

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg mirabegrono (*Mirabegronum*).

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg mirabegrono (*Mirabegronum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

Betmiga 25 mg tabletės
Ovali, ruda tabletė, su įspaustu kompanijos logotipu ir „325“ toje pačioje pusėje.

Betmiga 50 mg tabletės
Ovali, geltona tabletė, su įspaustu kompanijos logotipu ir „355“ toje pačioje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Simptominis suaugusiųjų su hiperaktyvios šlapimo pūslės (angl. *overactive bladder* – OAB) sindromu skubaus noro šlapintis, padidėjusio šlapinimosi dažnio ir (arba) skubaus šlapimo nelaikymo gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji (įskaitant senyvo amžiaus pacientus)
Rekomenduojama dozė yra 50 mg kartą per parą.

Specialios populiacijos

Inkstų ir kepenų sutrikimas

Betmiga nebuvo tirtas pacientams, kurių inkstų liga yra paskutinės stadijos (GFG < 15 ml/min/1,73 m² arba pacientams, kuriems reikia hemodializės) arba kurių kepenų sutrikimas yra sunkus („Child-Pugh“ C klasė), todėl nerekomenduojama vartoti šiems pacientams (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Šiose lentelėse pateiktos paros dozės rekomendacijos tiriamiesiems, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, yra arba nėra stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

1 lentelė. Rekomenduojamos paros dozės tiriamiesiems, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, kai yra arba nėra stiprių CYP3A inhibitorių

		Stiprūs CYP3A inhibitoriai ⁽³⁾	
		Be inhibitoriaus	Su inhibitoriumi
Inkstų sutrikimas ⁽¹⁾	Lengvas	50 mg	25 mg
	Vidutinis	50 mg	25 mg

	Sunkus	25 mg	Nerekomenduojama
Kepenų sutrikimas ⁽²⁾	Lengvas	50 mg	25 mg
	Vidutinis	25 mg	Nerekomenduojama

1. Lengvas: GFG 60–89 ml/min/1,73 m²; vidutinis: GFG 30–59 ml/min/1,73 m²; sunkus: GFG 15–29 ml/min/1,73 m².
2. Lengvas: „Child-Pugh“ A klasė; vidutinis: „Child-Pugh“ B klasė.
3. Stiprūs CYP3A inhibitoriai, žr. 4.5 skyrių.

Lytis

Pagal lytį dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Mirabegrono saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neiširtas.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tabletė vartojama užgeriant, praryjama visa, nekramtoma, nedalijama ir nesmulkinama. Gali būti vartojama valgio arba ne valgio metu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunki nekontroliuojama hipertenzija, apibrėžiama ≥ 180 mm Hg sistoliniu kraujospūdžiu ir (arba) ≥ 110 mm Hg diastoliniu kraujospūdžiu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Inkstų sutrikimas

Betmiga nebuvo tirtas su pacientais, sergančiais paskutinės stadijos inkstų liga (GFG < 15 ml/min/1,73 m² arba pacientais, kuriems reikia hemodializės), todėl nerekomenduojama vartoti šiems pacientams. Yra nedaug duomenų apie pacientus, kurių inkstų sutrikimas yra sunkus (GFG 15–29 ml/min/1,73 m²); remiantis farmakokinetiniu tyrimu (žr. 5.2 skyrių), rekomenduojama šiai populiacijai dozę sumažinti iki 25 mg. Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių inkstų sutrikimas yra sunkus (GFG 15–29 ml/min/1,73 m²) ir kurie kartu vartoja stiprius CYP3A inhibitorius (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų sutrikimas

Betmiga nebuvo tirtas su pacientais, kurių kepenų sutrikimas yra sunkus („Child-Pugh“ C klasė), todėl nerekomenduojama vartoti šiems pacientams. Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų sutrikimas yra vidutinis („Child-Pugh“ B) ir kurie kartu vartoja stiprius CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija

Mirabegronas gali didinti kraujospūdį. Kraujospūdis turi būti pamatuotas prieš pradėdant gydymą ir periodiškai matuojamas viso gydymo mirabegronu metu, ypač pacientams, sergantiems hipertenzija. Yra nedaug duomenų apie pacientus, kurių hipertenzija yra 2 laipsnio (sistolinis kraujospūdis ≥ 160 mm Hg arba diastolinis kraujospūdis ≥ 100 mm Hg).

Pacientai, kurių QT intervalo pailgėjimas yra įgimtas arba įgytas

Skiriamas gydymosiomis dozėmis, klinikiniuose tyrimuose Betmiga kliniškai reikšmingai nepailgino QT intervalo (žr. 5.1 skyrių). Tačiau pacientai su nustatytu QT intervalo pailgėjimu arba pacientai, kurie vartoja vaistinius preparatus, kurie pailgina QT intervalą, nebuvo įtraukti į šiuos tyrimus ir

mirabegrono poveikis šiems pacientams nežinomas. Šiems pacientams mirabegroną reikia skirti atsargiai.

Pacientai sergantys šlapimo pūslės obstrukcija ir pacientai, vartojantys antimuskarininius preparatus nuo OAB

Po vaistinio preparato patekimo į rinką, pastebėtas šlapimo sulaikymas pacientams, vartojantiems mirabegroną ir sergantiems šlapimo pūslės obstrukcija (angl. *bladder outlet obstruction* - BOO), ir pacientams, kartu vartojantiems antimuskarininius preparatus nuo OAB ir mirabegroną. Nors kontroliuojamas kliniškinis saugumo tyrimas pacientams, sergantiems BOO, neparodė padidėjusio šlapimo sulaikymo sąsajos su gydymu Betmiga, vistiek skirti Betmiga pacientams, sergantiems kliniškai reikšmingu BOO, reikia atsargiai. Taip pat atsargiai skirti Betmiga reikia pacientams, vartojantiems antimuskarininius preparatus nuo OAB.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Duomenys *in vitro*

Mirabegronas transportuojamas ir metabolizuojamas įvairiai. Mirabegronas yra citochromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcholinesterazės, uridino difosfoliukuronoziltransferazių (UGT), ištėkėjimo transporterio P glikoproteino (P-gp) ir ištėkėjimo organinių katijonų transporterių (OCT) OCT1, OCT2 ir OCT3 substratas. Mirabegrono tyrimai naudojant žmogaus kepenų mikrosomas ir rekombinantinius žmogaus CYP enzimus parodė, kad mirabegronas yra vidutinis ir nuo laiko priklausomas CYP2D6 inhibitorius bei silpnas CYP3A inhibitorius. Mirabegronas užslopino P-gp sukeltą vaistų transportą esant didelėms koncentracijoms.

Duomenys *in vivo*

Vaistų tarpusavio sąveika

Kartu skiriamų vaistinių preparatų poveikis mirabegrono farmakokinetikai ir mirabegrono poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai buvo tirtas vienos ir kelių dozių tyrimuose. Dauguma vaistų tarpusavio sąveikų buvo tirta naudojant 100 mg mirabegrono skiriant kaip geriamas kontroliuojamos absorbcijos sistemos (angl. *oral controlled absorption system* – OCAS) tabletes. Mirabegrono sąveikos su metaprololiu ir metforminu tyrimai atlikti naudojant 160 mg greito atpalaidavimo (IR) mirabegrono.

