

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes
Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes
Katra tablete satur 25 mg mirabegrona (*Mirabegronum*).

Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes
Katra tablete satur 50 mg mirabegrona (*Mirabegronum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Betmiga 25 mg tabletes
Ovālas formas tablete brūnā krāsā, ar vienā pusē iespiestu ražotāja firmas zīmi un uzrakstu “325”.

Betmiga 50 mg tabletes
Ovālas formas tablete dzeltenā krāsā ar vienā pusē iespiestu ražotāja firmas zīmi un uzrakstu “355”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiska neatliekamas, pastiprinātas urinēšanas un/vai neatliekamas urīna nesaturēšanas ārstēšanai pieaugušiem cilvēkiem ar pārmērīgi aktīva urīnpūšļa (overactive bladder — OAB) sindromu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie (tajā skaitā gados vecāki pacienti)
Ieteicamā deva ir 50 mg vienu reizi dienā.

Īpašas populācijas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Betmiga iedarbība nav pētīta pacientiem, kas slimo ar nieru slimībām beigu stadijā (glomerulu filtrācijas ātrums - GFR < 15 ml/min/1,73 m² vai pacientiem, kam nepieciešama hemodialīze) vai pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai), tādēļ šīm pacientu populācijām tā lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

1. Tabula: dienas devu ieteikumi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem spēcīgu CYP3A inhibitoru klātbūtnē vai bez tiem

		Spēcīgi CYP3A inhibitori ⁽³⁾	
		Bez inhibitora klātbūtnes	Inhibitora klātbūtnē
Nieru darbības traucējumi ⁽¹⁾	Viegli	50 mg	25 mg
	Vidēji smagi	50 mg	25 mg

	Smagi	25 mg	Nav ieteicama
Aknu darbības traucējumi ⁽²⁾	Viegli	50 mg	25 mg
	Vidēji smagi	25 mg	Nav ieteicama

1. Viegli: GFR 60 līdz 89 ml/min/1,73 m²; vidēji smagi: GFR 30 līdz 59 ml/min/1,73 m²; smagi: GFR 15 līdz 29 ml/min/1,73 m².
2. Viegli: A klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai; vidēji smagi: B klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai.
3. Spēcīgi CYP3A inhibitori, skatīt 4.5. apakšpunktu.

Dzimums

Deva nav jāpielāgo atkarībā no dzimuma.

Pediātriskā populācija

Mirabegrona drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tablete ir jālieto kopā ar šķidrumu, tā jānorij vesela un to nedrīkst košļāt, dalīt vai smalcināt. To var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga nekontrolēta hipertensija ar sistolisko asinsspiedienu ≥ 180 mm Hg un/vai diastolisko asinsspiedienu ≥ 110 mm Hg.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nieru darbības traucējumi

Betmīga iedarbība nav pētīta pacientiem, kas slimo ar nieru slimībām beigu stadijā (GFR < 15 ml/min/1,73 m² vai pacientiem, kam nepieciešama hemodialīze) un tādēļ šīm pacientu populācijām tā lietošana nav ieteicama. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti (GFR 15 līdz 29 ml/min/1,73 m²); pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu (skatīt 5.2. apakšpunktu), šai populācijai ir ieteicams devu samazināt līdz 25 mg. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFR 15 līdz 29 ml/min/1,73 m²) šīs zāles lietot nav ieteicams, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A inhibitorus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Betmīga iedarbība nav pētīta pacientiem, kas slimo ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai) un tādēļ šīm pacientu populācijām tā lietošana nav ieteicama. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai) šīs zāles vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu) lietot nav ieteicams.

Paaugstināts asinsspiediens

Mirabegrons var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos. Jākontrolē asinsspiediens ārstēšanas sākumā ar mirabegronu un periodiski ārstēšanas laikā, it īpaši pacientiem ar hipertensiju. Dati par pacientiem ar 2. fāzes hipertensiju ir ierobežoti (sistoliskais asinsspiediens ≥ 160 mm Hg vai diastoliskais asinsspiediens ≥ 100 mm Hg).

Pacienti ar iedzimu vai iegūtu QT intervāla pagarinājumu

Klīniskajos pētījumos, lietojot Betmiga terapeitiskajās devās, nav konstatēta klīniski nozīmīga QT intervāla pagarināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā pacienti, kam anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās vai pacienti, kas lieto zāles ar QT intervālu pagarinošu iedarbību, pētījumos iekļauti netika, mirabegrona iedarbība šiem pacientiem nav zināma. Lietojot mirabegronu, šiem pacientiem jāievēro piesardzība.

Pacienti ar urīnceļu obstrukciju un pacienti, kas lieto antimuskarīna grupas zāles pārmērīgi aktīva urīnpūšļa (OAB) sindroma ārstēšanai

Pēcregistrācijas uzraudzības periodā ir ziņots par urīna aizturi mirabegrona lietošanas laikā pacientiem ar urīnpūšļa atveres obstrukciju (BOO – bladder outlet obstruction) un pacientiem, kas lieto antimuskarīna grupas zāles pārmērīgi aktīva urīnpūšļa sindroma ārstēšanai. Kontrolētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar urīnpūšļa atveres obstrukciju, kas ārstēti ar Betmiga, palielināta urīna aizture netika novērota. Tomēr pacientiem ar klīniski nozīmīgu urīnpūšļa atveres obstrukciju Betmiga jālieto ar piesardzību. Pacientiem, kas saņem antimuskarīna grupas zāles pārmērīgi aktīva urīnpūšļa sindroma ārstēšanai, Betmiga lietošanas laikā arī jāievēro piesardzība.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro dati

Mirabegrons tiek izvadīts un metabolizēts dažādos veidos. Mirabegrons ir citohroma P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilholīnesterāzes, uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT), transporta proteīna P-glikoproteīna (P-gp) un organisko katjonu transportieru (organic cation transporters — OCT) OCT1, OCT2 un OCT3 substrāts. Mirabegrona pētījumi, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas un rekombinantos cilvēka CYP enzīmus, parāda, ka mirabegrons ir mērens un no laika atkarīgs CYP2D6 inhibitors un vājš CYP3A inhibitors. Augstās koncentrācijās mirabegrons inhibē zāļu transportu, kas notiek ar P-gp starpniecību.

In vivo dati

Mijiedarbība ar citām zālēm

Pētījumi par vienlaicīgi lietoto zāļu ietekmi uz mirabegrona farmakokinētiku un mirabegrona ietekmi uz citu zāļu farmakokinētiku veikti ar vienu un vairākām devām. Vairums zāļu mijiedarbības pētījumu ir veikti, lietojot mirabegrona 100 mg devu iekšķīgi lietojamās kontrolētās absorbcijas sistēmas (*oral controlled absorption system — OCAS*) tabletes. Mirabegrona mijiedarbības pētījumos ar metoprololu un metformīnu izmantoja tūlītējas iedarbības mirabegronu (*immediate-release — IR*) 160 mg.

Nav ticama klīniski nozīmīga mijiedarbība starp mirabegronu un zālēm, kas inhibē, inducē vai ir substrāts vienam no CYP izoenzīmiem vai transportieriem, izņemot inhibējošu mirabegrona ietekmi uz CYP2D6 substrātu metabolismu.

Enzīmu inhibējošā iedarbība

Veseliem brīvprātīgajiem mirabegrona iedarbība (AUC) spēcīga CYP3A/P-gp ketokonazola inhibitora klātbūtnē palielinājās 1,8 reizes. Kombinējot Betmiga ar CYP3A un/vai P-gp inhibitoriem, devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (GFR 30 līdz 89 ml/min/1,73 m²) vai viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai), kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, ritonavīru un klaritromicīnu, ieteicamā deva ir 25 mg vienu reizi dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFR 15 līdz 29 ml/min/1,73 m²) vai pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai), kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu), lietot Betmiga nav ieteicams.

