

- antipsühhootilised ravimid (vaimsete haiguste ravimid), nagu tioridasiin, mesoridasiin, haloperidool ja kloorpromasiin;
- infektsioonivastased ravimid, nagu pentamidiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin ja klaritromütsiin.

Mirabegroon võib põhjustada teil vererõhu tõusu või halvendada teie vererõhku, kui teil on eelnevalt olnud kõrge vererõhk. Mirabegrooni võtmise ajal on soovitatav, et arst jälgiks teie vererõhku.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest Betmiga ohutus ja tõhusus ei ole selles vanuserühmas kindlaks tehtud.

Muud ravimid ja Betmiga

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Betmiga võib mõjutada teiste ravimite toimet ja teised ravimid võivad mõjutada selle ravimi toimet.

- Rääkige oma arstile, kui te kasutate tioridasiini (vaimsete haiguste ravim), propafenooni või flekainiidi (südame rütmihäirete ravimid), imipramiini või desipramiini (depressiooniravimid). Võib-olla peab teie arst nende konkreetsete ravimite annuseid kohandama.
- Rääkige oma arstile, kui te kasutate digoksiini (ravim, mida kasutatakse südamepuudulikkuse või südame rütmihäirete raviks). Teie arst mõõdab selle ravimi sisaldust teie veres. Kui ravimi kontsentratsioon veres jääb ettenähtud vahemikust välja, võib teie arst digoksiini annust kohandada.
- Rääkige oma arstile, kui te kasutate dabigatraaneteksilaati (ravim, mida kasutatakse vähendamaks peaaegu või keha veresoonte ummistumise riski verehüübe moodustumise tõttu täiskasvanud patsientidel, kellel on ebanormaalne südame löögisagedus (kodade virvendus) ja täiendavad riskitegurid). Võib-olla peab teie arst selle ravimi annust kohandama.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, ei tohi te Betmigat võtta.

Kui te imetate, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. On tõenäoline, et see ravim eritub rinnapiima. Te peate koos oma arstiga otsustama, kas võtate Betmigat või imetate last. Mõlemat korraga teha ei tohi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole mingit teavet, mis viitaks sellele, et see ravim omab toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Betmigat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks 50 mg tablett, mis manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas. Kui teil on neeru- või maksaprobleeme, peab teie arst võib-olla teie annust vähendama ühe 25 mg tabletini, mis manustatakse suukaudselt üks kord ööpäevas. Te peate seda ravimit võtma koos vedelikuga ja neelama tableti tervelt alla. Tabletti ei tohi purustada ega närida. Betmigat võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Betmigat rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud ettenähtust rohkem tablette või kui teie tablette on kogemata võtnud keegi teine, pöörduge kohe nõu saamiseks oma arsti või apteekri poole või haiglasse.

Üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda tugev südameklõppimine, südame löögisageduse suurenemine või vererõhu tõus.

Kui te unustate Betmigat võtta

Kui te unustate oma ravimi võtmata, võtke vahelejäänud annus niipea, kui see teile meelde tuleb. Kui järgmise ettenähtud annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 6 tundi, jätke ununenud annus vahele ja jätkake ravimi võtmist tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui teil jääb vahele mitu annust, rääkige sellest oma arstile ja järgige tema nõuandeid.

Kui te lõpetate Betmiga võtmise

Ärge lõpetage Betmigaga teostatavat ravi ettenähtust varem, kui te kohe selle toimet ei taju. Teie põiel võib raviga kohanemiseks natuke aega minna. Te peate tablettide võtmist jätkama. Ärge lõpetage nende võtmist, kui teie põie seisund paraneb. Ravi lõpetamine võib põhjustada üliaktiivse põie sümptomite taastekkimist.

Ärge lõpetage Betmiga võtmist oma arstiga rääkimata, sest üliaktiivse põie sümptomid võivad taastuda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed võivad hõlmata südame löögisageduse häireid (kodade fibrillatsioon). See on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st), aga kui see kõrvaltoime tekib, tuleb ravimi kasutamine kohe katkestada ja arsti poole pöörduda.

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgmised kõrvaltoimed.

Kui teil tekivad peavalud, eriti äkilised, migreeni-taolised (pulseerivad) peavalud, rääkige sellest oma arstile. Need võivad olla väga kõrge vererõhu sümptomid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Südame löögisageduse suurenemine (tahhükardia)
- Uriinieritusega seotud organite infektsioonid (kusetee infektsioonid)
- Iiveldus
- Kõhukinnisus
- Peavalu
- Kõhulahtisus
- Pearinglus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Kusepõie infektsioon (tsüstiit)
- Tuntavad südamelöögid (südamepekslemine)
- Tupeinfektsioon
- Seedeäired (düspepsia)
- Maopõletik (gastriit)
- Liigeste tursed
- Häbeme või tupe kihelus (vulvovaginaalne kihelus)
- Vererõhu tõus
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (GGT, AST ja ALT)
- Kihelus, lööve või nõgestõbi (urtikaaria, lööve, makulaarne lööve, papulaarne lööve, sügelus)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- Silmalaugude tursed (silmalau ödeem)
- Huulte tursed (huule ödeem)
- Vedeliku kogunemisest põhjustatud sügavamate nahakihtide turse, mis võib tekkida igas kehaosas, sealhulgas näo, keele või kõri piirkonnas, ning võib põhjustada hingamisraskust (angioödeem)
- Väikesed punakaslillad laigud nahal (purpur)
- Väikeste veresoonte põletik, mis mõjutab peamiselt nahka (leukotsütoklastiline vaskuliit).
- Võimetus põit täielikult tühjendada (uriinipeetus)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)