Nesitikima kliniškai svarbių vaistų sąveikų tarp mirabegrono ir vaistinių preparatų, kurie slopina, skatina arba yra vieno iš CYP enzymų arba transporterių substratas, išskyrus slopinamąjį mirabegrono poveikį CYP2D6 substrato metabolizmui.

Fermentų inhibitorių poveikis

Mirabegrono poveikis (AUC) sveikiems savanoriams padidėjo 1,8 karto esant stipriam CYP3A/P-gp inhibitoriui ketokonazoliui. Nereikia koreguoti dozės, kai Betmiga derinamas su CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriais. Tačiau pacientams, kurių inkstų sutrikimas yra lengvas–vidutinis (GFG 30–89 ml/min/1,73 m²) arba kepenų sutrikimas yra lengvas („Child-Pugh“ A klasė) ir kurie kartu gauna CYP3A inhibitorių, pvz.: itrakonazolio, ketokonazolio, ritonaviro ir klaritromicino, rekomenduojama dozė yra 25 mg kartą per parą valgio arba ne valgio metu (žr. 4.2 skyrių). Betmiga nerekomenduojamas pacientams, kurių inkstų sutrikimas yra sunkus (GFG 15–29 ml/min/1,73 m²) arba kurių kepenų sutrikimas yra vidutinis („Child-Pugh“ B klasė) ir kurie kartu gauna stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Fermentų induktorių poveikis

Medžiagos, kurios yra CYP3A arba P-gp induktoriai, sumažina mirabegrono koncentraciją plazmoje. Nereikia koreguoti mirabegrono dozės, kai skiriamos terapinės rifampicino ar kitų CYP3A arba P-gp induktorių dozės.

CYP2D6 polimorfizmas

CYP2D6 genetinis polimorfizmas turi minimalų poveikį vidutiniam mirabegrono poveikiui (žr. 5.2 skyrių). Nesitikima mirabegrono sąveikos su žinomu CYP2D6 inhibitoriumi ir ji nebuvo tirta. Nereikia koreguoti mirabegrono dozės, skiriant kartu su CYP2D6 inhibitoriais arba pacientams, kurių CYP2D6 yra prastai metabolizuojamas.

Mirabegrono poveikis CYP2D6 substratams

Sveikiems savanoriams mirabegrono CYP2D6 slopinamoji galia yra vidutiniška ir CYP2D6 aktyvumas grįžta per 15 dienų nutraukus mirabegrono vartojimą. Kelios greito atpalaidavimo mirabegrono dozės, skiriamos kartą per parą, 90 % padidina C_{max} ir 229 % padidina vienos metaprololio dozės AUC. Kelios mirabegrono dozės, skiriamos kartą per parą, 79 % padidina C_{max} ir 241 % padidina vienos dezipramino dozės AUC.

Reikia būti atsargiam, jeigu mirabegrono skiriama su vaistiniais preparatais, kurių terapinis indeksas siauras ir kurie labai metabolizuojami veikiant CYP2D6, pvz., tioridazinu, 1C tipo antiaritminiais vaistais (pvz., flekainidu, propafenonu) ir tricikliais antidepresantais (pvz., imipraminu, dezipiraminu). Taip pat reikia būti atsargiems, kai mirabegrono skiriama kartu su CYP2D6 substratais, kurie dozuojami individualiai titruojant.

Mirabegrono poveikis transporteriams

Mirabegronas yra silpnas P-gp inhibitorius. Mirabegronas sveikiems savanoriams padidino P-gp substrato digoksino C_{max} ir AUC 29 % ir 27 %, atitinkamai. Pacientams, kurie pradedami gydyti Betmiga ir digoksino deriniu, iš pradžių reikia skirti mažiausią digoksino dozę. Reikia stebėti digoksino koncentraciją serume ir ją reikia naudoti digoksino dozei titruoti, kad būtų gautas norimas klinikinis efektas. Būtina atsižvelgti į mirabegrono galią slopinti P-gp, kai Betmiga derinamas su jautriais P-gp substratais, pvz., dabigatranu.

Kitos sąveikos

Nebuvo stebėta kliniškai svarbių sąveikų, kai mirabegrono skiriama kartu su solifenacino, tamsulozino, varfarino, metformino terapinėmis dozėmis arba derinamas su geriamaisiais kontraceptiniais vaistiniais preparatais, kuriuose yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio. Nerekomenduojama koreguoti dozės.

Mirabegrono poveikio padidėjimas dėl vaistų tarpusavio sąveikos gali būti susijęs su padidėjusiu pulso dažniu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Betmiga nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nevirtoja kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie Betmiga vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Mirabegrono išsiskiria į graužikų pieną, todėl manoma, kad jo pateks ir į moters pieną (žr. 5.3 skyrių). Nebuvo atlikta tyrimų siekiant įvertinti mirabegrono poveikį moters pieno gamybai, jo buvimą moters piene ar jo poveikį žindomam kūdikiui.

Žindančios moterys negali vartoti Betmiga.

Vaisingumas

Nebuvo su gydymu susijusio mirabegrono poveikio gyvūnų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Mirabegrono poveikis žmonių vaisingumui nebuvo nustatytas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Betmiga gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Betmiga saugumas buvo vertintas 8433 pacientams su OAB, iš kurių 5648 gavo bent vieną mirabegrono dozę 2/3 fazės klinikinėje programoje, o 622 pacientai gavo Betmiga bent 1 metus (365 dienas). Trijuose 12 savaičių 3 fazės dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose 88 % pacientų baigė gydymą šiuo vaistiniu preparatu ir 4 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidajamų reiškinių. Dauguma nepageidajamų reakcijų buvo lengvo–vidutinio sunkumo.

Dažniausios nepageidajamos reakcijos stebėtos tachikardija ir šlapimo organų infekcija sergantiems pacientams, gydytiems 50 mg Betmiga 12 savaičių trukmės, 3 fazės dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Pacientų, gaunančių 50 mg Betmiga, tachikardijos dažnis buvo 1,2 %. Tachikardija turėjo įtakos 0,1 % pacientų, gavusių 50 mg Betmiga, gydymo nutraukimui. Pacientų, gaunančių 50 mg Betmiga, šlapimo organų infekcijos dažnis buvo 2,9 %. Nė vieno paciento, gavusio 50 mg Betmiga, šlapimo organų infekcijai įtakos neturėjo gydymo nutraukimas. Sunkios nepageidajamos reakcijos taip pat buvo prieširdžių virpėjimas (0,2 %).

Nepageidajamos reakcijos, stebėtos 1 metų trukmės (ilgalaikio) aktyviai kontroliuojamo (muskarininio antagonizmo) tyrimo metu, buvo panašaus tipo ir sunkumo kaip ir reakcijos, stebėtos trijuose 12 savaičių, 3 fazės dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje nurodytos nepageidajamos reakcijos, stebėtos su mirabegronu 12 savaičių, 3 fazės dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

Nepageidajamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidajamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA Organų sistemų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo organų infekcija	Makšties infekcija Cistitas			
Psichikos sutrikimai					Nemiga* Sumišimo būseną*
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas* Galvos svaigimas*				
Akių sutrikimai			Vokų edema		
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Širdies plakimas Prieširdžių virpėjimas			
Kraujagyslių sutrikimai				Hipertenzinė krizė*	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas* Vidurių užkietėjimas* Viduriavimas*	Dispepsija Gastritas	Lūpų edema		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė bėrimas Makulinis bėrimas Papulinis bėrimas Niežėjimas	Leukocitoklastinis vaskulitas Purpura Angioneurozinė edema*		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Šnarių patinimas			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Šlapimo susilaikymas*		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Vulvos ir makšties niežėjimas			
Tyrimai		Padidėjęs kraujospūdis Padidėjęs GGT aktyvumas Padidėjęs AST aktyvumas Padidėjęs			

		ALT aktyvumas			
--	--	------------------	--	--	--

*Pastebėta po vaistinio preparato patekimo į rinką.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveikiems savanoriams buvo skirta viena, ne didesnė kaip 400 mg dozė. Paskyrus šią dozę, nepageidaujami reiškiniai buvo tokie: sustiprėjęs širdies plakimas (1 tiriamasis iš 6), padažnėjęs pulsas, viršijantis 100 susitraukimų per minutę (k/min) (3 tiriamieji iš 6). Sveikiems savanoriams paskyrus kelias 300 mg mirabegrono dozes per dieną, 10 dienų didėjo pulso dažnis ir sistolinis kraujospūdis.