Enzīmu inducējošā iedarbība

CYP3A vai P-gp inducētāji samazina mirabegrona koncentrāciju asins plazmā. Ja terapeitiskās devās tiek lietots rifampicīns vai citi CYP3A vai P-gp inducētāji, mirabegrona devas pielāgošana nav nepieciešama.

CYP2D6 polimorfisms

CYP2D6 ģenētiskais polimorfisms mirabegrona vidējo koncentrāciju asins plazmā ietekmē minimāli (skatīt 5.2. apakšpunktu). Mijiedarbība starp mirabegronu un zināmo CYP2D6 inhibitoru nav sagaidāma un netika pētīta. Nav nepieciešama mirabegrona devas pielāgošana, ja tas tiek lietots kopā ar CYP2D6 inhibitoriem vai tiek lietots pacientiem ar pavājinātu spēju metabolizēt CYP2D6.

Mirabegrona iedarbība uz CYP2D6 substrātiem

Veseliem brīvprātīgajiem mirabegrona inhibējošā ietekme uz CYP2D6 ir vidēja un CYP2D6 aktivitāte atjaunojas 15 dienu laikā pēc mirabegrona lietošanas pārtraukšanas. Vairākkārtēja mirabegrona IR lietošana vienu reizi dienā paaugstināja metoprolola vienreizējas devas C_{max} par 90% un AUC par 229%. Vairākkārtēja mirabegrona lietošana vienu reizi dienā paaugstināja dezipramīna vienreizējas devas C_{max} par 79% un AUC par 241%.

Jāievēro piesardzība, ja mirabegrons tiek vienlaicīgi lietots kopā ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kas galvenokārt metabolizējas ar CYP2D6 starpniecību, piemēram, tioridazīns, IC klases antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, flekainīds, propafenons) un tricikliskie antidepresanti (piemēram, imipramīns, dezipramīns). Kā arī piesardzība ir jāievēro, ja mirabegrons tiek lietots vienlaicīgi ar CYP2D6 substrātiem, kam ir individuāli titrētas devas.

Mirabegrona iedarbība uz transportieriem

Mirabegrons ir vājš P-gp inhibitors. Veseliem brīvprātīgajiem mirabegrons palielināja P-gp substrāta digoksīna C_{max} un AUC attiecīgi par 29% un 27%. Pacientiem, kas uzsāk lietot mirabegronu kombinācijā ar digoksīnu, sākumā jānozīmē vismazākā digoksīna deva. Jākontrolē digoksīna koncentrācija asins serumā un rezultāti jāizmanto digoksīna devas titrēšanai, lai sasniegtu vēlamu klīnisko efektu. Jāapsver mirabegrona radīta P-gp inhibēšana, lietojot Betmiga kombinācijā ar jutīgiem P-gp substrātiem, piemēram, dabigatrānu.

Cita veida mijiedarbība

Klīniski nozīmīga mijiedarbība netika konstatēta, vienlaicīgi ar mirabegronu terapeitiskās devās lietojot solifenacīnu, tamsulosīnu, varfarīnu, metformīnu vai kombinētus iekšķīgi lietojamus kontracepcijas līdzekļus, kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu. Devas pielāgošana nav ieteicama.

Mirabegrona iedarbības pastiprināšanās, ko rada mijiedarbība ar citām zālēm, var izraisīt pulsa paātrināšanos.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Betmiga lietot nav ieteicams sievietēm reproduktīvā vecumā, nelietojot kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Dati par Betmiga lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šīs zāles grūtniecības laikā lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Mirabegrons izdalās grauzēju pienā un tādēļ ir sagaidāma tā izdalīšanās cilvēka pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi par mirabegrona ietekmi uz piena sekrēciju cilvēkiem, tā klātbūtni cilvēka pienā vai tā ietekmi uz bērniem, kas baroti ar krūti.

Betmiga nevajadzētu lietot bērna barošanas ar krūti periodā.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem nepierāda ar ārstēšanu saistītu mirabegrona ietekmi uz auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Mirabegrona ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Betmiga neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Betmiga drošums tika novērtēts 8433 pacientiem ar pārmērīgi aktīva urīnpūšļa sindromu (OAB), no kuriem 5648 pacienti klīniskās programmas 2/3 fāzes ietvaros saņēma vismaz vienu devu mirabegrona un 622 pacienti saņēma Betmiga vismaz 1 gadu (365 dienas). Trijos 12 nedēļu garos 3. fāzes dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos 88% pacientu pabeidza ārstēšanu ar šīm zālēm, savukārt 4% pacientu ārstēšanu nepabeidza sakarā ar blakusparādībām. Vairums blakusparādību pēc smaguma pakāpes bija vieglas līdz vidēji smagas.

Trijos 12 nedēļu garos 3. fāzes dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar Betmiga 50 mg, visbiežāk novērotās blakusparādības bija tahikardija un urīnceļu infekcijas. Pacientiem, kas saņēma 50 mg Betmiga, tahikardija tika novērota 1,2% gadījumu. Pacientiem, kas saņēma Betmiga 50 mg, pētījums tahikardijas dēļ bija jāpārtrauc 0,1% gadījumu. Urīnceļu infekcijas tika novērotas 2,9% pacientu, kas saņēma Betmiga 50 mg. Urīnceļu infekciju dēļ pētījums nebija jāpārtrauc nevienam pacientam, kurš saņēma Betmiga 50 mg. Nopietnas blakusparādības, ieskaitot ātriju fibrilāciju, novēroja 0,2% gadījumu.

Blakusparādības, kas tika novērotas 1 gadu ilgā (ilgtermiņa), aktīvi kontrolētā (muskarīna antagonists) pētījumā, pēc veida un smaguma pakāpes bija līdzīgas tām, kas novērotas trijos 12 nedēļu garos 3. fāzes dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos.

Blakusparādību tabula

Tabula atspoguļo blakusparādības, kas novērotas, lietojot mirabegronu trijos 12 nedēļu garos 3. fāzes dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos.

Blakusparādību biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcijas	Maksts infekcijas Cistīts			
Psihiskie traucējumi					Bezmiegs* Apjukums*
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes* Reiboinis*				
Acu bojājumi			Plakstiņu tūska		
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Pastiprināta sirdsdarbība Ātriju fibrilācija			
Asinsvadu sistēmas traucējumi				Hipertensīvā krīze*	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša* Aizcietējums* Caureja*	Dispepsija Gastrīts	Lūpu tūska		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nātrene Izsitumi Makulāri izsitumi Papulāri izsitumi Nieze	Leikocitoklastiskais vaskulīts Purpura Angioedēma*		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu pietūkums			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna aizture*		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Vulvovagināla nieze			
Izmeklējumi		Paaugstināts asinsspiediens Paaugstināts GGT līmenis Paaugstināts ASaT līmenis Paaugstināts ALaT līmenis			

*Novērota pēcreģistrācijas periodā

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Mirabegrons tika lietots veseliem brīvprātīgajiem vienreizējās devās līdz 400 mg. Pie šādām devām tika novērotas blakusparādības, tajā skaitā pastiprināta sirdsdarbība (1 no 6 pacientiem) un paātrināts pulss, kas pārsniedza 100 sitienus minūtē (3 no 6 pacientiem). Lietojot 10 dienas veseliem brīvprātīgajiem vairākas devas mirabegrona līdz 300 mg katru dienu, tika novērots paātrināts pulss un sistoliskā asinsspiediena paaugstināšanās.