- Hüpertensiivne kriis

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Unetus
- Segasus

Betmiga võib suurendada võimalust, et teil ei ole võimalik tühjendada oma põit, kui teil on põie väljavoolu obstruktsioon või kui te võtate üliaktiivse põie sündroomi raviks teisi ravimeid. Rääkige kohe oma arstile, kui te ei saa tühjendada oma põit.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Betmigat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blistril või pudelil pärast 'EXP'. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast pudeli esmakordset avamist võib tablette säilitada kuni 6 kuud.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Betmiga sisaldab

- Toimeaine on mirabegroon.
Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Üks tablett sisaldab 25 mg mirabegrooni.
Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Üks tablett sisaldab 50 mg mirabegrooni.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: makrogoolid, hüdroksüpropüültselluloos, butüülhüdroksütolueen, magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, makrogool, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) (ainult 25 mg tabletis).

Kuidas Betmiga välja näeb ja pakendi sisu

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, pruunid, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk ettevõtte logo ja "325".

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, kollased, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk ettevõtte logo ja "355".

Betmiga on müügil alumiinium-alumiiniumblitritena pakendites, mis sisaldavad 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 või 200 tabletti, ja lastekindlate korkidega suletud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) silikageel desikandiga pudelites, mis sisaldavad 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi teie riigis müügil olla. Pudel ei pruugi teie riigis müügil olla.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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: +420 221 401 500

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +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 SIA
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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet mirabegrooni perioodilise ohutusuaruande kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Müügiloa hoidja vaatas üle kumulatiivsed andmed segasusseisundi juhtude kohta kasutades (MedDRA HLGT) terminit deliirium (sh segasus). 138-st tuvastatud juhust mitte ühegi puhul ei olnud seos ravimi ja kõrvaltoime vahel nii tõenäoline, et oleks ohusignaali saanud tõstatada, ja 55 juhtu klassifitseeriti müügiloa hoidja poolt informatiivseteks. Ainult 14 juhtu informatiivsetest juhtudest olid kirjeldatud piisavalt detailselt. Neist juhtudest 9-l tekkisid patsiendil segasussümptomid ühe nädala jooksul mirabegrooni võtmise algusest ja kõigil juhtudel ravi ärajätmisel reaktsioon taandus (*dechallenge positive*). Sümptomid taandusid lühikese aja jooksul kui ravi mirabegrooniga lõpetati. Ühel juhul tekkisid sümptomid (*rechallenge positive*) pärast ravi taasalustamist mirabegrooniga kolmel korral uuesti. Lisaks on müügiloa hoidja poolt informatiivseteks klassifitseeritud juhtude, mille korral esinesid ravimi ja kõrvaltoime vahelise seose hindamist segavad tegurid, seas ka 1 segasuse halvenemise juht, kus sümptom tekkis 2 päeva pärast ravi alustamist mirabegrooniga ja sama patsiendi haigusloos on sarnane episood ilmnenu ka 2 kuud enne teatise esitamist.

Kumulatiivselt ja vastavalt kokkuvõtlikele tabelitele oli segasusseisund kõige sagedamini teatatud tõsine psühhiaatriline häire (37 tõsise kõrvaltoime teatist, 18,5% tõsistest psühhiaatrilise häire teadetest).

Kokkuvõttes vaatamata sellele, et enamusel patsientidest oli eelnevalt meditsiiniline seisund või kaasnev ravi, mis võis põhjustada segasusseisundit, esines mõnede juhtude korral lähedane ajaline seos ravimi kasutamise ja kõrvaltoime tekke vahel ja ravi ärajätmisel sümptomite taandumine (*dechallenge positive*) ning kahel juhul sümptomite taasteke ravi uuesti alustamisel (üks kinnitatud ja teine kahtlus). Vastavalt EudraVigilance'i andmebaasi (EVDA) teabele on enamik patsiente eakad, aga seal on ka mitte eakaid patsiente. Lisaks on vastavalt perioodilises ohutusuaruandes toodud turuletuleku järgsetele andmetele mirabegrooni kasutamine eakate patsientide seas kõrge.

Seega tuleb olemasolevate andmete põhjal „segasusseisund“ lisada ravimiomaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 teadmata esinemissagedusega.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa tingimuste muutmise soovitusel alused

Mirabegrooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et mirabegrooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa tingimusi.