Perdozavimo gydymas turi būti simptominis ir palaikomasis. Perdozavus rekomenduojama stebėti pulso dažnį, kraujospūdį ir EKG.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urologiniai vaistai, šlapimo takų antispazminiai vaistai, ATC kodas – G04BD12.

Veikimo mechanizmas

Mirabegronas yra stiprus ir selektyvus beta3-adrenoreceptorių agonistas. Mirabegronas atpalaiduoja žiurkių ir izoliuotų žmogaus audinių šlapimo pūslės lygiuosius raumenis padidindamas ciklinio adenosino monofosfato (cAMF) koncentraciją žiurkių šlapimo pūslės audiniuose ir sukelia šlapimo pūslės atpalaiduojantį poveikį žiurkių šlapimo pūslės funkciniuose modeliuose. Mirabegronas padidina vidutinį šlapimo tūrį šlapinimosi metu ir sumažina kontrakcijų dažnį nesišlapinant, neturi įtakos šlapinimosi slėgiui arba liekamojo šlapimo kiekiui žiurkių padidėjusio šlapimo pūslės padidėjusio aktyvumo modeliuose. Mirabegronas sumažina beždžionių šlapinimosi dažnį. Šie rezultatai rodo, kad mirabegronas sustiprina šlapimo sulaikymo funkciją stimuliuodamas beta 3-adrenoreceptorius šlapimo pūslėje.

Šlapimo laikymo fazėje, kai šlapimas kaupiamas šlapimo pūslėje, dominuoja simpatinių nervų stimuliacija. Noradrenalinas atpalaiduojamas iš nervų galūnėlių, daugiausiai turi įtakos beta adrenoreceptorių aktyvinimui šlapimo pūslės raumenyse ir taip atpalaiduoja šlapimo pūslės lygiuosius raumenis. Šlapimo šalinimo fazės metu šlapimo pūslę daugiausiai kontroliuoja parasimpatinė nervų sistema. Iš dubens nervinių galūnėlių išsiskyręs acetilcholinus stimuliuoja cholinerginius M2 ir M3 receptorius, todėl šlapimo pūslė susitraukia. M2 kelio aktyvinimas taip pat slopina beta 3-adrenoreceptorių sukeltą cAMF padidėjimą. Todėl beta 3-adrenoreceptorių stimuliacija neturėtų kliudyti šlapinimosi procesui. Tai buvo patvirtinta žiurkėms su daline šlaplės obstrukcija, kai mirabegronas sumažino susitraukimų nesišlapinant dažnį neturint įtakos šlapimo tūriui šlapinimosi metu, šlapinimosi slėgiui ar liekamajam šlapimo tūriui.

Farmakodinaminiai poveikiai

Urodinaminiai vaistai

Betmiga 50 mg ir 100 mg kartą per parą dozėmis 12 savaičių vyrams su apatinių šlapimo organų simptomais ir šlapimo išvaromojo trakto obstrukcija neturėjo įtakos cistometrijos parametrams, buvo

saugus ir gerai toleruojamas. Mirabegrono poveikis didžiausiam tėkmės greiėiiui ir detruzoriaus spaudimas didžiausio tėkmės greiėio metu buvo vertinamas urodinaminiame tyrime, kuriame dalyvavo 200 vyrų su apatinių šlapimo organų simptomais ir šlapimo išvaromojo trakto obstrukcija. Mirabegronas 50 mg ir 100 mg kartą per parą dozėmis 12 savaiėių neturėjo neigiamos įtakos didžiausiam srovės greiėiiui ar detruzoriaus spaudimui didžiausio srovės greiėio metu. Šiame tyrime vyrams su apatinių šlapimo organų simptomais ir šlapimo išvaromojo trakto obstrukcija likusio tūrio (ml) po šlapinimosi vidutinis koreguotas pokytis nuo pradinio lygio gydymo pabaigoje buvo 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) placebo, 50 mg mirabegrono ir 100 mg mirabegrono gydymo grupėse.

Poveikis QT intervalui

Betmiga 50 mg arba 100 mg dozėmis neturi įtakos QT intervalui, individualiai koreguotam pagal širdies susitraukimų dažnį (QTcI), kai vertinama arba pagal lytį, arba pagal visą grupė.

Išsamiame QT (TQT) tyrime (n = 164 sveiki vyrai savanoriai ir n = 153 sveikos moterys savanorės, kurių vidutinis amžius – 33 metai) buvo vertinamas pakartotinių mirabegrono geriamų dozių (50 mg kartą per parą) ir dviejų supratėrapinių dozių (100 ir 200 mg kartą per parą) poveikis QTcI intervalui. Supratėrapinės dozės atitinka apytiksliai 2,6 ir 6,5 karto didesnį poveikį nei terapinė dozė atitinkamai. Viena 400 mg moksifloksacino dozė buvo naudojama kaip teigiama kontrolė. Kiekvienas mirabegrono ir moksifloksacino dozės lygis buvo vertinamas atskirose gydymo šakose, kiekvienose buvo kontrolė placebo (lygiagretus kryžminis modelis). Tiek vyrams, tiek moterims skirta 50 mg ir 100 mg mirabegrono, viršutinė viėnėpusio 95 % pasikliautinio intervalo riba neviršijo 10 ms bet kurio laiko momentu didžiausiam laikui, atitinkanėiam vidutinį QTcI intervalo skirtumą palyginus su placebo. Moterims, kurioms skirta 50 mg mirabegrono dozė, vidutinis QTcI intervalo vidutinis skirtumas 5 valandą po dozės, palyginus su placebo, buvo 3,67 ms (vienėnėpusio 95 % PI 5,72 ms viršutinė riba). Vyrų skirtumas buvo 2,89 ms (vienėnėpusio 95 % PI 4,90 ms viršutinė riba). Esant 200 mg mirabegrono dozėei QTcI intervalas neviršijo 10 ms bet kuriuo laiko momentu vyrams, kai tuo tarpu moterims viėnėpusio 95 % pasitikėjimo intervalo viršutinė riba neviršijo 10 ms tarp 0,5 ir 6 valandų, kai didžiausias skirtumas, palyginus su placebo 5 valandą, buvo 10,42 ms (vienėnėpusio 95 % PI 13,44 ms viršutinė riba). QTcF ir QTcIf rezultatai atitiko QTcI.