Pārdozēšanas gadījumā jāsniedz simptomātiska un atbalstoša ārstēšana. Pārdozēšanas gadījumā ir ieteicama pulsa, asinsspiediena un EKG kontrole.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: uroloģiskie līdzekļi, urīnceļu spazmolītiskie līdzekļi, ATĶ kods: G04BD12.

Darbības mehānisms

Mirabegrons ir spēcīgs un selektīvs bēta-3 adrenoreceptoru agonists. Mirabegrons uzrādīja urīnpūšļa gludās muskulatūras relaksāciju žurkām, kā arī izolēto cilvēka audu relaksāciju, cikliskā adenozinā monofosfāta (cAMP) koncentrācijas paaugstināšanos žurkas urīnpūšļa audos un urīnpūsli relaksējošu iedarbību žurkām urīnpūšļa funkcijas modeļos. Mirabegrons pārmērīgi aktīva urīnpūšļa modeļos žurkām palielināja vidējo izdalīto urīna tilpumu mikcijas laikā un samazināja iztukšošanās kontrakciju biežumu, neietekmējot izdalīšanās spiedienu vai atlikušo urīnu. Pērtiķiem mirabegrons uzrādīja samazinātu urīna izdalīšanās biežumu. Iegūtie rezultāti liecina, ka mirabegrons uzlabo urīna saturēšanu, stimulējot urīnpūsli bēta-3 adrenoreceptorus.

Urīna uzglabāšanas fāzē, kad urīns uzkrājas urīnpūslī, dominē simpātiskās nervu sistēmas stimulācija. Nervu galos izdalās noradrenālīns, izraisot pārsvarā bēta adrenoreceptoru aktivizēšanos urīnpūšļa muskulatūrā un līdz ar to urīnpūšļa gludās muskulatūras relaksāciju. Urīna izdalīšanās fāzē, urīnpūsli atrodas parasimpātiskās nervu sistēmas ietekmē. Acetilholīns, kas izdalās no nervu galiem iegurnī, stimulē holīnērgiskos M2 un M3 receptorus, izraisot urīnpūšļa kontrakcijas. M2 ceļa aktivācija arī inhibē bēta-3 adrenoreceptoru izraisīto cAMP palielināšanos. Tādēļ bēta-3 adrenoreceptoru stimulācija nedrīkst traucēt izdalīšanas procesu. Tas tika pierādīts pētījumos ar žurkām ar daļēju urīnizvadkanāla obstrukciju, kad mirabegrons samazināja iztukšošanās kontrakciju biežumu, neietekmējot izdalīto urīna daudzumu mikcijas laikā, izdalīšanās spiedienu vai atlikušā urīna tilpumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Urodinamika

Lietojot Betmiga 50 mg un 100 mg devās vienu reizi dienā 12 nedēļas vīriešiem ar apakšējo urīnceļu simptomiem (lower urinary tract symptoms — LUTS) un urīnpūšļa atveres obstrukciju (*bladder outlet obstruction* - BOO), netika konstatēta ietekme uz cistometrijas parametriem, kā arī tā lietošana bija droša un ar labu panesamību. Mirabegrona ietekme uz maksimālo plūsmas ātrumu un slēdzējmuskuļa (sfinktera) spiedienu pie maksimālā plūsmas ātruma tika novērtēta urodinamikas pētījumā, kurā piedalījās 200 vīrieši ar LUTS un BOO. Mirabegrona lietošana 12 nedēļas 50 mg un 100 mg devās vienu reizi dienā, neizraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz maksimālo plūsmas ātrumu vai slēdzējmuskuļa spiedienu pie maksimālā plūsmas ātruma. Šajā pētījumā vīriešiem ar LUTS/BOO pielāgotās vidējās

(SE – standarta kļūdas vērtība) izmaiņas urīna tilpumā (ml), kas palicis pēc urīna izdalīšanas urīnpūslī, no pētījuma sākuma līdz ārstēšanas beigām placebo grupai un grupām, kas ārstēšanai izmantoja mirabegrona 50 mg un 100 mg devas, bija 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598).

Ietekme uz QT intervālu

Lietojot Betmiga 50 mg vai 100 mg devās, netika novērota ietekme uz QT intervālu, kas koriģēts individuāli pēc sirds ritma (QTcI intervāls), novērtēšanu veicot gan pēc dzimuma, gan visai grupai.

QT pamatpētījumā (PQT) (n = 164 veseli vīrieši un n = 153 veselas brīvprātīgas sievietes, vidējais vecums - 33 gadi) salīdzināja atkārtotas iekšķīgi lietojama mirabegrona noteiktas devas lietošanas (50 mg vienu reizi dienā) un divu supraterepitisku devu (100 un 200 mg vienu reizi dienā) ietekmi uz QTcI intervālu. Supraterepitiskās devas un terapeitiskās devas iedarbība bija apmēram 2,6 reizes un 6,5 reizes lielāka attiecīgi. Kā pozitīvā kontrole tika izmantota vienreizēja 400 mg moksifloksacīna deva. Katras mirabegrona un moksifloksacīna devas līmenis tika novērtēts atsevišķā ārstēšanas grupā, tajā skaitā placebo kontrolētā grupā (paralēlā, krusteniska plānojumā). Gan vīriešiem, gan sievietēm, kas lietoja mirabegronu 50 mg un 100 mg devās, vienpusējā 95% ticamības intervāla (TI) augšējā robeža jebkurā laikā nepārsniedza 10 msek. punktu lielākajai laikā saskaņotajai vidējai atšķirībai no placebo QTcI intervālā. Sievietēm, kas saņēma mirabegrona 50 mg devu, vidējā atšķirība no placebo QTcI intervālā 5 stundas pēc devas saņemšanas bija 3,67 msek. (vienpusējā 95% TI augšējā robeža 5,72 msek.). Vīriešiem atšķirība bija 2,89 msek. (vienpusējā 95% TI augšējā robeža 4,90 msek.). Vīriešiem, kas lietoja mirabegrona devu 200 mg, QTcI intervāls jebkurā laikā nepārsniedza 10 msek., kamēr sievietēm vienpusējā 95% ticamības intervāla augšējā robeža pārsniedza 10 msek. starp 0,5-6 stundām, ar maksimālo atšķirību no placebo 5 stundas pēc devas saņemšanas, bija vidējā iedarbība 10,42 msek. (vienpusējā 95% TI augšējā robeža 13,44 msek.). Pētījumu rezultāti par QTcF un QTcIf bija tādi paši kā QTcI.

Šajā PQT pētījumā, nosakot mirabegrona devu diapazonu no 50 mg līdz 200 mg, sirdsdarbība EKG paātrinājās atkarībā no devas. Veseliem pacientiem maksimālā vidējā starpība sirdsdarbības paātrinājumā no placebo grupas bija no 6,7 sirds sitieniem minūtē, lietojot mirabegrona devu 50 mg, līdz 17,3 sirds sitieniem minūtē pie 200 mg mirabegrona devas.

Ietekme uz pulsu un asinsspiedienu pacientiem ar OAB

Pacientiem ar OAB (vidējais vecums 59 gadi), kas saņēma Betmiga 50 mg vienu reizi dienā, trijos 12 nedēļu garos 3. fāzes dubultmaksētos, placebo kontrolētos pētījumos, tika konstatēts, ka vidējās starpības palielinājums no placebo bija aptuveni par 1 sitienu minūtē pulsa frekvencei un 1 mm Hg vai pat mazāk sistoliskajam asinsspiedienam/diastoliskajam asinsspiedienam (SAS/DAS). Izmaiņas pulsa frekvencē un asinsspiedienā ir atgriezeniskas, pārtraucot ārstēšanu.

Ietekme uz intraokulāro spiedienu (intraocular pressure — IOP)

Veseliem pacientiem, lietojot mirabegronu 100 mg vienu reizi dienā 56 dienas, IOP paaugstināšanās netika konstatēta. Pētījuma 1. fāzē, novērtējot Betmiga ietekmi uz IOP, izmantojot Goldmana aplanācijas tonometriju 310 veseliem cilvēkiem, mirabegrona 100 mg deva bija līdzvērtīga salīdzinājumā ar placebo primārās ārstēšanas beigās, par vidējo izmaiņu atšķirībām pacientu IOP rādītājos no pētījuma sākuma līdz 56. dienai; divpusējais 95% TI ārstēšanas atšķirības augšējā robeža starp grupu, kurai lietoja mirabegronu 100 mg un placebo grupu bija 0,3 mm Hg.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Betmiga iedarbība tika pētīta trijos 12 nedēļu garos 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos par pārmērīgi aktīva urīnpūšļa sindroma ar urinācijas neatliekamības un urinācijas biežuma simptomiem ar nesaturēšanu vai bez tās ārstēšanu. Pētījumā tika iekļauti vīrieši (28%) un sievietes (72%) ar vidējo vecumu 59 gadi (diapazons 18 - 95 gadi). Pētījuma populācija sastāvēja no apmēram 48% pacientu, kuriem antimuskarīna zāļu līdzekļi nav iepriekš lietoti, un apmēram no 52% pacientu, kuri ir iepriekš ārstēti ar antimuskarīnu grupas zālēm. Vienā pētījumā 495 pacienti saņēma aktīvo kontroli (tolterodīna ilgstošās darbības zāles).

Papildus primāri vērtētie raksturlielumi bija: 1.) izmaiņas vidējā urīna nesaturēšanas epizožu skaitā 24 stundu laikā no ārstēšanas sākuma līdz ārstēšanas beigām; 2.) izmaiņas vidējā urinēšanas nepieciešamības biežumu skaitā 24 stundu laikā no ārstēšanas sākuma līdz ārstēšanas beigām, pamatojoties uz 3 dienu pierakstiem par urinēšanas biežumu. Mirabegrons uzrādīja statistiski nozīmīgu uzlabojumu abos papildus primāri un arī sekundāri vērtētajos raksturlielumos, salīdzinājumā ar placebo grupu (skatīt 2. un 3. tabulu).

2. tabula: papildus primārie un atlasītie sekundārie iedarbības mērķa kritēriji apvienotajiem pētījumiem ārstēšanas beigās

Parametrs	Apvienotie pētījumi (046., 047., 074.)	
	Placebo	Mirabegrons 50 mg
Vidējais urīna nesaturēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS-I) (papildus primārais)		
n	878	862
Vidējie izejas dati	2,73	2,71
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-1,10	-1,49
Vidējā atšķirība no placebo† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, 0,21)
p-vērtība	--	< 0,001#
Vidējais urinēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS) (papildus primārais)		
n	1328	1324
Vidējie izejas dati	11,58	11,70
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-1,20	-1,75
Vidējā atšķirība no placebo† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, 0,36)
p-vērtība	--	< 0,001#
Vidējais izdalītā urīna tilpums (ml) vienā urinēšanas epizodē (FAS) (sekundārais)		
n	1328	1322
Vidējie izejas dati	159,2	159,0
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	9,4	21,4
Vidējā atšķirība no placebo† (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-vērtība	--	< 0,001#
Vidējais neatliekamas urinēšanas epizožu līmenis (FAS) (sekundārais)		
n	1325	1323
Vidējie izejas dati	2,39	2,42
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-0,15	-0,26
Vidējā atšķirība no placebo† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, 0,07)
p-vērtība	--	< 0,001#
Vidējais neatliekamas urīna nesaturēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS-I) (sekundārais)		
n	858	834
Vidējie izejas dati	2,42	2,42
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-0,98	-1,38
Vidējā atšķirība no placebo† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, 0,23)
p-vērtība	--	< 0,001#
Vidējais 3. vai 4. pakāpes neatliekamas urinēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS) (sekundārais)		
n	1324	1320
Vidējie izejas dati	5,61	5,80
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-1,29	-1,93
Vidējā atšķirība no placebo† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, 0,39)
p-vērtība	--	< 0,001#
Atbilstoša ārstēšana - vizuālā analogā skala (FAS) (sekundārais)		
n	1195	1189
Vidējie izejas dati	4,87	4,82
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	1,25	2,01
Vidējā atšķirība no placebo† (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-vērtība	--	< 0,001*

Apvienotos pētījumus veido šādi pētījumi: 046. (Eiropa / Austrālija), 047. (Ziemeļamerika [North America — NA]) un 074. (Eiropa / Ziemeļamerika).

† Vidējā svērtā kvadrāta koeficients piemērots izejas datiem, dzimumam un pētījumam.

* Statistiski nozīmīgi lielāks salīdzinājumā ar placebo, ņemot vērā statistiskās ticamības līmeni 0,05 un nekorigējot attiecībā uz mainīgo lielumu daudzveidību.

Statistiski nozīmīgākais augstākais salīdzinājumā ar placebo 0,05 līmenī koriģējot attiecībā uz mainīgo lielumu daudzveidību.

FAS: pilns analīžu komplekts, visi randomizētie pacienti, kas ieņēmuši vismaz vienu dubultmaskētā pētījuma zāļu devu un kuriem veikta urinēšanas biežuma mērīšana izejas datu dienasgrāmatā un tie ir bijuši uz vismaz vienu vizīti pēc izejas datu iegūšanas, lai veiktu urinēšanas biežuma mērījumus.

FAS-I: FAS apakškopa, kam arī ir vismaz viena reģistrēta urīna nesaturēšanas epizode izejas datu dienasgrāmatā.

CI: ticamības intervāls

3. tabula: papildus primārie un atlasītie sekundārie iedarbības mērķa kritēriji ārstēšanas beigās pētījumiem 046., 047. un 074.

Parametrs	Pētījums 046.			Pētījums 047.		Pētījums 074.	
	Placebo	Mirabegrons 50 mg	Tolterodīns ER 4 mg	Placebo	Mirabegrons 50 mg	Placebo	Mirabegrons 50 mg
Vidējais urīna nesaturēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS-I) (papildus primārais)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Vidējie izejas dati	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% ticamības intervāls	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-vērtība	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Vidējais urinēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS) (papildus primārais)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Vidējie izejas dati	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% ticamības intervāls	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-vērtība	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Vidējais izdalītā urīna tilpums (ml) vienā urinēšanas epizodē (FAS) (sekundārais)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Vidējie izejas dati	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Vidējā atšķirība no placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% ticamības intervāls	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-vērtība	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Vidējais neatliekamas urinēšanas epizožu līmenis (FAS) (sekundārais)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Vidējie izejas dati	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Vidējās izmaiņas no	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29

Parametrs	Pētījums 046.			Pētījums 047.		Pētījums 074.	
	Placebo	Mirabegrons 50 mg	Tolterodīns ER 4 mg	Placebo	Mirabegrons 50 mg	Placebo	Mirabegrons 50 mg
pētījuma sākuma†							
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% ticamības intervāls	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-vērtība	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Vidējais neatliekamas urīna nesaturēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS-I) (sekundārais)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Vidējie izejas dati	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% ticamības intervāls	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-vērtība	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡

Parametrs	Pētījums 046.			Pētījums 047.		Pētījums 074.	
	Placebo	Mirabegrons 50 mg	Tolterodīns ER 4 mg	Placebo	Mirabegrons 50 mg	Placebo	Mirabegrons 50 mg
Vidējais 3. vai 4. pakāpes neatliekamas urinēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS) (sekundārais)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Vidējie izejas dati	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% ticamības intervāls	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, 0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-vērtība	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Atbilstoša ārstēšana - vizuālā analogā skala (FAS) (sekundārais)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Vidējie izejas dati	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Vidējā atšķirība no placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% ticamības intervāls	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-vērtība	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Vidējā svērtā kvadrāta koeficients piemērots izejas datiem, dzimumam un ģeogrāfiskajam apgabalam.