Šiame TQT tyrime mirabegronas padidino širdies susitraukimų dažnį EKG priklausomai nuo dozės tiriamų 50 mg ir 200 mg dozių intervale. Didžiausias vidutinis širdies susitraukimų dažnio skirtumas, palyginus su placebo, svyravo nuo 6,7 k/min vartojant 50 mg mirabegrono iki 17,3 k/min vartojant 200 mg mirabegrono sveikiems tiriamiesiems.

Poveikis pacientų su OAB pulso dažniui ir kraujospūdžiui.

Atliekant tris 12 savaiėių trukmės 3 fazės dvigubai koduotus placebo kontroliuojamus tyrimus, buvo stebėtas pacientų su OAB (vidutinis amžius – 59 metai), kurie gavo 50 mg Betmiga kartą per parą, vidutinis pulso dažnio padidėjimas 1 k/min., palyginus su placebo, ir apytiksliai 1 mm Hg arba mažesnis sistolinio / diastolinio kraujospūdžio (SAKS / DAKS) padidėjimas. Nutraukus gydymą vėl kinta pulso dažnis ir kraujospūdis.

Poveikis intraokuliniam spaudimui (IOS)

100 mg mirabegrono kartą per parą nedidino IOS sveikiems tiriamiesiems po 56 gydymo dienų. 1 fazės tyrime, kuriame buvo vertinamas mirabegrono poveikis IOS naudojant Goldmano aplanacijos tonometriją 310 sveikų tiriamų, 100 mg Betmiga dozė nebuvo prastesnė, palyginus su placebo, gydymo skirtumo nuo pradinio lygio iki 56 dienos pirminio vertinimo kriterijaus atžvilgiu tiriamiesiems su vidutiniu IOS; gydymo skirtumo tarp 100 mg mirabegrono ir placebo viršutinė dvipusio 95 % PI riba buvo 0,3 mm Hg.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Betmiga veiksmingumas buvo vertinamas trijuose 3 fazės randomizuotuose, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose, 12 savaiėių trukmės hiperaktyvios šlapimo pūslės su skuboto ir dažno šlapinimosi simptomais su šlapimo nelaikymu ar be jo gydymo tyrimuose. Į tyrimą buvo įtrauktos moterys (72 %) ir vyrai (28 %), kurių vidutinis amžius buvo 59 metai (18–95 metų). Tyrimo

populiaciją sudarė apytiksliai 48 % pacientų, kuriems nebuvo skirtas gydymas antimuskarininiais vaistais, bei apytiksliai 52 % pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti antimuskarininiais vaistiniais preparatais. Viename tyrime 495 pacientai buvo aktyviai kontroliuojami (pailginto atpalaidavimo formos tolterodino).

Bendri pirminiai veiksmingumo vertinimo kriterijai: (1) vidutinio šlapimo nelaikymo per 24 valandas skaičiaus pokytis nuo pradinio lygio iki gydymo pabaigos ir (2) vidutinio šlapinimosi per 24 valandas, remiantis 3 dienų šlapinimosi dienynu, skaičiaus pokyčiu nuo pradinio lygio iki gydymo pabaigos. Mirabegronas parodė statistiškai geresnį bendrų pirminių vertinimo kriterijų bei antrinių vertinimo kriterijų pagerėjimą, palyginus su placebo (žr. 2 ir 3 lenteles).

2 lentelė. Sujungtu tyrimu bendri pirminiai ir pasirinkti antriniai veiksmingumo vertinimo kriterijai gydymo pabaigoje

Parametras	Sujungti tyrimai (046, 047, 074)	
	Placebas	Mirabegronas 50 mg
Vidutinis šlapimo nelaikymu epizodų skaičius per 24 valandas (FASI) (bendras pirminis)		
n	878	862
Vidutinis pradinis lygis	2,73	2,71
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-1,10	-1,49
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo† (95 % PI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p reikšmė	--	< 0,001#
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (FAS) (bendras pirminis)		
n	1 328	1 324
Vidutinis pradinis lygis	11,58	11,70
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-1,20	-1,75
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo† (95 % PI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p reikšmė	--	< 0,001#
Vidutinis išskirto šlapimo tūris (ml) šlapinimosi metu (FAS) (antrinis)		
n	1 328	1 322
Vidutinis pradinis lygis	159,2	159,0
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	9,4	21,4
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo† (95 % PI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p reikšmė	--	< 0,001#
Vidutinis skubumo lygis (FAS) (antrinis)		
n	1 325	1 323
Vidutinis pradinis lygis	2,39	2,42
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-0,15	-0,26
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo† (95 % PI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p reikšmė	--	< 0,001#
Vidutinis skubių šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (FAS-I) (antrinis)		
n	858	834
Vidutinis pradinis lygis	2,42	2,42
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-0,98	-1,38
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo† (95 % PI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p reikšmė	--	< 0,001#
Vidutinis 3–4 skubumo laipsnio epizodų skaičius per 24 valandas (FAS) (antrinis)		
n	1 324	1 320
Vidutinis pradinis lygis	5,61	5,80
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-1,29	-1,93
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo† (95 % PI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p reikšmė	--	< 0,001#
Pasitenkinimas gydymu – vizualinių analogų skalė (FAS) (antrinis)		
n	1 195	1 189
Vidutinis pradinis lygis	4,87	4,82
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	1,25	2,01
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo† (95 % PI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p reikšmė	--	< 0,001*

Jungtinius tyrimus sudarė tyrimai 046 (Europa / Australija), 047 (Šiaurės Amerika [NA]) ir 074 (Europa / NA).

† Mažiausias kvadratinis vidurkis, koreguotas pradiniam lygiui, lyčiai ir tyrimui.

* Statistiškai reikšmingas pranašumas, palyginus su placebo 0,05 lygyje be daugialypiškumo korekcijos.

Statistiškai reikšmingas pranašumas, palyginus su placebo 0,05 lygyje su daugialypiškumo korekcija.

FAS: pilnas analizės rinkinys, visi randomizuoti pacientai, kurie gavo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo preparato dozę ir kuriems buvo atliktas šlapinimosi matavimas pradiniam lygyje dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito su šlapinimosi matavimu.
FAS-I: FAS poaibis, kur taip pat buvo bent 1 šlapimo nelaikymo epizodas pradinio lygio dienyne.
PI: pasikliautinis intervalas

3 lentelė. 046, 047 ir 074 tyrimų bendri pirminiai ir pasirinkti antriniai veiksmingumo vertinimo kriterijai gydymo pabaigoje

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	Mirabegrono 50 mg	Tolterodino ER 4 mg	Placebas	Mirabegrono 50 mg	Placebas	Mirabegrono 50 mg
Vidutinis šlapimo nelaikymų epizodų skaičius per 24 valandas (FASI) (bendras pirminis)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Vidutinis pradinis lygis	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p reikšmė	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (FAS) (bendras pirminis)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Vidutinis pradinis lygis	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p reikšmė	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Vidutinis išskirto šlapimo tūris (ml) šlapinimosi metu (FAS) (antrinis)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Vidutinis pradinis lygis	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % pasikliautinis intervalas	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p reikšmė	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	Mirabegrono 50 mg	Tolterodino ER 4 mg	Placebas	Mirabegrono 50 mg	Placebas	Mirabegrono 50 mg
Vidutinis skubumo lygis (FAS) (antrinis)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Vidutinis pradinis lygis	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p reikšmė	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Vidutinis skubių šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (FAS-I) (antrinis)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Vidutinis pradinis lygis	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p reikšmė	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	Mirabegrono 50 mg	Tolterodino ER 4 mg	Placebas	Mirabegrono 50 mg	Placebas	Mirabegrono 50 mg
Vidutinis 3–4 skubumo laipsnio epizodų skaičius per 24 valandas (FAS) (antrinis)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Vidutinis pradinis lygis	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo‡	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p reikšmė	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Pasitenkinimas gydymu – vizualinių analogų skalė (FAS) (antrinis)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Vidutinis pradinis lygis	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo‡	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % pasikliautinis intervalas	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p reikšmė	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Mažiausias kvadratinis vidurkis, koreguotas pradiniam lygiui, lyčiai ir geografiniam regionui.

* Statistiškai reikšmingas pranašumas, palyginus su placebo, 0,05 lygyje be daugialypiškumo korekcijos.

Statistiškai reikšmingas pranašumas, palyginus su placebo, 0,05 lygyje su daugialypiškumo korekcija.

‡ Statistiškai nereikšmingas pranašumas, palyginus su placebo, 0,05 lygyje su daugialypiškumo korekcija.

FAS: pilnas analizės rinkinys, visi randomizuoti pacientai, kurie gavo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo preparato dozę ir kuriems buvo atliktas šlapinimosi matavimas pradiniam lygyje dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito su šlapinimosi matavimu.

FAS-I: FAS poaibis, kur taip pat buvo bent 1 šlapimo nelaikymo epizodas pradinio lygio dienyne.

50 mg Betmiga kartą per parą buvo veiksmingas pirmojo matavimo 4 savaitės laiko momentu ir veiksmingumas buvo išlaikytas visą 12 savačių gydymo laikotarpiu. Randomizuotas, aktyvios kontrolės ilgalaikis tyrimas parodė, kad veiksmingumas buvo išlaikytas 1 metų gydymo laikotarpiu.

Subjektyvus su sveikata susijusių gyvenimo kokybės vertinimų pagerėjimas

Trijuose 12 savačių trukmės, 3 fazės, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose OAB simptomų gydymas mirabegronu kartą per parą turėjo įtakos statistikai patikimam šių su sveikata susijusių gyvenimo kokybės vertinimų pagerėjimui, palyginus su placebo: pasitenkinimas gydymu ir simptomų našta.

Veiksmingumas pacientams su ankstesniu OAB antimuskarininiu gydymu ar be jo
Veiksmingumas buvo įrodytas pacientams su ankstesniu OAB antimuskarininiu gydymu ir be jo. Be to, mirabegronas buvo veiksmingas pacientams, kuriems anksčiau buvo nutrauktas OAB gydymas antimuskariniais preparatais dėl nepakankamo poveikio (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Bendri pirminiai vertinimo kriterijai pacientams, kuriems buvo taikytas OAB gydymas antimuskarininiais preparatais

Parametras	Sujungti tyrimai (046, 047, 074)		046 tyrimas		
	Placebas	Mirabegronas 50 mg	Placebas	Mirabegrono 50 mg	Tolterodino ER 4 mg
Pacientai, kuriems anksčiau taikytas OAB antimuskarininis gydymas					
Vidutinis šlapimo nelaikymų epizodų skaičius per 24 valandas (FASI)					
n	518	506	167	164	160
Vidutinis pradinis lygis	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Vidutinis pradinis lygis	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacientai su ankstesniu OAB antimuskarininiu gydymu, kuris buvo nutrauktas dėl nepakankamo poveikio					
Vidutinis šlapimo nelaikymų epizodų skaičius per 24 valandas (FASI)					
n	336	335	112	105	102
Vidutinis pradinis lygis	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Vidutinis pradinis lygis	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Jungtinius tyrimus sudarė 046 (Europa / Australija), 047 (Šiaurės Amerika [NA]) ir 074 (Europa / NA).

† Mažiausias kvadrato vidurkis, koreguotas pagal jungtinių tyrimų pradinį lygį, lytį, tyrimą, pogrupį ir pogrupį pagal gydymo sąveiką ir mažiausias kvadrato vidurkis, koreguotas pagal pradinį lygį, lytį, geografinį regioną, pogrupį ir pogrupį pagal gydymo sąveiką 046 tyrimui.

FAS: pilnas analizės rinkinys, visi randomizuoti pacientai, kurie gavo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo preparato dozę ir kuriems buvo atliktas šlapinimosi matavimas pradiniam lygyje dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito su šlapinimosi matavimu.

FAS-I: FAS poaibis, kur taip pat buvo bent 1 šlapimo nelaikymo epizodas pradinio lygio dienyne.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Betmiga tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis „Idiopatinės hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas“ ir „Neurogeninio detruzoriaus padidėjusio aktyvumo gydymas“ (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams paskirtas geriamasis mirabegronas absorbuojamas, kol pasiekia didžiausią koncentraciją plazmoje (C_{max}) tarp 3 ir 4 valandos. Absolūtus biologinis prieinamumas padidėja nuo 29 %, esant 25 mg dozei, iki 35 %, esant 50 mg dozei. Vidutinis C_{max} ir AUC padidėjo daugiau nei dozė proporcingai dozių intervale. Visoje vyrų ir moterų populiacijoje 2 kartus padidinus mirabegrono dozę nuo 50 mg iki 100 mg, C_{max} ir AUC_{tau} padidėja apytiksliai 2,9 ir 2,6- karto, kai tuo tarpu 4 kartus padidinus mirabegrono dozę nuo 50 mg iki 200 mg C_{max} ir AUC_{tau} padidėja apytiksliai 8,4 ir 6,5 karto. Pastovi koncentracija pasiekama per 7 dienas mirabegrono dozę skiriant kartą per parą. Paskyrus kartą per parą mirabegrono, pastovus kiekis plazmoje yra apytiksliai dvigubas nei po vienkartinės dozės.

Maisto poveikis absorbcijai

50 mg tablečių paskyrus kartu su labai riebiu maistu, mirabegrono C_{max} ir AUC sumažėjo 45 % ir 17 % atitinkamai. Neriebus maistas sumažino mirabegrono C_{max} ir AUC 75 % ir 51 % atitinkamai. Atliekant 3 fazės tyrimus, mirabegrono buvo skiriama su maistu ir be maisto, jis buvo ir saugus, ir veiksmingas. Todėl mirabegrono rekomenduojamomis dozėmis galima vartoti su maistu ir be maisto.

Pasiskirstymas

Mirabegronas plačiai pasiskirsto. Pastovus pasiskirstymo tūris (V_{ss}) yra apytiksliai 1670 l. Mirabegronas jungiasi (apytiksliai 71 %) prie žmogaus plazmos baltymų ir pasižymi vidutinišku afinitetu albuminui ir alfa-1 rūgštiniam glikoproteinui. Mirabegronas pasiskirsto eritrocituose. *In vitro* ^{14}C mirabegrono koncentracija eritrocituose buvo apytiksliai 2 kartus didesnė nei plazmoje.

Biotransformacija

Mirabegronas metabolizuojamas įvairiai, įskaitant dealkilinimą, oksidaciją, (tiesioginę) gliukuronidaciją ir amidų hidrolizę. Mirabegronas yra pagrindinis cirkuliuojantis komponentas po vienkartinės ^{14}C mirabegrono dozės. Žmogaus plazmoje buvo aptikti du pagrindiniai metabolitai; abu yra 2 fazės gliukuronidai, atitinkantys 16 % ir 11 % bendros ekspozicijos. Šie metabolitai nėra farmakologiškai aktyvūs.