* Statistiski nozīmīgi lielāks salīdzinājumā ar placebo ņemot vērā statistiskās ticamības līmeni 0,05 un nekoriģējot attiecībā uz mainīgo lielumu daudzveidību.

Statistiski nozīmīgākais augstākais salīdzinājumā ar placebo 0,05 koriģējot attiecībā uz mainīgo lielumu daudzveidību.

‡ Nav statistiski nozīmīgākais augstākais salīdzinājumā ar placebo 0,05 līmenī ar dažādu piemērošanu. FAS: pilns analīžu komplekts, visi randomizētie pacienti, kas ieņēmuši vismaz vienu dubultmaskētā pētījuma zāļu devu un kuriem veikta urinēšanas biežuma mērīšana izejas datu dienasgrāmatā un tie ir bijuši uz vismaz vienu vizīti pēc izejas datu iegūšanas, lai veiktu urinēšanas biežuma mērījumus. FAS-I: FAS apakškopa, kam arī ir vismaz viena reģistrēta urīna nesaturēšanas epizode izejas datu dienasgrāmatā.

Betmiga 50 mg vienu reizi dienā bija efektīvs 4. nedēļā, pirmajā mērījumu punktā, un tā iedarbība tika saglabāta tādā pašā līmenī visu ārstēšanas laiku — 12 nedēļas. Randomizēts, aktīvi kontrolēts, ilgtermiņa pētījums parādīja, ka iedarbība saglabājās 1 gadu ilgā ārstēšanas periodā.

Subjektīvs uzlabojums ar veselību saistītiem dzīves kvalitātes mērījumiem

Trijos 12 nedēļu garos 3. fāzes dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos OAB simptomu ārstēšana ar mirabegronu vienu reizi dienā uzrādīja statistiski ievērojamu uzlabojumu, salīdzinājumā ar placebo grupu sekojošos ar veselību saistītajos dzīves kvalitātes mērījumos: apmierinājums ar ārstēšanu un aprūtinātie simptomi.

Iedarbība uz pacientiem, kuri ir vai nav iepriekš saņēmuši OAB antimuskarīna terapiju
Iedarbība tika demonstrēta uz pacientiem, kuri ir un nav iepriekš saņēmuši OAB antimuskarīna terapiju. Turklāt mirabegrons uzrādīja iedarbību pacientiem, kuriem iepriekš tika pārtraukts OAB antimuskarīna terapijas kurss, jo tas nav devis vajadzīgos rezultātus (skatīt 4. tabulu).

4. tabula: papildus primārie iedarbības vērtētie mērķa kritēriji pacientiem, kuriem iepriekš ir veikta OAB antimuskarīna terapija

Parametrs	Apvienotie pētījumi (046., 047., 074.)		Pētījums 046.		
	Placebo	Mirabegrons 50 mg	Placebo	Mirabegrons 50 mg	Tolterodīns ER 4 mg
Pacienti, kuriem iepriekš ir veikta OAB antimuskarīna terapija					
Vidējais urīna nesaturēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Vidējie izejas dati	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% ticamības intervāls	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Vidējais urinēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Vidējie izejas dati	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% ticamības intervāls	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacienti, kuriem iepriekš ir veikta OAB antimuskarīna terapija, bet tā pārtraukta, jo netika sasniegti vēlamie rezultāti					
Vidējais urīna nesaturēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Vidējie izejas dati	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% ticamības intervāls	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Vidējais urinēšanas epizožu skaits 24 stundu laikā (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Vidējie izejas dati	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Vidējā atšķirība no placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% ticamības intervāls	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Apvienotos pētījumus veido 046. (Eiropa / Austrālija), 047. (Ziemeļamerika [North America — NA]) un 074. (Eiropa / Ziemeļamerika).

† Vidējā svērtā kvadrāta koeficients piemērots izejas datiem, dzimumam, pētījumam, apakšgrupai, un apakšgrupai pēc ārstēšanas mijiedarbības apvienotajiem pētījumiem; vidējā svērtā kvadrāta koeficients piemērots izejas datiem, dzimumam, ģeogrāfiskajam apgabalam, apakšgrupai, un apakšgrupai pēc ārstēšanas mijiedarbības pētījumam 046.

FAS: Pilns analīžu komplekts, visi randomizētie pacienti, kas ieņēmuši vismaz vienu dubultmaskētā pētījuma zāļu devu un kuriem veikta urinēšanas biežuma mērīšana izejas datu dienasgrāmatā un tie ir bijuši uz vismaz vienu vizīti pēc izejas datu iegūšanas, lai veiktu urinēšanas biežuma mērījumus.

FAS-I: FAS apakškopa, kam arī ir vismaz viena reģistrēta urīna nesaturēšanas epizode izejas datu dienasgrāmatā.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Betmiga pētījumu "Idiopātiska pārmērīgi aktīva urīnpūšļa sindroma ārstēšana" un "Neirogēna pārmērīgi aktīva slēdzējmuskuļu sindroma ārstēšana" rezultātus vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgi lietojama mirabegrona ieņemšanas veseliem brīvprātīgajiem mirabegrons uzsūcas un maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) sasniedz 3-4 stundu laikā. Absolūtā biopieejamība 25 mg devai ir 29%, bet 50 mg devai tā ir 35%. Vidējais C_{max} un AUC (AUC – zemlīknes laukums) palielinājās vairāk kā proporcionāli devu robežās. Vispārējai vīriešu un sieviešu populācijai divkārtīga mirabegrona devas palielināšana no 50 mg līdz 100 mg paaugstināja C_{max} and AUC_{tau} attiecīgi apmēram 2,9 un 2,6 reizes, kamēr četrcārtēja mirabegrona devas palielināšana no 50 mg līdz 200 mg paaugstināja C_{max} and AUC_{tau} attiecīgi apmēram 8,4 un 6,5 reizes. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 7 dienu laikā, lietojot mirabegronu vienu reizi dienā. Lietojot vienu reizi dienā, mirabegrona līmenis plazmā līdzsvara koncentrācijā ir apmēram divreiz augstāks, kā pēc vienas devas.

Pārtikas ietekme uz uzsūkšanos

Lietojot 50 mg tableti kopā ar taukiem bagātu pārtiku, mirabegrona C_{max} un AUC samazinājās attiecīgi par 45% un 17%. Savukārt, uzņemot pārtiku ar zemu tauku saturu, mirabegrona C_{max} un AUC samazinājās attiecīgi par 75% un 51%. 3. fāzes pētījumos pierādīts mirabegrona drošums un efektivitāte, lietojot to gan ēšanas laikā, gan neatkarīgi no ēdienreizēm. Tādēļ mirabegronu ieteicamajās devās var lietot gan ēšanas laikā, gan neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Mirabegrons tiek plaši izkļiedēts. Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_{ss}) ir apmēram 1670 l. Mirabegrons saistās (aptuveni 71%) ar cilvēka plazmas proteīniem, un demonstrē vidēju afinitāti pret albumīniem un alfa-1 skābo glikoproteīnu. Mirabegrons izplatās ar eritrocītiem. *In vitro* pētījumā ar ^{14}C iezīmēta mirabegrona koncentrācija eritrocītos bija apmēram divas reizes augstāka nekā plazmā.