Remiantis tyrimais *in vitro*, akivaizdu, kad mirabegronas neslopina kartu skiriamų vaistinių preparatų metabolizmo, kurie metabolizuojami veikiant šioms P450 fermentams: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2E1, nes mirabegronas neslopina šių fermentų aktyvumo esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms. Mirabegronas neskatina CYP1A2 arba CYP3A. Numatoma, kad mirabegronas nesukelia kliniškai reikšmingo su OCT susijusio vaistų transporto slopinimo.

Nors tyrimai *in vitro* rodo CYP2D6 ir CYP3A4 vaidmenį mirabegrono oksidaciniame metabolizme, rezultatai *in vivo* rodo, kad šie fermentai vaidina ribotą vaidmenį visame šalinime. *In vitro* ir *ex vivo*

tyrimai parodė butirilcholinesterazės, UGT ir galbūt alkoholdehidrogenazės (ADH) dalyvavimą mirabegrono metabolizme, papildomai CYP3A4 ir CYP2D6.

CYP2D6 polimorfizmas

Sveikiems tiriamiesiems, kurių organizme CYP2D6 substratai (naudojami kaip CYP2D6 slopinimo pakaitalas) genotipiškai prastai metabolizuojami, vienkartinės 160 mg IR formos mirabegrono dozės C_{\max} ir AUC_{inf} buvo 14 % ir 19 % didesnės nei žmonių, kurių metabolizmas intensyvus, tai rodo, kad CYP2D6 genetinis polimorfizmas turi minimalų poveikį mirabegrono vidutiniam kiekiui plazmoje. Nelaukiama mirabegrono sąveikos su žinomu CYP2D6 inhibitoriumi ir ji nebuvo tirta. Nereikia koreguoti mirabegrono dozės, skiriant kartu su CYP2D6 inhibitoriais arba pacientams, kurių CYP2D6 yra prastai metabolizuojamas.

Eliminacija

Bendras organizmo klirensas (CL_{tot}) iš plazmos yra apytiksliai 57 l/h. Galutinis eliminacijos pusperiodis ($t_{1/2}$) yra apytiksliai 50 valandų. Inkstų klirensas (CL_R) yra apytiksliai 13 l/h, tai atitinka beveik 25 % CL_{tot} . Mirabegrono inkstų eliminacija yra pirmiausiai aktyvi kanalėlių sekrecija kartu su glomerulų filtracija. Nepasikeitusio mirabegrono ekskrecija su šlapimu priklauso nuo dozės ir svyruoja nuo apytiksliai 6,0 % po 25 mg paros dozės iki apytiksliai 12,2 % po 100 mg paros dozės. Sveikiems savanoriams paskyrus 160 mg ^{14}C mirabegrono, apytiksliai 55 % radioizotopo buvo aptikta šlapime ir 34 % – išmatose. Nepasikeitęs mirabegronas sudarė 45 % šlapimo radioaktyvumo, o tai rodo, kad esama metabolitų. Nepasikeitęs mirabegronas sudarė didžiąją dalį išmatų radioaktyvumo.

Amžius

Mirabegrono ir jo metabolitų C_{\max} ir AUC po kelių geriamųjų dozių senyvo amžiaus savanoriams (≥ 65 metų) buvo panašūs kaip ir jaunesnių savanorių (18–45 metų).

Lytis

C_{\max} ir AUC yra apytiksliai 40–50 % didesni moterims nei vyrams. C_{\max} ir AUC lyčių skirtumai priskiriami kūno masės ir biologinio prieinamumo skirtumams.

Rasė

Rasė neturi įtakos mirabegrono farmakokinetikai.

Inkstų sutrikimas

Paskyrus vienkartinę 100 mg Betmiga dozę savanoriams, kurių inkstų sutrikimas yra lengvas (eGFG-MDRD 60–89 ml/min/1,73 m²), vidutinis mirabegrono C_{\max} ir AUC padidėjo 6 % ir 31 %, palyginus su savanoriais, kurių inkstai veikia normaliai. Savanoriams, kurių inkstų sutrikimas yra vidutinis (eGFG-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m²), C_{\max} ir AUC padidėjo 23 % ir 66 % atitinkamai. Savanoriams, kurių inkstų sutrikimas yra sunkus (eGFG-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m²), C_{\max} ir AUC buvo 92 % ir 118 % didesni. Mirabegronas nebuvo tirtas su pacientais, kurių inkstų liga yra paskutinės stadijos (GFG < 15 ml/min/1,73 m²) arba su pacientais, kuriems reikia hemodializės.

Kepenų sutrikimas

Paskyrus vienkartinę 100 mg Betmiga dozę savanoriams, kurių kepenų sutrikimas yra lengvas („Child-Pugh“ A klasė), vidutinė mirabegrono C_{\max} ir AUC padidėjo 9 % ir 19 %, palyginti su savanoriais, kurių kepenys veikia normaliai. Savanoriams, kurių kepenų sutrikimas yra vidutinis („Child-Pugh“ B klasė), vidutinės C_{\max} ir AUC reikšmės buvo 175 % ir 65 % didesnės. Mirabegronas nebuvo tirtas su pacientais, kurių kepenų sutrikimas yra sunkus („Child-Pugh“ C klasė).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniais tyrimais nustatyti toksiškumo organai taikiniai – tai atitinka klinikinius stebėjimus. Kartais padidėdavo žiurkių kepenų fermentai ir keisdavosi hepatocitai (nekrozė ir sumažėjusios glikogeno dalelės). Padidėjo žiurkių, triušių, šunų ir beždžionių širdies susitraukimų dažnis. Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai neparodė genotoksinio ar kancerogeninio poveikio *in vivo*.

Nebuvo stebėta poveikio vaisingumui skiriant subletalias dozes (žmogaus ekvivalentiška dozė buvo 19 kartų didesnė nei maksimali žmonėms rekomenduojama dozė (MHRD)). Pagrindiniai duomenys triušių embriono-vaisiaus vystymosi tyrimuose apėmė širdies (aortos išsiplėtimas, kardiomegalija) formavimo ydas esant 36 kartus didesnei sisteminiai ekspozicijai, nei stebima esant MHRD. Be to, esant 14 kartų didesnei sisteminiai ekspozicijai nei MHRD, sutriko triušių plaučių formavimasis (papildomos plaučių skilties nebuvimas) bei padažnėjo persileidimai, o žiurkėms pasireiškė grįžtamasis osifikacijos poveikis (banguoti šonkauliai, užsitęsusi osifikacija, sumažėjęs sukaulėjusių krūtinkaulių, delnakaulių ar padikaulių skaičius) esant 22 kartus didesnei sisteminiai ekspozicijai, nei esant MHRD. Embrioninis vaisiaus toksiškumas įvykdavo esant dozėms, susijusioms su motinos toksiškumu. Įrodyta, kad triušių širdies ir kraujagyslių raidos ydos sukkeliamos aktyvinant beta 1 adrenoreceptorius.