Biotransformācija

Mirabegrons tiek metabolizēts dažādos veidos, ieskaitot dealkilēšanos, oksidāciju, (tiešo) glikuronidāciju un amīda hidrolīzi. Mirabegrons ir galvenā plazmā cirkulējošā sastāvdaļa, lietojot vienu devu ^{14}C -mirabegronu. Cilvēka plazmā tika konstatēti divi galvenie metabolīti, abi ir 2. fāzes glikuronīdi, kas veido 16% un 11% no kopējās iedarbības. Šie metabolīti nav farmakoloģiski aktīvi.

Balstoties uz *in vitro* pētījumiem, nav ticams, ka mirabegrons varētu inhibēt vienlaicīgi lietotas zāles, kas metabolizējas ar šādiem citohroma P450 enzīmiem: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2E1, jo mirabegrons neinhibē šo enzīmu aktivitāti klīniski nozīmīgās koncentrācijās. Mirabegrons neinducēja CYP1A2 vai CYP3A. Nav paredzams, ka mirabegrons varētu izraisīt klīniski nozīmīgu OCT mediētu zāļu transporta inhibēšanu.

Lai gan *in vitro* pētījumi liecina par CYP2D6 un CYP3A4 nozīmi mirabegrona oksidatīvajā metabolismā, *in vivo* rezultāti norāda, ka šiem izoenzīmiem ir ierobežota loma vispārējā eliminācijā. *In vitro* un *ex vivo* pētījumi parāda butirilholīnesterāzes, UGT un, iespējams, alkohola dehidrogenāzes (ADH) iesaistīšanos mirabegrona metabolismā, papildus CYP3A4 un CYP2D6.

CYP2D6 polimorfisms

Veseliem cilvēkiem, kas genotipiski ir vāji CYP2D6 substrāta (izmanto kā surogātu CYP2D6 inhibēšanai) metabolizētāji, vidējais vienas 160 mg mirabegrona IR devas C_{max} un AUC_{inf} bija par 14% un 19% augstāks, nekā plašiem metabolizētājiem, kas norāda, ka CYP2D6 ģenētiskajam polimorfismam ir minimāla ietekme uz mirabegrona vidējo koncentrāciju plazmā. Mijiedarbība starp mirabegronu un zināmo CYP2D6 inhibitoru nav sagaidāma un netika pētīta. Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja mirabegrons tiek lietots kopā ar CYP2D6 inhibitoriem vai tiek lietots pacientiem ar pavājinātu spēju metabolizēt CYP2D6.

Eliminācija

Kopējais ķermeņa klīrenss (CL_{tot}) no plazmas ir apmēram 57 l/st. Beigu eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir apmēram 50 stundas. Nieru klīrenss (CL_R) ir apmēram 13 l/st., kas atbilst gandrīz 25% CL_{tot} . Mirabegrona eliminācija caur nierēm galvenokārt notiek aktīvās tubulārās sekrēcijas un glomerulārās filtrācijas veidā. Neizmainīta mirabegrona izdalīšanās ar urīnu ir atkarīga no devas un svārstās no apmēram 6,0% pēc 25 mg dienas devas līdz 12,2% pēc 100 mg dienas devas. Pēc 160 mg ^{14}C -mirabegrona dienas devas lietošanas, veseliem brīvprātīgajiem apmēram 55% no radioloģiski iezīmētā izdalās ar urīnu un 34% ar izkārnījumiem. Neizmainītais mirabegrons veidoja 45% no urīna radioaktivitātes, norādot uz metabolītu klātbūtni. Neizmainītais mirabegrons veidoja lielāko daļu no izkārnījumu radioaktivitātes.

Vecums

Mirabegrona un tā metabolītu C_{max} un AUC pēc vairāku devu iekšķīgas lietošanas gados vecākiem brīvprātīgajiem (≥ 65 gadi) bija līdzīgs kā gados jaunākiem brīvprātīgajiem (18-45 gadi).

Dzimums

C_{max} un AUC ir apmēram 40% līdz 50% augstāks sievietēm nekā vīriešiem. C_{max} un AUC atšķirības starp dzimumiem ir izskaidrojamas ar atšķirībām ķermeņa masā un atšķirīgo biopieejamību.

Rase

Pacienta rase mirabegrona farmakokinētiku neietekmēja.

Nieru darbības traucējumi

Pēc vienas 100 mg Betmiga devas lietošanas brīvprātīgajiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (eGFR-MDRD 60 līdz 89 ml/min/1,73 m²), vidējais mirabegrona C_{max} un AUC paaugstinājās par 6% un 31%, salīdzinājumā ar brīvprātīgajiem ar normālu nieru darbību. Brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR-MDRD 30 līdz 59 ml/min/1,73 m²) C_{max} un AUC paaugstinājās attiecīgi par 23% un 66%. Brīvprātīgajiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR-MDRD 15 līdz 29 ml/min/1,73 m²), vidējās C_{max} un AUC vērtības bija par 92% un 118% augstākas. Mirabegrona iedarbība nav pētīta pacientiem, kas slimo ar nieru slimībām beigu stadijā (GFR < 15 ml/min/1,73 m² vai pacientiem, kam nepieciešama hemodialīze).

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas 100 mg Betmiga devas lietošanas brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai), vidējais mirabegrona C_{max} un AUC paaugstinājās par 9% un 19%, salīdzinājumā ar brīvprātīgajiem ar normālu aknu darbību. Brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai), vidējās C_{max} un AUC vērtības bija par 175% un 65% augstākas. Mirabegrona iedarbība nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos pētījumos ir noskaidroti toksicitātes mērķa orgāni, kas atbilst klīniskajiem novērojumiem. Žurkām tika novērota īslaicīga aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās un hepatocītu izmaiņas (nekroze un glikogēna ielēgumu samazināšanās). Žurkām, trušiem, suņiem un pētiķiem novēroja sirdsdarbības paātrināšanos. Genotoksicitātes un karcinogenitātes pētījumi neuzrādīja genotoksicitātes vai karcinogenitātes potenciālu *in vivo*.

Netika konstatēta ietekme uz auglību, lietojot subletālas devas (cilvēkiem ekvivalentā deva bija 19 reizes augstāka nekā maksimālā cilvēkam ieteicamā deva (maximum human recommended dose — MHRD)). Galvenie atklājumi truša embrija attīstības pētījumos ietvēra sirds attīstības anomālijas (dilatēta aorta, kardiomegālija) pie 36 reizes augstākas sistēmiskās iedarbības nekā konstatētas MHRD. Turklāt, pie sistēmiskās iedarbības, kas ir 14 reizes lielāka nekā noteikts MHRD, trušiem tika konstatētas plaušu attīstības anomālijas (trūka papildus plaušu daiva) un paaugstināts risks zaudēt augli pēc implantācijas. Savukārt žurkām novēroja atgriezenisku ietekmi uz osifikāciju (viļņainas ribas, aizkavēta osifikācija, krūšu kaula daļēja pārkaulošanās, metakarpālo vai metatarsālo locītavu osifikācija) pie sistēmiskās iedarbības, kas ir 22 reizes lielāka nekā konstatēts MHRD. Augļa toksicitāti novēroja pie devām, kas saistītas ar mātes toksicitāti. Trušiem konstatēto kardiovaskulāro anomāliju rašanās saistīta ar bēta 1 adnoreceptoru aktivizāciju.

Farmakokinētiskie pētījumi, kas veikti ar radioaktīvi iezīmētu mirabegronu, parādīja, ka žurkām sākotnējais savienojums un/vai tā metabolīti tiek izdalīti pienā tādā daudzumā, kas ir apmēram 1,7 reizes augstāks nekā koncentrācija plazmā 4 stundas pēc lietošanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Makrogols 8 000 un 2 000 000

Hidroksiopropilceluloze

Butilhidroksitoluols

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes

Hipromeloze 2910, 6 mPa.s

Makrogols 8 000

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes

Hipromeloze 2910, 6 mPa.s

Makrogols 8 000

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Uzglabāšanas laiks pēc pudeles pirmās atvēršanas: 6 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Aluminīja/Aluminīja blisteri ar 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 vai 200 tabletēm kastītē.
Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles, kas satur 90 tabletes, ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) vāciņu un silīcija dioksīda gela desikantu. Katra kastīte satur vienu pudeli.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/809/001 – 018

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012.gada 20. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{DD/MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežumasarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes
Mirabegronum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 25 mg mirabegrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 ilgstošās darbības tabletes
20 ilgstošās darbības tabletes
30 ilgstošās darbības tabletes
50 ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes
90 ilgstošās darbības tabletes
100 ilgstošās darbības tabletes
200 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Norijiet tableti veselu. Nesasmalciniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

betmiga 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes
Mirabegronum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 50 mg mirabegrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 ilgstošās darbības tabletes
20 ilgstošās darbības tabletes
30 ilgstošās darbības tabletes
50 ilgstošās darbības tabletes
60 ilgstošās darbības tabletes
90 ilgstošās darbības tabletes
100 ilgstošās darbības tabletes
200 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Norijiet tableti veselu. Nesasmalciniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

betmiga 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes
Mirabegronum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes
Mirabegronum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PUDELĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes
Mirabegronum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 25 mg mirabegrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Norijiet tableti veselu. Nesasmalciniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Pēc pudeles atvēršanas izlietojiet 6 mēnešu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/12/809/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

betmiga 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE PUDELĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes
Mirabegronum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 50 mg mirabegrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Norijiet tableti veselu. Nesasmalciniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Pēc pudeles atvēršanas izlietojiet 6 mēnešu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/12/809/014

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

betmiga 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes
Mirabegronum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 25 mg mirabegrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Norijiet tableti veselu. Nesasmalciniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Pēc pudeles atvēršanas izlietojiet 6 mēnešu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/12/809/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes
Mirabegronum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 50 mg mirabegrona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

90 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Norijiet tableti veselu. Nesasmalciniet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:
Pēc pudeles atvēršanas izlietojiet 6 mēnešu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/12/809/014

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes **Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes** Mirabegrons (*Mirabegronum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Betmiga un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Betmiga lietošanas
3. Kā lietot Betmiga
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Betmiga
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Betmiga un kādam nolūkam tās lieto

Betmiga satur aktīvo vielu mirabegronu. Tas ir urīnpūšļa muskulatūras relaksants (tā saucamais bēta-3 adrenoceptoru agonists), kas samazina pārmērīgi aktīva urīnpūšļa darbību un ārstē saistītos simptomus.

Betmiga lieto pārmērīgi aktīva urīnpūšļa simptomu ārstēšanai pieaugušajiem, piemēram:

- pēkšņa nepieciešamība iztukšot urīnpūsli (t.s. neatliekama vajadzība urinēt);
- vajadzība iztukšot urīnpūsli biežāk nekā parasti (t.s. urinācijas biežuma palielināšanās);
- nespēja kontrolēt urīnpūšļa iztukšošanos (t.s. neatliekama urīna nesaturēšana).

2. Kas Jums jāzina pirms Betmiga lietošanas

Nelietojiet Betmiga šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret mirabegronu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir ļoti augsts nekontrolēts asinsspiediens.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Betmiga lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir problēmas iztukšot urīnpūsli vai vāja urīna strūkļa vai Jūs lietojat citas zāles pārmērīgi aktīva urīnpūšļa sindroma ārstēšanai, tādas kā antiholīnerģiskie līdzekļi;
- ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi. Ārsts var samazināt Jūsu devu vai ieteiks nelietot Betmiga, īpaši, ja lietojat vēl citas zāles, piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai), ritonavīru (zāles HIV/AIDS ārstēšanai) vai klaritromicīnu (zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai). Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat.
- ja Jums ir izmaiņas EKG (sirds izmeklēšana), kas zināmas kā QT intervāla pagarinājums vai Jūs lietojat kādas zāles, kas to izraisa, piemēram:
 - o zāles, kuras izmanto sirds darbības ritma traucējumu ārstēšanai, piemēram, hinidīns, sotalols, prokaīnamīds, ibutilīds, flekainīds, dofetilīds un amiodarons;
 - o zāles alerģiskā rinīta ārstēšanai;
 - o antipsihotiskie līdzekļi (zāles garīgu slimību ārstēšanai), piemēram, tioridazīns, mezoridazīns, haloperidols un hlorpromazīns;

- antibakteriālie līdzekļi, piemēram, pentamidīns, moksifloksacīns, eritromicīns un klaritromicīns.

Mirabegrons var izraisīt Jūsu asinsspiediena paaugstināšanos vai pasliktināt Jūsu asinsspiedienu, ja Jums iepriekš ir bijuši asinsspiediena paaugstināšanās gadījumi. Ir ieteicams, lai Jūsu ārsts kontrolētu Jūsu asinsspiedienu, kamēr Jūs lietojat mirabegronu.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo šai vecuma grupai Betmiga drošums un efektivitāte nav pierādīta.

Citas zāles un Betmiga

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Betmiga var ietekmēt citu zāļu darbību, un citas zāles var ietekmēt šo zāļu darbību.

- Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat tioridazīnu (zāles garīgu slimību ārstēšanai), propafenonu vai flekainīdu (zāles sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai), imipramīnu vai dezipramīnu (zāles depresijas ārstēšanai). Ja lietojat kādu no šīm zālēm, var būt nepieciešama devas pielāgošana, ko veic Jūsu ārsts.
- Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat digoksīnu (zāles sirds mazspējas vai sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai). Jūsu ārsts noteiks šo zāļu koncentrāciju asinīs. Ja koncentrācija ir ārpus noteiktā diapazona, Jūsu ārsts pielāgos digoksīna devu.
- Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat dabigatrāna eteksilātu (zāles, kuras lieto, lai mazinātu smadzenēs vai ķermenī esoša asinsvada nosprostošanās risku, veidojoties asins receklis, pieaugušiem pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem (priekškambaru mirdzaritmiju) un papildu riska faktoriem. Ja lietojat šīs zāles, var būt nepieciešama devas pielāgošana, ko veic Jūsu ārsts.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, Betmiga nevajadzētu lietot.

Ja Jūs barojat ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ir iespēja, ka šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Betmiga jāpieņem Jums un Jūsu ārstam. Terapijas laikā ar Betmiga barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav informācijas, kas liecina par šo zāļu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Betmiga

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 50 mg tablete vienu reizi dienā iekšķīgi. Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, Jūsu ārsts var veikt devas samazināšanu līdz 25 mg vienu reizi dienā, tableti lietojot iekšķīgi. Tablete jālieto, uzdzerot šķidrumu un norijot to veselu. Tableti nesasmalciniet vai nesakošļājiet. Betmiga var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja esat lietojis Betmiga vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tabletes, nekā noteikts, vai arī kāds cits ir netīšām ieņēmis Jūsu tabletes, nekavējoties sazinieties ar Jūsu ārstu, farmaceitu vai griezieties pēc palīdzības uz slimnīcu.

Pārdozēšanas simptomi var būt: spēcīga sirdsdarbība, paātrināts pulss vai paaugstināts asinsspiediens.

Ja esat aizmirsis lietot Betmiga

Ja esat aizmirsis lietot zāles, lietojiet aizmirsto devu tiklīdz atceraties. Ja līdz nākamās devas lietošanai ir mazāk nekā 6 stundas, izlaidiet devu un lietojiet zāles parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat izlaidis vairākas devas, pastāstiet to Jūsu ārstam un rīkojieties pēc viņa ieteikuma.