Su radioizotopu žymėtu mirabegronu atlikti farmakokinetikos tyrimai parodė, kad pirminis junginys ir (arba) jo metabolitai išskiriami su žiurkių pienu tokiu kiekiu, kuris apytiksliai 1,7 karto didesnis nei kiekis plazmoje 4 valandą po paskyrimo (žr. 4.6 skyrius).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Makrogoliai 8000 ir 2000000
Hidroksipropilceliuliozė
Butilhidroksitoluenas
Magnio stearatas

Plėvelės dangą

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Hipromeliozė 2910, 6 mPa.s
Makrogolis 8000
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Hipromeliozė 2910, 6 mPa.s
Makrogolis 8000
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Tinkamumo laikas pirmą kartą atidarius buteliuką: 6 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio-aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse, kuriose yra 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 arba 200 tablečių.

DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu ir silicio gelio sausikliu. Buteliuke yra 90 tablečių. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/809/001 – 018

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gruodžio 20 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. rugsėjo 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm-DD}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje..

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ LIZDINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Mirabegronum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 pailginto atpalaidavimo tablečių
20 pailginto atpalaidavimo tablečių
30 pailginto atpalaidavimo tablečių
50 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių
100 pailginto atpalaidavimo tablečių
200 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą tabletę. Nekramtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

betmiga 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ LIZDINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Mirabegronum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 pailginto atpalaidavimo tablečių
20 pailginto atpalaidavimo tablečių
30 pailginto atpalaidavimo tablečių
50 pailginto atpalaidavimo tablečių
60 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių
100 pailginto atpalaidavimo tablečių
200 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą tabletę. Nekramtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

betmiga 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Mirabegronum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Mirabegronum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ BUTELIUKAMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Mirabegronum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą tabletę. Nekramtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:
Suvartoti per 6 mėnesius po buteliuko atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/809/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

betmiga 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ BUTELIUKAMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Mirabegronum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą tabletę. Nekramtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:
Suvartoti per 6 mėnesius po buteliuko atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/809/014

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

betmiga 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Mirabegronum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą tabletę. Nekramtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:
Suvartoti per 6 mėnesius po buteliuko atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/809/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Mirabegronum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nurykite visą tabletę. Nekramtykite.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:
Suvartoti per 6 mėnesius po buteliuko atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/809/014

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės **Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės** mirabegronas (*mirabegronum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Betmiga ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Betmiga
3. Kaip vartoti Betmiga
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Betmiga
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Betmiga ir kam jis vartojamas

Betmiga sudėtyje yra veikliosios medžiagos mirabegrono. Šis šlapimo pūslės raumenis atpalaiduojantis preparatas (dar vadinamas beta 3 adrenoreceptorių agonistu) sumažina hiperaktyvios šlapimo pūslės aktyvumą ir gydo susijusius simptomus.

Betmiga gydomi suaugusiųjų pacientų hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomai, pvz.:

- staigus noras ištuštinti šlapimo pūslę (vadinamasis skubumas);
- šlapimo pūslės ištuštinimas dažniau nei įprasta (vadinamasis padidėjęs šlapinimosi dažnis);
- negalėjimas kontroliuoti šlapimo pūslės ištuštino (vadinamasis skubus šlapimo nelaikymas).

2. Kas žinotina prieš vartojant Betmiga

Betmiga vartoti negalima:

- jeigu yra alergija mirabegronui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu jūsų kraujospūdis aukštas ir nekontroliuojamas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Betmiga:

- jei turite problemų ištuštinti šlapimo pūslę ar šlapimo srovė silpna, arba jeigu vartojate kitų vaistų nuo padidėjusio šlapimo pūslės aktyvumo, pvz., anticholinerginių vaistų;
- jeigu sergate inkstų arba kepenų ligomis. Jūsų gydytojas gali sumažinti dozę arba pasakyti, kad negalite vartoti Betmiga, ypač jeigu vartojate kitus vaistus, pvz.: itrakonazolą, ketokonazolą (grybelinė infekcija), ritonavirą (ŽIV/AIDS) ar klaritromiciną (bakterinė infekcija). Pasakykite gydytojui, kokius vaistus vartojate;
- jeigu turite pakitimų EKG (širdies veiklos registravimas), vadinamų QT pailgėjimu, arba jeigu vartojate vaistus, kurie tai sukelia, pvz.:
 - o vaistus, kurie vartojami ritmo sutrikimams gydyti, pvz.: chinidiną, sotalolį, prokainamidą, ibutilidą, flekainidą, dofetilidą ir amjodaroną;
 - o vaistus, vartojamus alerginei slogai gydyti;

- antipsichotinius vaistus (protinėms ligoms gydyti skirtus vaistus), pvz.: tioridaziną, mezoridaziną, haloperidolį ir chlorpromaziną;
- vaistus nuo infekcijos, pvz.: pentamidiną, moksifloksaciną, eritromiciną ir klaritromiciną.

Mirabegronas gali didinti kraujospūdį ar pabloginti jūsų kraujospūdžio kontrolę, jei jums anksčiau yra buvę padidėjusio kraujospūdžio atvejų. Rekomenduojama, kad gydytojas tikrintų jūsų kraujospūdį, kol vartosite mirabegroną.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes Betmiga saugumas ir veiksmingumas šioje amžiaus grupėje nebuvo nustatytas.

Kiti vaistai ir Betmiga

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Betmiga gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui ir kiti vaistai gali turėti įtakos šio vaisto veikimui.

- Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate tioridazino (psichinėms ligoms gydyti), propafenono arba flekainido (sutrikusiam širdies ritmui gydyti), imipramino arba dezipramino (depresijai gydyti). Jūsų gydytojas gali koreguoti šių specifinių vaistų dozes.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate digoksino (širdies nepakankamumui ar ritmo sutrikimams gydyti). Šio vaisto kiekį kraujyje nustato jūsų gydytojas. Jeigu kiekis kraujyje yra už normos ribų, jūsų gydytojas gali pakoreguoti digoksino dozę.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate dabigatrano eteksilato (šis vaistas padeda išvengti kraujo krešulių susidarymo smegenyse ar kitų kūno dalių kraujagyslėse suaugusiems pacientams, kuriuos vargina nenormalus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas) ir kuriems yra papildomų rizikos veiksnių). Jūsų gydytojas gali koreguoti šio vaisto dozę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, neturite vartoti Betmiga.

Jeigu žindote kūdikį, prieš vartodama šio vaisto, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tikėtina, kad šio vaisto patenka į motinos pieną. Jūs su savo gydytoju turite nuspręsti – vartoti Betmiga ar žindyti. Negalite ir vartoti Betmiga, ir žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra informacijos, kad šis vaistas turi įtakos jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Betmiga

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 50 mg tabletė, geriama 1 kartą per parą. Jeigu sutrikusi jūsų inkstų ar kepenų veikla, jūsų gydytojas gali sumažinti jūsų dozę iki vienos 25 mg tabletės, geriamos 1 kartą per parą. Šią tabletę prarykite visą užgerdami skysčiu. Tabletės nesmulkinkite ir nekramtykite. Betmiga galima vartoti valgio arba ne valgio metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Betmiga dozę?

Jeigu pavartojote daugiau tablečių, nei jums buvo nurodyta vartoti, arba jeigu kas nors netyčia išgėrė jūsų tabletes, nedelsdami susisieki su gydytoju, vaistininku arba kreipkitės į ligoninę.

Perdozavimo simptomai gali būti tokie: smarkus širdies plakimas, padidėjęs pulso dažnis arba kraujospūdis.