Ja pārtraucat lietot Betmiga

Nepārtrauciet ārstēšanas kursu ar Betmiga, ja nenovērojat tūlītēju iedarbību. Urīnpūslim ir nepieciešams adaptācijas laiks. Jums jāturpina lietot tabletes. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, tiklīdz urīnpūšļa stāvoklis ir uzlabojies. Zāļu lietošanas pārtraukšana var izraisīt pārmērīgi aktīva urīnpūšļa sindroma simptomu atjaunošanos.

Pirms Betmiga lietošanas pārtraukšanas vispirms konsultējieties ar ārstu, jo slimības simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Viena no nopietnākajām blakusparādībām var būt neregulāra sirdsdarbība (ātriju fibrilācija). Šī blakusparādība tiek novērota reti (var izpausties 1 no 100 cilvēkiem), taču ja šī blakusparādība tiek konstatēta, nekavējoties pārtrauciet zāļu lietošanu un griežieties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības.

Ja Jums parādās galvassāpes, sevišķi pēkšņas galvassāpes, migrēnai līdzīgas (pulsējošas) galvassāpes, pastāstiet Jūsu ārstam. Tās var būt izteikti paaugstināta asinsspiediena pazīmes.

Citas blakusparādības:

Blakusparādības, sastopamas bieži (var skart 1 no 10 cilvēkiem)

- paātrināta sirdsdarbība (tahikardija)
- urīnizvadsistēmas orgānu infekcijas (urīnceļu infekcijas)
- slikta dūša
- aizcietējums
- galvassāpes
- caureja
- reibonis

Blakusparādības, sastopamas retāk (var skart 1 no 100 cilvēkiem)

- urīnpūšļa infekcijas (cistīts)
- labi jūtama sirdsdarbība (sirdsklauves)
- maksts infekcijas
- gremošanas traucējumi (dispepsija)
- kuņģa infekcijas (gastrīts)
- locītavu pietūkums
- maksts vai vulvas nieze (dzimumorgānu nieze)
- paaugstināts asinsspiediens
- paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija (GGT, ASaT un ALaT)
- nieze, izsitumi vai nātrene (nātrene, izsitumi, makulāri izsitumi, papulāri izsitumi, nieze)

Blakusparādības, sastopamas reti (var skart 1 no 1 000 cilvēkiem)

- plakstiņu pietūkums (plakstiņu tūska)

- lūpu pietūkums (lūpu tūska)
- dziļo ādas slāņu tūska, šķidrums uzkrāšanās dēļ, kas var ietekmēt jebkuru citu ķermeņa daļu, ieskaitot sejas, mēles vai rīkles pietūkumu, un spēj izraisīt elpošanas grūtības (angioedēma)
- mazi, purpursarkani plankumi uz ādas (purpura)
- sīko asinsvadu iekaisums, galvenokārt ādā (leikocitoklastiskais vaskulīts)
- nespēja pilnīgi iztukšot urīnpūsli (urīna aizture)

Blakusparādības, sastopamas ļoti reti (var skart 1 no 10 000 cilvēkiem)

- hipertensīvā krīze

Blakusparādības, sastopamība nav zināma (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- bezmiegs
- apjukums

Lietojot Betmiga, varētu pieaugt gadījumu skaits, kad Jūs nespējat iztukšot urīnpūsli, ja Jums ir urīnceļu aizsprostojums vai Jūs lietojat citas zāles pārmodīgi aktīva urīnpūšļa sindroma ārstēšanai. Nekavējoties pastāstiet Jūsu ārstam, ja Jūs nespējat iztukšot urīnpūsli.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Betmiga

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera vai pudeles pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pēc pudeles pirmās atvēršanas tabletes var uzglabāt 6 mēnešus.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Betmiga satur

- Aktīvā viela ir mirabegrons.
Betmiga 25 mg ilgstošās darbības tabletes
Katra tablete satur 25 mg mirabegrona.
Betmiga 50 mg ilgstošās darbības tabletes
Katra tablete satur 50 mg mirabegrona.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: makrogols, hidroksipropilceluloze, butilhidroksitoluols, magnija stearāts
Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 25 mg tablete).

Betmiga ārējais izskats un iepakojums

Betmiga 25 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes ir ovālas, ar brūnu apvalku, ar vienā pusē iespiestu ražotāja firmas zīmi un uzrakstu "325".

Betmiga 50 mg ilgstošās darbības apvalkotās tabletes ir ovālas, ar dzeltenu apvalku, ar vienā pusē iespiestu ražotāja firmas zīmi un uzrakstu "355".

Betmiga ir pieejamas alumīnija/alumīnija blisteros pa 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 vai 200 tabletēm iepakojumā un augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar silīcija gela desikantu ar bērniem neatveramu aizvākojumu pa 90 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami. Iepakojums pudelē tirgū var nebūt pieejams.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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

Francija

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

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par mirabegronu PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Reģistrācijas apliecības īpašnieks kumulatīvi izvērtēja apjukuma stāvokļa gadījumus, lietojot ALGT (*High – Level Groups Terms - HLGT*) delīriju (ieskaitot, apjukumu). No 138 identificētiem gadījumiem reģistrācijas apliecības īpašnieks nevienu neuzskatīja par rādītāja gadījumu un tikai 55 gadījumi tika klasificēti, kā informatīvi. No šiem informatīviem gadījumiem tikai 14 gadījumi bija detalizēti aprakstīti, tā kā tos uzskatīja par pozitīviem informatīviem gadījumiem. No šiem gadījumiem, 9 pacientiem apjukuma simptomi sākās vienas nedēļas laikā pēc mirabegrona lietošanas uzsākšanas un visiem no tiem bija pozitīva reakcija uz zāļu lietošanas pārtraukšanu. Viņi atveseļojās īsā laikā pēc mirabegrona lietošanas pārtraukšanas. Bija arī gadījums ar apstiprinātu pozitīvu reakciju un simptomiem uz zāļu lietošanas atsākšanu trīs reizes pēc mirabegrona lietošanas uzsākšanas. Turklāt starp gadījumiem, kurus reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja par informatīviem neapstiprinātiem gadījumiem, bija arī apjukuma saasināšanās gadījums 2 dienu laikā pēc mirabegrona lietošanas sākuma un anamnēzē par līdzīgu epizodi ziņoja 2 mēnešus pirms bija uzsākta mirabegrona lietošana.

Kumulatīvi un saskaņā ar kopsavilkuma tabulām apjukuma stāvoklis bija visbiežāk ziņotais nopietnais psihiskais traucējums (37 nopietni ziņojumi, 18,5 % no paziņotiem nopietniem psihiskiem traucējumiem).

Kopumā, lai gan lielākajai daļai pacientu bija iepriekš pastāvoši medicīniski stāvokļi vai vienlaikus lietota terapija, kas spēj izraisīt apjukuma stāvokli, ir daži gadījumi ar īsu laiku līdz sākumam un ar pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un divi gadījumi ar pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas atsākšanu (viens apstiprināts un viens iespējams). Vairums pacientu ir gados vecāki pacienti saskaņā ar informāciju, kura iekļauta EVDAs (*EudraVigilance Data - EVDAs*), bet ir arī jauni pacienti. Turklāt mirabegrona lietošana gados vecākiem pacientiem ir augsta saskaņā ar pēcreģistrācijas iedarbības datiem sniegtiem PADZ.

Tādēļ, pēc visu datu izskatīšanas apjukuma stāvoklis jāiekļauj zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ar biežumu – nav zināmi.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par mirabegronu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu mirabegronu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.