Pamiršus pavartoti Betmiga

Jeigu užmiršote išgerti savo vaisto, išgerkite dozę, kai tik prisiminsite. Jeigu iki kitos dozės liko mažiau nei 6 valandos, dozę praleiskite ir toliau vartokite vaisto įprastu laiku.

Nevartokite dvigubos dozės, kad kompensuotumėte praleistą dozę. Jeigu praleisite kelias dozes, pasakykite savo gydytojui ir vadovaukitės jo patarimu.

Nustojus vartoti Betmiga

Nenutraukite gydymo Betmiga anksčiau, jeigu nematote greito poveikio. Jūsų šlapimo pūslei gali reikėti laiko prisitaikyti. Turite toliau vartoti savo tabletes. Nenustokite jų vartoti, kai jūsų šlapimo pūslės būklė pagerės. Nutraukus gydymą, hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomai gali atsinaujinti.

Nenustokite vartoti Betmiga nepasitarę su gydytoju, nes jūsų hiperaktyvios šlapimo pūslės simptomai gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkiausias šalutinis poveikis yra neritmiškas širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas). Taip atsitinka nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių), tačiau, jei vis dėlto taip įvyktų, skubiai nutraukite vaisto vartojimą ir skubiai kreipkitės į gydymo įstaigą.

Pasakykite savo gydytojui, jei atsirado galvos skausmas, ypač jei jis staigus, migreninio pobūdžio (tvinkčiojantis). Tai gali būti smarkiai padidėjusio kraujospūdžio požymis.

Kiti šalutiniai poveikiai yra:

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis (tachikardija)
- Šlapimo išskyrimo sistemos infekcija (šlapimo organų infekcijos)
- Pykinimas
- Vidurių užkietėjimas
- Galvos skausmas
- Viduriavimas
- Galvos svaigimas

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Šlapimo pūslės infekcija (cistitas)
- Širdies plakimo jausmas (palpitacija)
- Makšties infekcija
- Virškinimo sutrikimas (dispepsija)
- Skrandžio infekcija (gastritas)
- Sąnarių patinimas
- Vulvos ar makšties niežėjimas (niežintis vulvovaginitas)
- Padidėjęs kraujospūdis
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (GGT, AST ir ALT).
- Niežėjimas, bėrimas arba dilgėlinė (dilgėlinė, bėrimas, makulinis, papulinis bėrimas, niežėjimas)

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Vokų patinimas (vokų edema)
- Lūpų patinimas (lūpų edema)

- Giluminių odos sluoksnių patinimas, kurį sukelia skysčių susikaupimas, ir kuris gali paveikti bet kurią kūno dalį, įskaitant veido, liežuvio ar ryklės patinimą, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas (angioneurozinė edema)
- Mažos violetinės dėmelės odoje (purpura)
- Smulkių kraujagyslių uždegimas, daugiausiai pažeidžiantis odą (leukocitoklastinis vaskulitas)
- Nepilnas šlapimo pūslės ištuštinimas (šlapimo susilaikymas)

Labai reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10000 žmonių)

- Hipertenzinė krizė

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- Nemiga
- Sumišimas

Jei sergate šlapimo pūslės obstrukcija arba vartojate kitus vaistus hyperaktyvios šlapimo pūslės gydymui, Betmiga gali padidinti tikimybę, jog negalėsite ištuštinti šlapimo pūslės. Jei nepavyksta ištuštinti šlapimo pūslės, apie tai iškart pasakykite savo gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Betmiga

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, lizdinės pakuotės ar buteliuko po „Tinka iki“ arba EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pirmą kartą atidarius buteliuką, tabletes galima laikyti 6 mėnesius.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Betmiga sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mirabegronas.
Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg mirabegrono.
Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg mirabegrono.
- Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os) yra:
Tabletės šerdis: makrogoliai, hidroksoipropilceliuliozė, butilhidroksitoluenas, magnio stearatas
Plėvelė: hipromeliozė, makrogolis, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 25 mg tabletės).

Betmiga išvaizda ir kiekis pakuotėje

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo plėvele dengtos tabletės yra ovalios, rudos plėvele dengtos tabletės su įspaustu kompanijos logotipu ir „325“ toje pačioje pusėje.

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo plėvele dengtos tabletės yra ovalios, geltonos plėvele dengtos tabletės su įspaustu kompanijos logotipu ir „355“ toje pačioje pusėje.

Betmiga tiekiamas aliuminio-aliuminio lizdinėse plokštelėse po 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 arba 200 tablečių ir didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukuose su silicio gelio sausikliu ir su vaikų sunikiai atidaromais uždoriais po 90 tablečių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės. Jūsų šalyje gali būti netiekiamas buteliukas.

Registruotojas ir gamintojas

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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. Busuttill 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

IV priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo priežastys

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), remdamasis Farmakologinio budrumo vertinimo komiteto (PRAC) mirabegrono periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaita, padarė šias mokslines išvadas:

Registruotojas peržiūrėjo surinktus sumišimo būsenos atvejus naudodamasis HLGT (*High level group term*) delyru. Nei vienas iš 138 nustatytų atvejų registruotojo nebuvo laikomas indeksuotu atveju ir tik 55 atvejai buvo klasifikuojami kaip informatyvūs. Iš šių informatyvių atvejų tik 14 atvejų buvo išsamiai aprašyti, nes jie buvo laikomi informatyviais teigiamais atvejais. Iš šių atvejų 9 pacientams sumišimo simptomai prasidėjo per savaitę nuo mirabegrono vartojimo pradžios ir išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Jie atsinaujino per trumpą laiką nutraukus mirabegrono vartojimą. Taip pat buvo atvejais kai simptomai pasikartojo vėl atnaujinus mirabegrono vartojimą tris kartus. Be to, tarp atvejų, kurie registruotojo buvo laikyti informatyviais sunkiais atvejais, buvo atvejais su sumišimo būsenos pablogėjimu po 2 dienų nuo mirabegrono vartojimo pradžios, o ligos istorijoje panašus epizodas įvyko praėjus 2 mėnesiams iki pranešimo po mirabegrono vartojimo pradžios.

Bendrai ir pagal suvestines lenteles, sumišimo būseną buvo dažniausiai pasitaikantis sunkus psichikos sutrikimas (37 sunkūs atvejai, 18,5% sunkių psichikos sutrikimų).

Apibendrinant, nepaisant to, kad dauguma pacientų turėjo anksčiau buvusių sveikatos sutrikimų arba kartu vartojo kitų vaistų, kurie gali sukelti sumišimo būseną, yra keletas atvejų, kai laikotarpis iki reiškinio atsiradimo buvo trumpas ir simptomai išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą, ir du atvejai, kai simptomai pasikartojo vėl atnaujinus vaistinio preparato vartojimą (vienas patvirtintas, o kitas įtariamas). Remiantis EVDAS duomenimis, dauguma pacientų buvo vyresnio amžiaus, tačiau buvo ir ne vyresnio amžiaus pacientų. Be to, atsižvelgiant į duomenis, gautus po vaistinio preparato patekimo į rinką ir pateiktus PASP, mirabegrono vartojimas vyresnio amžiaus pacientų tarpe yra didelis.

Todėl, peržiūrėjus visus duomenis, sumišimo būseną kaip nepageidaujama reakcija, kurios dažnis nežinomas, turi būti įtraukta į PCS 4.8 skyrių

CHMP pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl mirabegrono, laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos mirabegrono, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti preparato informacijos pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo sąlygas.